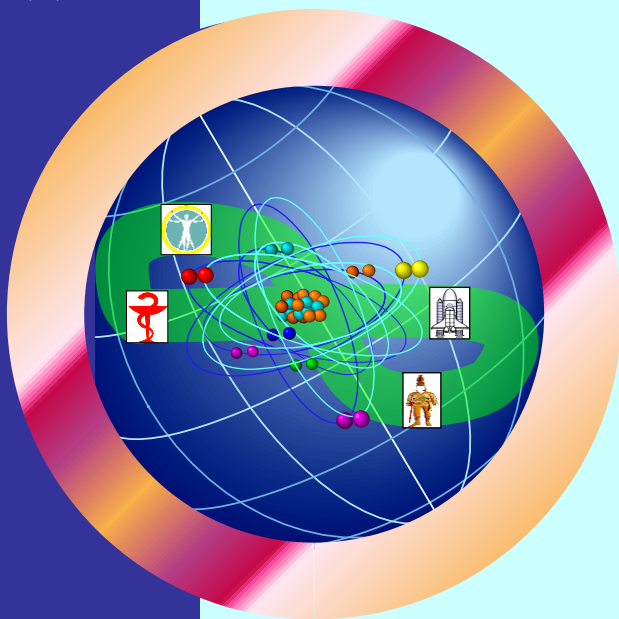


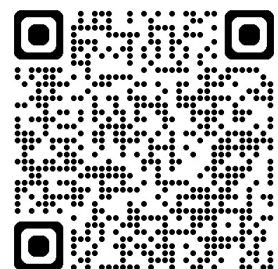


**РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ**

**Ғылым және  
Денсаулық Сақтау  
Наука и  
Здравоохранение**



**Volume 26,  
Issue 3  
2024**



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

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

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

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

Подписной индекс 74611  
в каталоге «Казпочта»  
Цена свободная

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

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

Выпускающий редактор:  
Э.Ф. Сапаргалиева

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

При цитировании материалов  
ссылка на журнал обязательна.  
Отпечатано в типографии  
Медицинского университета Семей  
Подписано в печать: 30.06.2024г.  
Формат 60х90/8.  
Печать цифровая. Усл.п.л 32,3  
Тираж 500 экз., зак.182

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

# НАУКА И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

## РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

### Том 26 №3, 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 биомедицинское научное сообщество, практикующие врачи, докторанты и магистранты в области медицины и общественного здоровья.

**Главный редактор:** **А.А. Дюсупов**  
доктор медицинских наук, профессор

**Зам. главного редактора:** **Н.Б. Омаров**  
доктор PhD, Проректор по науке  
и стратегическому развитию.

#### Редакционный совет:

Абдрахманов А.С. (Нур-Султан, Казахстан)  
Акильжанова А.Р. (Нур-Султан, Казахстан)  
Акшулаков С.К. (Нур-Султан, Казахстан)  
Баймаханов Б.Б. (Алматы, Казахстан)  
Брузати Лука Джиованни Карло (Удин, Италия)  
Виджай Кумар Чатту (Торонто, Канада)  
Гржибовский А.М. (Архангельск, Российская Федерация)  
Гюрель Фазыл Сердар (Анкара, Турция)  
Даутов Т.Б. (Нур-Султан, Казахстан)  
Джерзи Крупински Белецки (Барселона, Испания)  
Жумадилов Ж.Ш. (Нур-Султан, Казахстан)  
Кавальчи Чемиль (Анкара, Турция)  
Карпенко А.А. (Новосибирск, Российская Федерация)  
Ковальчук В.В. (Санкт-Петербург, Российская Федерация)  
Лесовой В.Н. (Харьков, Украина)  
Лукьянов С.А. (Москва, Российская Федерация)  
Мутиг К. (Шарите, Германия)  
Носо Й. (Шимане, Япония)  
Раманкулов Е.М. (Нур-Султан, Казахстан)  
Степаненко В.Ф. (Обнинск, Российская Федерация)  
Тапбергенов С.О. (Семей, Казахстан)  
Тринчеро Элизабетта Флора Ольга (Милан, Италия)  
Хоссейни Хенгаме (Скрантон, Соединенные Штаты Америки)  
Хоши М. (Хиросима, Япония)  
Шейнин А. (Тель-Авив, Израиль)

The Ministry of Healthcare  
of the Republic of Kazakhstan

**Publisher: NCJSC**  
**«Semey Medical University»**  
Established in 1999

Journal is registered in Ministry of Information and Communication of the Republic of Kazakhstan in the Committee of Information. Certificate of registration of a periodical printed publication № 17773-Ж.

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

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

**Subscription index in catalogue of "Kazpost" 74611**

Open price.

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

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

**Address of editor office and publisher:**

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

**Publishing editor:**

E.F. Sapargaliyeva

**Translators:**

S.A. Zhaukenova,  
N.A. Shumskiy

Reprint of text without journal permission is forbidden.

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

Printed by printing office of Semey medical university

**Signed in press** on 30 June 2024

Format 60x90/8, 30,5 Digital printing.

Circulation 500 copies, ord. 182

Online ISSN: 3007 – 0244

Print ISSN: 2410 – 4280

# SCIENCE & HEALTHCARE

**PEER-REVIEWED SCIENTIFIC-PRACTICAL  
MEDICAL JOURNAL**

**Volume 26 №3, 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 biomedical scientific community, practicing physicians, doctoral- and master - students in the fields of medicine and public health.

**Chief editor:**

**A.A. Dyussupov**

Doctor of medical science, Professor

**Deputy Editor in Chief:**

**N.B. Omarov**

PhD, Vice-Rector for Science and Strategic Development

**Editorial board:**

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

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

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

Baimakhanov B.B. (Almaty, Kazakhstan)

Brusati Luca G. (Udine, Italy)

Vijai Kumar Chattu (Toronto, Canada)

Grijbovski A.M. (Arkhangelsk, Russian Federation)

Gurel Fazil Serdar (Ankara, Turkey)

Jerzy Krupinski Bielecki (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 №303 30.03.2021ж.)

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

Каталогтағы жазылу индексі  
«Казпочта» 74611

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

**Баспаның және баспагердің мекен-жайы:**

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

**Баспа редакторы:**

Э.Ф. Сапарғалиева

**Аудармашылар:**

С.А. Жаукенова, Н.А. Шумский

Журналдың рұқсатынсыз мәтіндерді қайта басуға тиым салынады.

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

Семей медицина университетінің баспаханасында басылған

Баспаға қол қойылды 30.06.2024.  
Формат 60x90/8. Баспа сандық.  
Шартты-баспа парағы 30,5  
Таралуы 500 дана. Зак.182

Online ISSN: 3007 – 0244

Print ISSN: 2410 – 4280

# ҒЫЛЫМ ЖӘНЕ ДЕНСАУЛЫҚ САҚТАУ РЕЦЕНЗИЯЛАНАТЫН МЕДИЦИНАЛЫҚ ҒЫЛЫМИ-ПРАКТИКАЛЫҚ ЖУРНАЛ

## Том 26 №3, 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. Биомедициналық ғылыми қоғамдастық, тәжірибелік дәрігерлер, медицина мен қоғамдық денсаулық саласындағы докторанттар мен магистранттар журналдың негізгі оқырман аудиториясы болып табылады.

**Бас редактор:**

**А.А. Дүсіпов**

медицина ғылымдарының докторы, профессор

**Бас редактордың орынбасары:**

**Н.Б. Омаров,**

PhD, Ғылым және стратегиялық даму жөніндегі Проректор

**Редакциялық кеңес:**

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

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

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

Баймаханов Б.Б. (Алматы, Қазақстан)

Брузати Лука Джиованни Карло (Удин, Италия)

Виджай Кумар Чатту (Торонто, Канада)

Гржибовский А.М. (Архангельск, Российская Федерация)

Гюрель Фазыл Сердар (Анкара, Түркия)

Джерзи Крупински Белецки (Барселона, Испания)

Даутов Т.Б. (Нұр-Сұлтан, Қазақстан)

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

Кавальчи Чемиль (Анкара, Түркия)

Карпенко А.А. (Новосибирск, Ресей Федерациясы)

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

Лесовой В.Н. (Харьков, Украина)

Лукьянов С.А. (Москва, Ресей Федерациясы)

Мутиг К. (Шарите, Германия)

Носо Й. (Шимане, Жапония)

Раманқұлов Е.М. (Нұр-Сұлтан, Қазақстан)

Степаненко В.Ф. (Обнинск, Ресей Федерациясы)

Тапбергенов С.О. (Семей, Қазақстан)

Тринчеро Элизабетта Флора Ольга (Милан, Италия)

Хоссейни Хенгаме (Скрантон, Америка Құрама Штаттары)

Хоши М. (Хиросима, Жапония)

Шейнин А. (Тель-Авив, Израиль)

## Содержание

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Шаханова А.Т., Жумадилова З.К., Каскабаева А.Ш., Шаханов Т.Е., Муздубаева Ж.Е., Узбеканова А.К., Козыбаева А.Ж., Байбакирова Я.Е., Ахан А.Н.  
Оценка образования фиброза печени у пациентов с хроническим панкреатитом с помощью неинвазивных индексов АСТ/АЛТ, APRI index, FIB4 Score  
**Abdul M., Nikitin I.G., Gaponova I.I., Vasilyeva I.V., Alieva S.A., Baiburova A.B.**  
NAT2 Gene polymorphisms is a risk factor in patients Co-infected with HIV and tuberculosis
- Ахметов А.Ж., Булегенов Т.А., Аймагамбетов М.Ж., Омаров Н.Б., Колядо В.Б., Байбусинова А.Ж., Жусупов С.М., Масалов А.Е., Абдрахманов С.Т., Әуенов М.Ә.**  
Качество жизни больных с хроническим панкреатитом  
**Madiyeva M., Raissov D., Almisaev K., Kultumanova N., Mukanova A., Ilyasheva G., Lenskiy Ye., Tlegenov A., Yerlanov A., Yestayeva Zh., Zhakupova A., Zamanbek A.**  
Bone Density in Men Living in the Abay Region of Kazakhstan
- Чередниченко О.Г., Демченко Г.А., Капышева У.Н., Бахтиярова Ш.К., Пилюгина А.Л., Кожаниязова У.Н., Жаксымов Б.И., Койбасова Л.У.**  
Иммунологический и цитогенетический статус относительно здоровых жителей г. Алматы и Алматинской области в динамике
- Латышев Д.Ю., Лобанов Ю.Ф., Дорохов Н.А., Болденкова И.Ю., Тайоразова Г.Б., Алимбаева А.Р., Аильбаева Н.М., Абылгазинова А.Ж., Иманмадиева Д.М., Ахметжанова Д.О., Даирбеков Е.Е., Капанова А.А.**  
Эрозивный эзофагит у детей школьного возраста (пятилетний период наблюдения)
- Советов Б.С., Олжаева Р.Р., Смаилов Н.С., Кайрханова Ы.О., Муртазина Д.Д., Сыдыкова К.Т., Динжуманова Р.Т., Абылгазинова А.Ж.**  
Симпатикалық гиперактивация кезінде  $\beta$ -адреноблокатор метопрололдың, АМФ және аденозиннің метаболитикалық әсерлері
- Сакуов Ж.Н., Хасенбекова Ж.Р., Калиева К.С., Уызбаева И.К., Жантүреева А.А., Жусупова Г.Д., Таржанова Д.Ш.**  
Исследование ранозаживляющих свойств субстанции на основе растения Жузгун (G 15) в эксперименте
- Койбасова Л.У., Демченко Г.А., Абдрешов С.Н., Парманбекова М.Х., Жунусова Г.С., Джусипбекова Б.А., Байболатова Л.М.**  
Эндотелиальная дисфункция лимфатических сосудов крыс при остром панкреатите и его коррекция

## Table Of Contents

## ORIGINAL ARTICLES

- 7-15 **Shakhanova A.T., Zhumadilova Z.K., Kaskabaeva A.Sh., Shakhanov T.E., Muzdubaeva Zh.E., Uzbekanova A.K., Kozybaeva A.Zh., Baybakirova Y.E., Akhan A.N.**  
Evaluation of liver fibrotic formation in patients with chronic pancreatitis using non-invasive AST/ALT index, APRI index, FIB4 Score
- 16-23 **Абдул М., Никитин И.Г., Гапонова И.И., Васильева И.В., Алиева С.А., Байбурава А.Б.**  
Полиморфизм гена NAT2 – фактор риска у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ и туберкулезом
- 24-33 **Akhmetov A.Zh., Bulegenov T.A., Aimagambetov M.Zh., Omarov N.B., Kolyado V.B., Baibussinova A.Zh., Zhusupov S.M., Masalov A.E., Abdrakhmanov S.T., Auenov M.A.**  
Quality of life of patients with chronic pancreatitis
- 34-39 **Мадиева М., Раисов Д., Альмисаев К., Культуманова Н., Муканова А., Ильяшева Г., Ленский Е., Тлегенов А., Ерланов А., Естаева Ж., Жакупова А., Заманбек А.**  
Минеральная плотность костной ткани у мужчин, проживающих в области Абай Казахстана
- 40-53 **Cherednichenko O.G., Demchenko G.A., Kapysheva U.N., Bakhtiyarova Sh.K., Pilyugina A.L., Kozhaniyazova U.N., Zhaksymov B.I., Koibasova L.U.**  
Immunological and cytogenetic status relatively healthy residents of Almaty city and Almaty region in dynamics
- 54-62 **Latyshev D.Yu., Lobanov Yu.F., Dorokhov N.A., Boldenkova I.Yu., Taiorazova G.B., Alimbayeva A.R., Ailbayeva N.M., Abylgazinova A.Zh., Imanmadiyeva D.M., Ahmetzhanova D.O., Dairbekov Ye.Ye., Kapanova A.A.**  
Erosive esophagitis in school-age children (five-year observation period)
- 63-72 **Sovetov B.S., Olzhaeva R.R., Smailov N.S., Kairkhanova Y.O., Murtazina D.D., Sydykova K.T., Dinzhumanova R.T., Abylgazinova A.Zh.**  
Metabolic effects of  $\beta$ -blockers metoprolol, AMP and adenosine in sympathetic hyperactivation
- 73-81 **Sakuov Zh.N., Khassenbekova Zh.R., Kaliyeva K.S., Uyzbaeva I.K., Zhantureeva A.A., Zhussupova G.D., Tarzhanova D.Sh.**  
Experimental study of the wound-healing properties of a substance based on the Zhuzgun plant (G15)
- 82-90 **Koibasova L.U., Demchenko G.A., Abdreshov S.N., Parmanbekova M.H., Zhunusova G.S., Dzhusipbekova B.A., Baibolatova L.M.**  
Endothelial dysfunction of lymphatic vessels in rats with acute pancreatitis and its correction

- Kosherbayeva L.K., Altynbekov K.K., Imangalieva L.T., Akhtayeva N.S., Kozhageldiyeva L., Kurmanalina S.K., Imamatinova A.M.**  
Primary care psychologists' knowledge of autism spectrum disorders
- Koshmaganbetova G.K., Zhylybekova A., Grjibovski A.M., Glushkova N.**  
Perceptions of informal care for older adults by healthcare and social workers in Kazakhstan: a qualitative study
- Bolatov A., Amanzholov A.D., Mukazhanova A.E., Smailova D.S., Zhorokpayeva M.D.**  
Validation of healthcare workers' motivation scale in Kazakhstan
- Акпанова Т.Ж., Рахыпбеков Т.К., Mussakhanova A.K., Dauletyarova M.A., Jamedinova U.S.**  
Awareness of the "One Health" principles among specialists of the Public Health system and Veterinary service of Kazakhstan
- Орақбай Л.Ж., Молдамырза С.С., Адилханова А.Н.**  
Қазақстанның алғашқы медициналық-санитарлық көмек жүйесіндегі созылмалы жұқпалы емес ауруы бар науқастарды диспансерлік бақылауды ұйымдастыру бойынша қолданыстағы нормативтік-құқықтық базасын зерделеу
- Алтынбеков С.А., Алтынбекова Г.И., Садвакасова Г.А.**  
К вопросу о закреплении законодательной нормы добровольного скрининга на определение психоактивных веществ в биологических средах
- 91-98 Кошербаева Л.К., Алтынбеков К.К., Имангалиева Л.Т., Ахтаева Н.С., Кожагельдиева Л., Курманалина С.К., Имаматдинова А.М.**  
Знания психологов первичной медико-санитарной помощи о расстройствах аутистического спектра
- 99-107 Кошмаганбетова Г.К., Жылкыбекова А., Гржибовский А.М., Глушкова Н.Е.**  
Восприятие неформального ухода за пожилыми людьми сотрудниками здравоохранения и социальными работниками в Казахстане: качественное исследование
- 108-115 Болатов А., Аманжолов А.Д., Мұқажанова А.Е., Смаилова Д.С., Жорокпаева М.Д.**  
Валидация шкалы мотивации медицинских работников в Казахстане
- 116-122 Акпанова Т.Ж., Рахыпбеков Т.К., Мусаханова А.К., Даулетьярова М.А., Джамединова У.С.**  
Осведомленность специалистов системы здравоохранения и ветеринарной службы Казахстана о принципах «Единое Здоровье»
- 123-128 Orakbay L.J., Moldamyrza S.S., Adilkhanova A.N.**  
Analysis of the Current Regulatory Framework in the Primary HealthCare System for the Organization of Dynamic Observation of Patients with Chronic Non-communicable Diseases
- 129-135 Altynbekov S.A., Altynbekova G.I., Sadvakassova G.A.**  
On the issue of consolidating the legislative norm of voluntary screening for the determination of psychoactive substances in biological environments
- ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**
- Maimysheva S.Yu., Karazhanova L.K., Orekhov A.Yu., Chinybaeva A.A., Ashirov B.A.**  
Pathophysiological and Clinical Correlations between Bronchial Asthma and Metabolic Syndrome: A Review
- Dautbayeva Zh.S., Abdrakhmanova Zh.S., Rakhimzhanova R.I., Akhmedyanova Z.U., Makenkyzy A., Takeeva N.F., Saitova K.M., Kussainova A.A., Kassym L.T.**  
Exploring clinical, pathogenetic, and diagnostic dimensions of nasolacrimal drainage system pathologies
- Баймуханова М.С., Курманова Г.М., Аканов Ж.А.**  
HCV -инфекция и сахарный диабет. Обзор литературы
- Надыров К.Т., Самарова У.С., Малгаждарова А.Е. Алдабекова Г.У., Абрашидова С.Б.**  
Распространённость и факторы риска гестационного сахарного диабета
- 136-143 Маймышева С.Ю., Каражанова Л.К., Орехов А.Ю., Чиныбаева А.А., Аширов Б.А.**  
Патогенетические и клинические аспекты взаимосвязи бронхиальной астмы и метаболического синдрома: обзор литературы
- 144-154 Даутбаева Ж.С., Абдрахманова Ж.С., Рахимжанова Р.И., Ахмедиянова З.У., Макенқызы А., Такеева Н.Ф., Сaitова К.М., Кусаинова А.А., Касым Л.Т.**  
Клинико-патогенетические и диагностические аспекты патологии носослезной дренажной системы
- 155-163 Vaimukhanova M.S., Kurmanova G.M., Akanov Zh.A.**  
HCV infection and diabetes mellitus. A review
- 164-174 Nadyrov K.T., Samarova U.S., Malgazhdarova A.E. Aldabekova G.U., Abdrashidova S.B.**  
Prevalence and risk factors of gestational diabetes mellitus

**Slobodchikova T.S., Izmailovich M.R., Amirbekova J.T., Tayzhanova D.Zh., Skvortsova A.V., Vazenmiller D.V., Mustafin R.T., Tanriverdiev K.F., Shaikhina Z.T.**  
Features of preeclampsia course at IVF-induced pregnancy: literary review

**Kurmasheva A.T., Khismetova Z.A., Iskakova N.S., Serikova-Esengeldina D.S., Rakhmetova V.S., Akhmetova K.M.**  
Current medical and social problems of hereditary diseases in children, including spinal muscular atrophy. Literature review

**Zhanbyrbaev S.Zh., Auyenov M.A., Abdrakhmanov S.T., Dzhumabekov A.T., Kulzhanov M.K., Masalov A.E., Baytoreev M.S., Kashtaev R.E., Omarov N.B., Aimagambetov M.Zh.**  
Measures to prevent complications in thoracic surgery. Review

### **МЕДИЦИНСКОЕ ОБРАЗОВАНИЕ**

**Kozhanova S.K., Esbolatova G.M., Sadykova D.O., Uzbekova S.E.**  
Effective assessment methods in integrated modular learning

### **КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ**

**Biniyazova A.A., Khaibullin T.N., Filippova N.A., Alimkhanova A.N., Zhumagali D.Sh.**  
Mirror therapy in the treatment of phantom pain. A case report

**Gainutdin A.E., Nersesov A.V., Raisova A.M., Suleimenova D.S., Ashimova N.A., Madenova S.S., Shamshidinova M.A., Ismagulova M.A., Mustapayeva A.A., Seitman B.A., Rakhmatalieva M.N., Kakimova M.T., Aznabakieva M.M., Yessimova A.A.**  
Determination of nutritional status in patients with inflammatory bowel diseases using bioimpedance research. Analysis of clinical cases

**Қўрбанбеков Н.Ә., Кусманова Н.Ж., Сембиева Ж.М., Алимханова Г.Н., Сулейменов М.Б.**  
Клинический случай: некетотическая гиперглициемия у новорожденного

**Каражанова Л.К., Чиныбаева А.А., Орехов А.Ю.**  
Кардиомиопатия Такоцубо в послеродовом периоде: клинический случай

**Бастарбекова Л.А., Рахимжанова Р.И., Даутов Т.Б., Алтенов К.С., Молдаханова Ж.А., Бимахан А.Ж., Калиев Б.Б.**

Поздняя комплексная диагностика и коррекция тотального аномального дренажа легочных вен у пациентки репродуктивного возраста

**175-185 Слободчикова Т.С., Измаилович М.Р., Амирбекова Ж.Т., Тайжанова Д.Ж., Скворцова А.В., Вазенмиллер Д.В., Мустафин Р.Т., Танривердиев К.Ф., Шайхина З.Т.**  
Особенности развития преэклампсии при ЭКО-индуцированной беременности: обзор литературы

**186-193 Курмашева А.Т., Хисметова З.А., Искакова Н.С., Серикова-Есенгельдина Д.С., Рахметова В.С., Ахметова К.М.**

Современные медико-социальные проблемы наследственных заболеваний у детей, в том числе спинальной мышечной атрофии. Обзор литературы

**194-202 Жанбырбаев С.Ж., Әуенов М.Ә., Абдрахманов С.Т., Джумабеков А.Т., Кулжанов М.К., Масалов А.Е., Байтореев М.С., Каштаев Р.Е., Омаров Н.Б., Аймагамбетов М.Ж.**

Меры профилактики осложнений в торакальной хирургии. Обзор литературы

### **MEDICAL EDUCATION**

**203-209 Кожанова С.К., Есболатова Г.М., Садыкова Д.О., Узбекова С.Э.**  
Эффективные методы оценивания в интегрированном модульном обучении

### **CLINICAL CASE**

**210-214 Биниязова А.А., Хайбуллин Т.Н., Филиппова Н.А., Алимханова А.Н., Жумагали Д.Ш.**  
Зеркальная терапия в лечении фантомных болей. Клинический случай

**215-221 Гайнутдин А.Е., Нерсесов А.В., Раисова А.М., Сулейменова Д.С., Ашимова Н.А., Маденова С.С., Шамшидинова М.А., Исмагулова М.А., Мустапаева А.А., Сеитман Б.А., Рахматалиева М.Н., Какимова М.Т., Азнабакиева М.М., Есимова А.А.**  
Определение нутритивного статуса у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника с использованием биоимпедансного исследования. Разбор клинических кейсов

**222-228 Kurbanbekov N.A., Kusmanova N.Z., Sembieva Z.M., Alimkhanova G.N., Suleimenov M.B.**  
Clinical case: non-ketotic hyperglycemia in a newborn

**229-234 Karazhanova L.K., Chinybaeva A.A., Orekhov A.Yu.**  
Postpartum Takotsubo Cardiomyopathy: A Clinical Case

**235-240 Bastarbekova L.A., Rakhimzhanova R.I., Dautov T.B., Altenov K.S., Moldakhanova Zh.A., Bimakhan A.Zh., Kaliyev B.B.**

Late complex diagnosis and correction of total anomalous drainage of the pulmonary veins in a patient of reproductive age

Получена: 07 Января 2024 / Принята: 11 Июня 2024 / Опубликовано online: 30 Июня 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.3.001

УДК 616.37-002+616.36-002

## **ОЦЕНКА ОБРАЗОВАНИЯ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ С ПОМОЩЬЮ НЕИНВАЗИВНЫХ ИНДЕКСОВ АСТ/АЛТ, APRI INDEX, FIB4 SCORE**

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

**Зауреш К. Жумадилова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6211-6154>

**Алида Ш. Каскабаева**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-5184-214X>

**Тунгышхан Е. Шаханов**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-8698-7541>

**Жанна Е. Муздубаева**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-9058-1878>

**Айнур К. Узбеканова**<sup>2</sup>,

**Асель Ж. Козыбаева**<sup>2</sup>,

**Ясмин Е. Байбакирова**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0009-0002-1169-3706>

**Аяжан Н. Ахан**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0009-0007-0284-963X>

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

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

### **Резюме**

**Введение:** Рост мирового населения, миграция населения, увеличение употребления алкоголя, табака, губительные диеты, рост ожирения и метаболического синдрома среди молодого поколения добавляет свой вклад в эпидемиологию хронического панкреатита. Метаболически-ассоциированная жировая болезнь печени (МЖБП) является одной из хронических метаболических заболеваний, которая чаще всего развивается на фоне сахарного диабета (СД) 2 типа, ожирения и артериальной гипертензии. Развитие МЖБП у пациентов с хроническим панкреатитом провоцируется несбалансированным питанием, стрессами, употреблением алкоголя и курением, а также наличие избыточного веса или ожирения у пациента и другие факторы внешней среды и образа жизни способствуют прогрессированию МЖБП.

**Цель:** изучить диагностическое значение неинвазивных индексов АСТ/АЛТ, APRI index (Aminotransferase to platelet ratio index) и Fibrosis-4 Score (FIB-4 Score) Index у пациентов с хроническим панкреатитом для оценки образования фиброза печени.

**Материалы и методы:** Наше исследование было одномоментным поперечным ретроспективным. В нем участвовали пациенты мужского и женского пола в возрасте от 18 до 75 лет, с подтвержденным диагнозом «Хронический панкреатит», получавших стационарное лечение в отделении Гастроэнтерологии Университетского госпиталя НАО «Медицинский университет Семей» в период с 01.01.2021 по 31.12.2023 гг. Из исследования исключались пациенты, имевшие злокачественные новообразования, беременность, лактацию. Неинвазивными индексами - АСТ/АЛТ, APRI index (Aminotransferase to platelet ratio index) и Fibrosis-4 Score (FIB-4 Score) Index были оценены образование фиброза печени.

**Результаты:** Нами были отобраны 331 истории болезней пациентов с хроническим панкреатитом, из них 218 женщин и 113 мужчин. При изучении средних величин соотношения АСТ/АЛТ была выявлена разница по полу ( $p=0,001$ ), ИМТ ( $p=0,04$ ). Более высокие средние значения АСТ/АЛТ встречались чаще у мужчин по сравнению с женщинами. Высокие показатели АСТ/АЛТ встречались чаще у пациентов с избыточным весом и ожирением. Разница в средних величинах APRI index была выявлена только по группам ИМТ ( $p=0,03$ ). Высокие показатели APRI index также чаще встречались при избыточном весе и ожирении. При изучении распределения факторов риска образования фиброза печени по соотношению АСТ/АЛТ шанс развития фиброза печени был на 1,82 раза выше у мужчин по сравнению с женщинами ( $p=0,001$ ). Также, согласно данным соотношения АСТ/АЛТ, шанс развития фиброза печени повышался при избыточном весе и ожирении ( $p=0,04$ ). Тогда как, средние величины FIB-4 Score отличались по полу ( $p=0,02$ ) и у пациентов с СД 2 типа и без СД 2 типа ( $p=0,006$ ).

**Выводы:** Таким образом, применение в практике диагностических неинвазивных индексов АСТ/АЛТ, APRI index, FIB4 Score у пациентов с хроническим панкреатитом может помочь в ранней диагностике и оценке образования фиброза печени.

**Ключевые слова:** панкреатит, стеатоз, фиброз печени, АСТ/АЛТ, APRI index, FIB4 Score.



## Abstract

**EVALUATION OF LIVER FIBROTIC FORMATION  
IN PATIENTS WITH CHRONIC PANCREATITIS USING  
NON-INVASIVE AST/ALT INDEX, APRI INDEX, FIB4 SCORE****Aizhan T. Shakhanova**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-8214-8575>**Zauresh K. Zhumadilova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6211-6154>**Alida Sh. Kaskabaeva**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-5184-214X>**Tungyshkhan E. Shakhanov**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-8698-7541>**Zhanna E. Muzdubaeva**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-9058-1878>**Ainur K. Uzbekanova**<sup>2</sup>,**Asel Zh. Kozybaeva**<sup>2</sup>,**Yasmin E. Baybakirova**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0009-0002-1169-3706>**Ayazhan N. Akhan**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0009-0007-0284-963X><sup>1</sup> NJSC «Semey medical university», Semey, Republic of Kazakhstan;<sup>2</sup> University Hospital of NJSC «Semey Medical University», Semey, Republic of Kazakhstan.

**Introduction:** Increasing world population, population migration, changes in alcohol use, tobacco use, diet, increasing obesity and metabolic syndrome among the younger generation adds to the epidemiology of chronic pancreatitis. Metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD) is one of the chronic metabolic diseases that most often develops against a background of type 2 diabetes mellitus (DM), obesity and arterial hypertension. The development of MAFLD in patients with chronic pancreatitis is provoked by unbalanced diet, stress, alcohol consumption and smoking, as well as the presence of overweight or obesity in the patient and other environmental and lifestyle factors contribute to the progression of MAFLD.

**Objective:** To study the diagnostic value of non-invasive indices AST/ALT, APRI index (Aminotransferase to platelet ratio index) and Fibrosis-4 Score (FIB-4 Score) Index in patients with chronic pancreatitis for assessment of liver fibrosis.

**Materials and methods:** Our study was a single case retrospective cross-sectional study. It included male and female patients aged 18 to 75 years with a confirmed diagnosis of chronic pancreatitis, who received inpatient treatment in the Department of Gastroenterology of the University Hospital of 'Semey Medical University' during the period 01.01.2021 to 31.12.2023. Patients with malignant neoplasms, pregnancy, lactation were excluded from the study. Non-invasive indices - AST/ALT, APRI index (Aminotransferase to platelet ratio index) and Fibrosis-4 Score (FIB-4 Score) Index were used to assess fibrosis formation in the liver.

**Results:** We selected 331 case histories of patients with chronic pancreatitis, including 218 women and 113 men. When studying the mean values of AST/ALT ratio, we found a difference by sex ( $p=0.001$ ), BMI ( $p=0.04$ ). Higher mean AST/ALT values were found more often in men compared to women. High AST/ALT values were more frequent in overweight and obese patients. The difference in mean APRI index values was found only in BMI groups ( $p=0.03$ ). High APRI index values were also more common in overweight and obesity. When we studied the distribution of risk factors for liver fibrosis according to AST/ALT ratio, the chance of developing liver fibrosis was 1.82 times higher in men compared to women ( $p=0.001$ ). Also according to AST/ALT ratio data the chance of liver fibrosis development was increased in case of overweight and obesity ( $p=0.04$ ). Whereas, the mean values of FIB-4 Score differed by gender ( $p=0.02$ ) and in patients with and without type 2 DM ( $p=0.006$ ).

**Conclusions:** Thus, the application in practice of diagnostic non-invasive indices AST/ALT, APRI index, FIB-4 Score in patients with chronic pancreatitis may help for early diagnosis and evaluation of liver fibrosis.

**Keywords:** pancreatitis, steatosis, liver fibrosis, AST/ALT, APRI index, FIB-4 Score.

## Түйіндеме

**АСТ/АЛТ, АРІ ІНДЕКС, FIB4 SCORE ИНВАЗИВТІ ЕМЕС  
ИНДЕКСТЕРДІҢ КӨМЕГІМЕН СҮЛЕЛІ ПАНКРЕАТИТІ БАР НАУҚАС  
АДАМДАРДА БАУЫР ФИБРОЗЫНЫҢ ТҮЗІЛУІН БАҒАЛАУ****Айжан Т. Шаханова**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-8214-8575>**Зауреш К. Жумадилова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6211-6154>**Алида Ш. Каскабаева**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-5184-214X>**Тунгышхан Е. Шаханов**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-8698-7541>**Жанна Е. Мuzдубаева**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-9058-1878>**Айнур К. Узбеканова**<sup>2</sup>,**Асель Ж. Козыбаева**<sup>2</sup>,

**Ясмин Е. Байбакирова<sup>1</sup>**, <http://orcid.org/0009-0002-1169-3706>

**Аяжан Н. Ахан<sup>1</sup>**, <http://orcid.org/0009-0007-0284-963X>

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

<sup>2</sup> «Семей медицина университеті» КеАҚ Университет госпиталі, Семей қ., Қазақстан Республикасы.

**Кіріспе:** Дүние жүзі халық санының өсуі, халықтың миграциясы, диета, алкоголь мен темекіні қолданудың өзгеруі, жастарда семіздік пен метаболизмдік синдромның артуы созылмалы панкреатиттің эпидемиологиясына өз үлесін қосады. Бауырдың метаболизммен ассоциацияланған майлы ауруы (БМАМА) созылмалы метаболизмдік аурулардың біреуіне жатады, ол жиі 2 типті қант диабеті (ҚД), семіздік пен артериялық гипертензия негізінде дамиды. Созылмалы панкреатиті бар пациенттерде БМАМА дамуы балансты емес тамақтанумен, стресстермен, алкоголь мен темекі қолданумен қоздырады, сонымен қатар пациентте артық салмақ пен семіздіктің болуы және қоршаған ортаның басқа факторлары мен өмір сүру салты БМАМА үдеуіне әкеледі.

**Мақсаты:** Созылмалы панкреатиті бар пациенттерде бауыр фиброз түзілуін бағалау үшін АСТ/АЛТ, APRI index (Aminotransferase to platelet ratio index) және Fibrosis-4 Score (FIB-4 Score) Index инвазивиялық емес индекстердің диагностикалық маңыздылығын зерттеу.

**Материалдар мен әдістер:** Біздің зерттеу бір мезетті ретроспективті көлденең зерттеу болып келеді. Оған созылмалы панкреатит нақты диагнозы бар 18 жастан 75 жасқа дейінгі еркек пен әйел жынысты 01.01.2021 бастап 31.12.2023 аралығындағы кезеңде «Семей медицина университетінің» КеАҚ Университет госпиталінің Гастроэнтерология бөлімінде стационарлық ем қабылдаған пациенттер қатысты. Зерттеуден қатерлі ісіктердің бар пациенттер; жүктілік не лактация кезеңіндегі пациенттер қатыстырылмады. Инвазивиялық емес индекстер - АСТ/АЛТ, APRI index (Aminotransferase to platelet ratio index) және Fibrosis-4 Score (FIB-4 Score) Index арқылы бауырдың фиброз түзілуі бағаланды.

**Нәтижелер:** Біз созылмалы панкреатиті бар 331 ауру тарихын таңдап алдық, олардың ішінде 218 әйел мен 113 еркек болды. АСТ/АЛТ қатынасының орташа мөлшерлерін зерттеген кезде жыныс бойынша ( $p=0,001$ ) және ДСИ ( $p=0,04$ ) айырмашылық анықталды. АСТ/АЛТ жоғары орташа мөлшерлері әйелдермен салыстырғанда еркектерде жиірек кездесті. АСТ/АЛТ жоғары көрсеткіштері артық салмағы мен семіздігі бар пациенттерде жиірек кездесті. APRI index орташа мөлшерлерінің айырмашылығы тек ДСИ топтарында анықталды ( $p=0,03$ ). APRI index жоғарғы көрсеткіштері жиі артық салмақ пен семіздік кезінде кездесті. АСТ/АЛТ қатынасы бойынша бауырдың фиброз түзілу қауіп факторларының таралуын зерттеген кезде бауырдың фиброз даму мүмкіндігі әйелдермен салыстырғанда еркектерде 1,82 есе жоғары болды ( $p=0,001$ ). Сонымен қатар АСТ/АЛТ қатынасының мәліметтері бойынша бауыр фиброзының даму мүмкіндігі артық салмақ пен семіздік кезінде жоғарлады ( $p=0,04$ ). Ал FIB-4 Score орташа мөлшерлері жыныс бойынша ( $p=0,02$ ) және 2 типті ҚД бар пациенттерде ( $p=0,006$ ) айырмашылығы болды.

**Тұжырымдар:** Осылайша, созылмалы панкреатиті бар пациенттерде АСТ/АЛТ, APRI index, FIB4 Score диагностикалық инвазивиялық емес индекстерді тәжірибеде қолдану бауырдың фиброз түзілуін ерте анықтауға және бағалауға мүмкіндік береді.

**Түйінді сөздер:** панкреатит, стеатоз, бауыр фиброзы, АСТ/АЛТ, APRI index, FIB4 Score.

#### **Для цитирования / For citation / Дәйексөз үшін:**

Шаханова А.Т., Жумадилова З.К., Каскабаева А.Ш., Шаханов Т.Е., Муздубаева Ж.Е., Узбеканова А.К., Козыбаева А.Ж., Байбакирова Я.Е., Ахан А.Н. Оценка образования фиброза печени у пациентов с хроническим панкреатитом с помощью неинвазивных индексов АСТ/АЛТ, APRI index, FIB4 Score // Наука и Здравоохранение. 2024. Т.26 (3). С. 7-15. doi 10.34689/SH.2024.26.3.001

Shakhanova A.T., Zhumadilova Z.K., Kaskabaeva A.Sh., Shakhanov T.E., Muzdubaeva Zh.E., Uzbekanova A.K., Kozybaeva A.Zh., Baybakirova Y.E., Akhan A.N. Evaluation of liver fibrotic formation in patients with chronic pancreatitis using non-invasive AST/ALT index, APRI index, FIB4 Score // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2024. Vol.26 (3), pp. 7-15. doi 10.34689/SH.2024.26.3.001

Шаханова А.Т., Жумадилова З.К., Каскабаева А.Ш., Шаханов Т.Е., Муздубаева Ж.Е., Узбеканова А.К., Козыбаева А.Ж., Байбакирова Я.Е., Ахан А.Н. АСТ/АЛТ, APRI index, FIB4 Score инвазивті емес индекстердің көмегімен сүлелі панкреатиті бар науқас адамдарда бауыр фиброзының түзілуін бағалау // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2024. Т.26 (3). Б. 7-15. doi 10.34689/SH.2024.26.3.001

#### **Введение.**

Заболееваемость хроническим панкреатитом (ХП) в современном мире составляет около 10 случаев на 100 тысяч населения в год, заболееваемость ХП чаще встречается в странах Европы по сравнению с Американскими регионами [13]. И отмечается тенденция роста заболееваемости ХП, так как мировые тренды употребления легко усваиваемых углеводов и жиров сохраняется [4, 13]. Рост мирового населения,

миграция населения, изменения в сторону увеличения употребления алкоголя, табака, губительные диеты, рост ожирения и метаболического синдрома среди молодого поколения добавляет свой вклад в эпидемиологию ХП [4, 13].

Распространенность метаболически-ассоциированной жировой болезни печени (МАЗБП) среди взрослого населения составляет около 20-33% [1,3]. МАЗБП является одной из хронических метаболических

заболеваний, которая чаще всего развивается на фоне сахарного диабета (СД) 2 типа, ожирения и артериальной гипертензии [2]. Развитие МАЖБП у пациентов с хроническим панкреатитом провоцируется несбалансированным питанием, стрессами, употреблением алкоголя и курением, а также наличие избыточного веса или ожирения у пациента и другие факторы внешней среды и образа жизни способствуют прогрессированию МАЖБП [6]. Сочетание панкреатита с МАЖБП встречается с частотой 18-43% [12]. У пациентов, которые имели сочетание панкреатита и МАЖБП, имели более тяжёлое течение панкреатита по сравнению с пациентами, которые не имели МАЖБП [12]. Поэтому **целью** нашего исследования является изучение диагностического значения неинвазивных индексов АСТ/АЛТ, APRI index, FIB4 Score у пациентов с хроническим панкреатитом в оценке образования фиброза печени.

#### Материалы и методы:

Исследование было одномоментное поперечное ретроспективное. В период с 01.01.2021 по 31.12.2022 гг. нами проанализированы истории болезни пациентов с хроническим панкреатитом, получавших стационарное лечение в отделении Гастроэнтерологии Университетского госпиталя (УГ) НАО «Медицинский университет Семей» (МУС). *Критерии включения:* лица мужского и женского пола в возрасте от 18 до 75 лет, с подтвержденным диагнозом «Хронический панкреатит», получавших стационарное лечение в отделении Гастроэнтерологии УГ НАО «МУС» в период с 01.01.2021 по 31.12.2022 гг. *Критерии исключения:* наличие злокачественных новообразований; беременность, лактация. Истории болезни пациентов, отвечающие критериям включения, и не имеющие критериев исключения были отобраны для дальнейшего анализа.

Фиброзные изменения в печени были оценены неинвазивными индексами - АСТ/АЛТ, Aminotransferase to platelet ratio index (APRI index) и Fibrosis-4 Score (FIB-4 Score) Index, которые были посчитаны с помощью онлайн калькулятора <https://www.mdcalc.com/calc/3094/ast-platelet-ratio-index-apri> и <https://www.mdcalc.com/calc/2200/fibrosis-4-fib-4-index-liver-fibrosis>. Для подсчета этих индексов были взяты данные по возрасту, по уровню АЛТ, АСТ, количеству тромбоцитов. Результаты соотношения АСТ/АЛТ превышающие 1, считались как выраженный фиброз. Показатель APRI index не более 0,5 расценивался как низкая вероятность фиброза; показатель в пределах с 0,5 до 1,5 считался как «серая зона» или умеренная вероятность фиброза и показатель выше 1,5 – высокая вероятность фиброза печени. Значение FIB-4 Score  $\leq 1,30$  расценивали как отсутствие фиброза печени, значение в пределах 1,3 – 2,67 считалось как «слепая зона», а значение  $\geq 2,67$  - как выраженный фиброз печени.

Во время поступления в стационар у всех пациентов измерялись рост, вес, рассчитывался ИМТ. При ИМТ $<24,9$  кг/м<sup>2</sup> расценивался как нормальный вес; при ИМТ $\geq 25,0$  кг/м<sup>2</sup> до  $<30,0$  кг/м<sup>2</sup> считался как избыточный вес; при ИМТ $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup> - как «ожирение» (ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidemias, 2016) [1].

С использованием IBM SPSS Statistics Version 20 (International Business Machines Corp., Армонк, Нью-Йорк, США, 2011 год) проведен статистический анализ данных. Для проверки на нормальность распределения для всех переменных применялись гистограммы и статистический критерий Шапиро-Уилка. Учитывая распределение отличное от нормального типа мы применяли непараметрические методы статистического анализа. В наших результатах количественные непрерывные переменные представлены в виде медианы и процентилей, а дихотомические переменные - в виде долей (абсолютное число). Статистически значимыми результатами считались значение  $p < 0,05$ . Для сравнения средних величин двух независимых групп применялся критерий Манна-Уитни, при более двух независимых групп - критерий Краскела-Уоллиса для количественных непрерывных переменных [4]. Потенциальными факторами риска были пол, ИМТ, наличие СД 2 типа. Для изучения ассоциативной связи между степенью фиброза печени был рассчитан  $\chi^2$  (Хи-квадрат) Пирсона. Для оценки качества диагностической эффективности прогностической модели, а также для нахождения оптимальной точки (точка cut-off) значения порога классификации степени фиброза печени, мы применили ROC-анализ с построением ROC-кривой. Для анализа связи факторов риска со степенью фиброза печени и полом, ИМТ, наличие СД 2 типа была использована перекрестная таблица для выявления распределения факторов риска и исходов; рассчитывался показатель «отношения шансов» (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ) и коэффициента статистической значимости «р».

#### Результаты исследования

331 истории болезни пациентов с хроническим панкреатитом были отобраны для анализа. Общее количество женщин составило 218, а мужчин - 113. Средний возраст у женщин составил 59 лет (48-66 лет), а у мужчин 49 лет (37-61 лет) ( $p=0,0001$ ). Подтвержденный диагноз СД 2 типа имели 15 женщин и 5 мужчин ( $p=0,33$ ). Различий по полу в группах ИМТ не выявлено ( $p=0,24$ ). 45 мужчин (13,59%) имели нормальный вес, 46 мужчин (13,9%) были с избыточным весом и 22 мужчин (6,65%) страдали ожирением. 83 женщины (25,07%) имели нормальный вес, а 75 женщин (22,66%) были с избыточным весом, 60 женщин (18,13%) страдали ожирением.

Распределение средних величин АСТ/АЛТ, APRI index и FIB-4 Score по полу, по группам ИМТ и наличие СД 2 типа представлено в таблице 1. При изучении средних величин соотношения АСТ/АЛТ более высокие значения встречались чаще у женщин по сравнению с мужчинами ( $p=0,001$ ). Высокие показатели АСТ/АЛТ встречались чаще у пациентов с избыточным весом и ожирением ( $p=0,04$ ). При изучении средних величин APRI index статистически значимая разница была выявлена только по группам ИМТ ( $p=0,03$ ). Высокие показатели APRI index также чаще встречались у пациентов с избыточным весом и с ожирением. Согласно FIB-4 Score статистически значимая разница средних величин была обнаружена по полу ( $p=0,02$ ). Высокие показатели FIB-4 Score чаще

встречались у пациентов с СД 2 типа по сравнению с пациентами без СД 2 типа ( $p=0,006$ ).

При изучении средних величин возраста было выявлено, что выраженный фиброз печени согласно соотношению АСТ/АЛТ встречался в возрасте 59 лет (46 - 68 лет); и отсутствие фиброза – в возрасте 54 лет (43 - 62 лет) ( $p=0,01$ ). При изучении средних величин возраста было выявлено, что согласно FIB-4 Score стадия без

фиброза печени встречалась в возрасте 53 лет (40 - 61 лет); промежуточная стадия или «слепая зона» встречалась в возрасте 66 лет (59 - 71 лет), а выраженный фиброз печени – в возрасте 68,5 лет (63,25 - 73 года) ( $p=0,0001$ ). А по стадии APRI index в возрасте не была выявлена разница. Эти данные показывают, что развитие фиброза печени увеличивается с возрастом согласно данным соотношения АСТ/АЛТ и FIB-4 Score.

Таблица 1.

**Распределение средних величин показателей АСТ/АЛТ, APRI index и FIB-4 Score по группам факторов рисков (n=331).**

(Table 1. Distribution of mean values AST/ALT, APRI index and FIB-4 Score by groups of risk factors (n=331)).

Параметры		АСТ/АЛТ		APRI index		FIB-4 Score	
		Me (Q1-Q3)		Me (Q1-Q3)		Me (Q1-Q3)	
Пол	Муж	0,28 (0,21-0,38)	0,0001*	0,28 (0,21-0,38)	0,17*	1,0 (1,0-1,0)	0,02*
	Жен	0,26 (0,2-0,35)		0,26 (0,21-0,35)		1,0 (1,0-1,5)	
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	НВ	0,25 (0,19-0,33)	0,004**	0,25 (0,19-0,33)	0,32**	1,0 (1,0-1,03)	0,17**
	ИВ	0,29 (0,22-0,4)		0,29 (0,22-0,4)		1,0 (1,0-1,97)	
	Ож	0,27 (0,21-0,35)		0,27 (0,21-0,35)		1,0 (1,0 - 1,0)	
СД 2 типа	Есть	0,35 (0,17-0,54)	0,47*	0,35 (0,21-0,54)	0,16*	1,4 (1,0-2,0)	0,001*
	Нет	0,27 (0,21-0,35)		0,27 (0,17-0,35)		1,0 (1,0-1,03)	

*Примечание:* ИМТ – индекс массы тела; НВ – нормальный вес; ИВ – избыточный вес; Ож – ожирение; \* Критерий Манна-Уитни; \* Критерий Краскела-Уоллиса; Me (Q1 – Q3) – Медиана (1 квартиль – 3 квартиль)

Согласно стадии фиброза печени по соотношению АСТ/АЛТ средние величины показателей ИМТ при отсутствии фиброза печени составил 27,34 (23,87-31,23); при выраженном фиброзе печени – 25,35 (22,86 – 28,93) ( $p=0,004$ ). Это свидетельствует о том, что выраженный фиброз печени согласно соотношению АСТ/АЛТ чаще встречался при нормальном весе, по сравнению с пациентами с избыточным весом и ожирением. Средние величины ИМТ не отличались по группам APRI index ( $p=0,97$ ) и FIB-4 Score ( $p=0,72$ ).

При изучении распределения факторов риска по степеням фиброза печени согласно соотношению

АСТ/АЛТ (таблица 2) ассоциативная связь была обнаружена по полу ( $p=0,0001$ ) и по группам ИМТ ( $p=0,046$ ).

Шанс развития выраженного фиброза печени был ниже у мужчин в 0,42 раз (95% ДИ: 0,26-0,67) по сравнению с женщинами. Пол не был связан с фиброзом печени согласно данным групп APRI index ( $p=0,4$ ) и FIB-4 Score ( $p=0,22$ ). Согласно соотношению АСТ/АЛТ шанс развития фиброза печени понижался у пациентов с избыточным весом в 0,66 раза (95% ДИ: 0,4 – 1,1) и ожирением в 0,5 раза (95% ДИ: 0,28 – 0,88) по сравнению с теми, кто имел нормальные показатели ИМТ.

Таблица 2.

**Распределение факторов риска по степени фиброза печени согласно соотношению АСТ/АЛТ (n=331).**

(Table 2. Distribution of risk factors by degree of liver fibrosis according to AST/ALT ratio (n=331)).

Параметры		АСТ/АЛТ		p*
		Отсутствие фиброза печени, n=216	Выраженный фиброз печени, n=115	
Пол	Муж	136 (41,1%)	48 (14,5%)	0,0001
	Жен	80 (24,2%)	67 (20,2%)	
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	НВ	47 (14,2%)	81 (24,5%)	0,046
	ИВ	56 (17%)	64 (19,4%)	
	Ож	44 (13,3%)	38 (11,5%)	
СД 2 типа	Есть	12 (3,6%)	8 (2,4%)	0,15
	Нет	135 (40,8%)	176 (53,2%)	

*Примечание:* ИМТ – индекс массы тела; НВ – нормальный вес; ИВ – избыточный вес; Ож – ожирение; \*Критерий  $\chi^2$  - квадрат;

При изучении распределения факторов риска по степеням фиброза печени согласно APRI index и FIB-4 Score были обнаружены ассоциативные связи в группе пациентов с СД 2 типа ( $p=0,006$ ) и ( $p=0,006$ ), соответственно. Шанс развития умеренного фиброза печени согласно APRI index у пациентов с СД 2 типа

повышался в 3,5 раза (95% ДИ: 1,25 – 9,78), а шанс развития выраженного фиброза печени – в 10,5 раз (95% ДИ: 0,89 – 123,4) (таблица 3). Согласно FIB-4 Score шанс развития выраженного фиброза печени у пациентов с СД 2 типа повышается в 6,6 раз (95% ДИ: 1,59 – 27,43) по сравнению с пациентами без СД 2 типа (таблица 4).

Таблица 3.

**Распределение факторов риска по степени фиброза печени согласно соотношению APRI index (n=331).**

(Table 3: Distribution of risk factors by degree of hepatic fibrosis according to APRI index ratio (n=331)).

Параметры		APRI index			p*
		Низкая вероятность фиброза, n=285	Умеренная вероятность фиброза, n=42	Выраженная вероятность фиброза, n=3	
Пол	Муж	99 (29,9%)	16 (4,8%)	0 (0%)	0,4
	Жен	187 (56,5%)	26 (7,9%)	3 (0,9%)	
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	НВ	111 (33,6%)	16 (4,8%)	1 (0,3%)	0,81
	ИВ	103 (31,2%)	15 (4,5%)	2 (0,6%)	
	Ож	71 (21,5%)	11 (3,3%)	0 (0%)	
СД 2 типа	Есть	13 (3,9%)	6 (1,8%)	1 (0,3%)	0,006
	Нет	273 (82,5%)	36 (10,9%)	2 (0,6%)	

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; НВ – нормальный вес; ИВ – избыточный вес; Ож – ожирение;  
\* Критерий  $\chi^2$  - квадрат;

Таблица 4.

**Распределение факторов риска по степени фиброза печени согласно соотношению FIB-4 Score (n=331).**

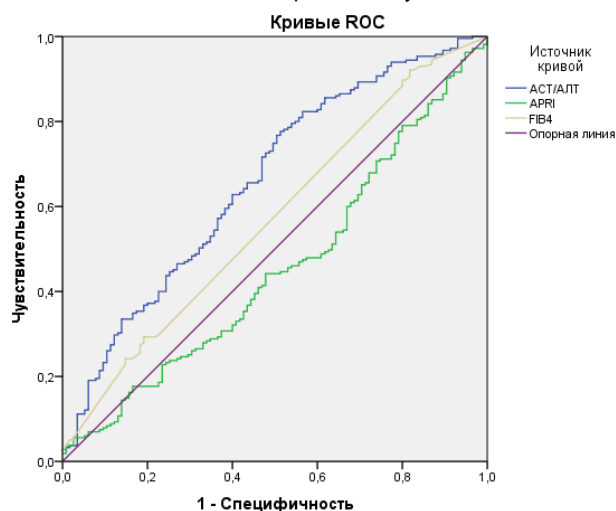
(Table 4: Distribution of risk factors by degree of liver fibrosis according to FIB-4 Score ratio (n=331)).

Параметры		FIB-4 Score			p*
		Отсутствие фиброза, n=251	«Слепая зона», n=65	Выраженный фиброз, n=14	
Пол	Муж	94 (28,4%)	18 (5,4%)	3 (0,9%)	0,22
	Жен	158 (47,43%)	46 (13,9%)	11 (3,32%)	
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	НВ	100 (30,21%)	23 (6,95%)	5 (1,51%)	0,73
	ИВ	86 (25,98%)	28 (8,46%)	6 (1,81%)	
	Ож	65 (19,64%)	14 (4,23%)	3 (0,91%)	
СД 2 типа	Есть	10 (3,02%)	7 (2,11%)	3 (0,9%)	0,006
	Нет	242 (73,11%)	58 (17,52%)	11 (3,32%)	

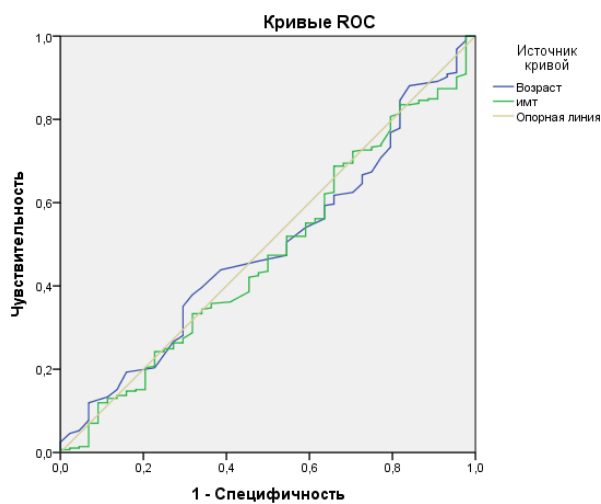
Примечание: ИМТ – индекс массы тела; НВ – нормальный вес; ИВ – избыточный вес; Ож – ожирение;  
\*Критерий  $\chi^2$  - квадрат;

Для оценки диагностической эффективности данных индексов мы применили ROC-анализ с построением ROC-кривых. Площадь под ROC-кривой (рисунок 1, синяя линия), соответствующей взаимосвязи прогноза степени фиброза печени и пола согласно соотношению АСТ/АЛТ, у пациентов женского пола прогнозировался высокий риск развития фиброза печени. Полученная модель была статистически значимой  $p=0,001$ . Чувствительность и

специфичность метода составили 99,5% и 96,5%, соответственно. Площадь под ROC-кривой (рисунок 1, желтая линия), соответствующей взаимосвязи прогноза степени фиброза печени и пола согласно FIB-4 Score, у пациентов женского пола прогнозировала высокий риск развития фиброза печени. Полученная модель была статистически значимой  $p=0,038$ . Чувствительность и специфичность метода составили 94,4% и 87%, соответственно.



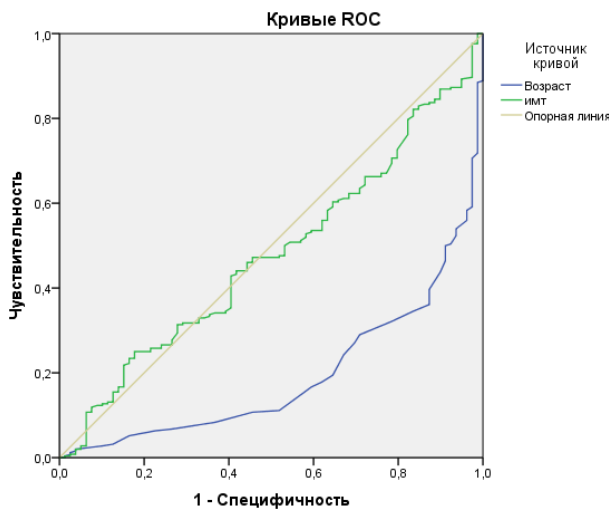
**Рисунок 1. Результаты ROC-анализа согласно полу.**  
(Figure 1 Results of ROC analysis according to gender).



**Рисунок 2. Результаты ROC-анализа согласно соотношению АСТ/АЛТ (возраст, показатели ИМТ).**  
(Figure 2: Results of the ROC analysis according to the AST/ALT ratio (age, BMI)).

Площадь под ROC-кривой (рисунок 2, синяя линия), соответствующей взаимосвязи прогноза степени фиброза печени и возраста согласно группам соотношения АСТ/АЛТ, составила  $0,42 \pm 0,032$  95% ДИ: (0,36 - 0,48). Полученная модель была статистически значимой  $p=0,01$ . Пороговое значение возраста в точке cut-off равно 21,5 лет. При равном возрасте или превышающем возрасте прогнозировался высокий риск развития фиброза печени. Чувствительность и специфичность метода составили 99,3% и 99,4%, соответственно.

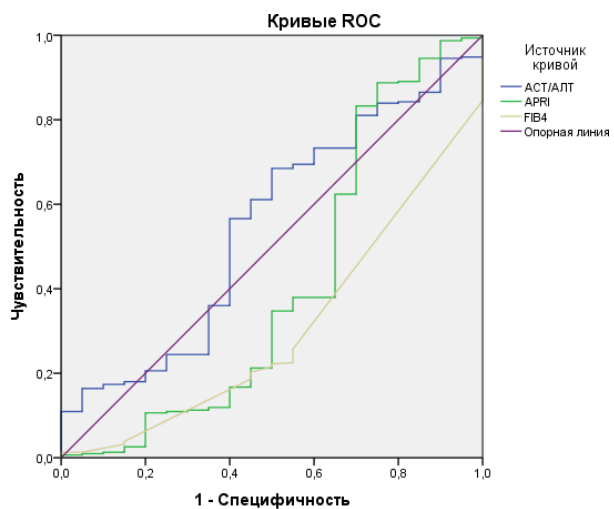
Площадь под ROC-кривой (рисунок 2, синяя линия), соответствующей взаимосвязи прогноза степени фиброза печени и показателей ИМТ согласно группам соотношения АСТ/АЛТ, составила  $0,59 \pm 0,031$  95% ДИ: (0,53-0,65). Полученная модель была статистически значимой  $p=0,004$ . Пороговое значение ИМТ в точке cut-off равно 16,5. При равном показателе ИМТ или превышающем прогнозировался высокий риск развития фиброза печени. Чувствительность и специфичность метода составили 99,3% и 99,4%, соответственно.



**Рисунок 3. Результаты ROC-анализа согласно данным FIB-4 Score (возраст и показатели ИМТ).**  
(Figure 3: Results of the ROC analysis according to the FIB-4 Score data (age and BMI)).

Площадь под ROC-кривой (рисунок 3, синяя линия), соответствующей взаимосвязи прогноза степени фиброза печени и возраста согласно группам FIB-4 Score, составила  $0,19 \pm 0,026$  95% ДИ: (0,14 - 0,24). Полученная модель была статистической значимой  $p=0,0001$ . Пороговое значение возраста в точке cut-off равно 20,5 лет. При равном возрасте или превышающем возрасте прогнозировался высокий риск развития фиброза печени. Чувствительность и специфичность метода составили 99,6% и 99,9%, соответственно.

Площадь под ROC-кривой (рисунок 4, желтая линия), соответствующей взаимосвязи прогноза степени фиброза печени и наличие СД 2 типа согласно FIB-4 Score, при наличии СД 2 типа прогнозировался высокий риск развития фиброза печени. Полученная модель была статистической значимой  $p=0,004$ . Чувствительность и специфичность метода составили 91,3% и 99,9%, соответственно.



**Рисунок 4. Результаты ROC-анализа по наличию СД 2 типа.**  
(Figure 4: Results of ROC analysis on the presence of type 2 DM).

**Обсуждение результатов.**

Согласно нашим результатам 60% пациентов с хроническим панкреатитом имели избыточный вес или ожирение. Наши данные согласуются с данными других авторов [10]. Сочетание избыточного веса или ожирения у пациентов с хроническим панкреатитом часто усугубляет течение панкреатита и способствует развития жировой дистрофии печени. Влияния избыточного содержания жира в организме на развитие панкреатита до конца не исследовано. В нашем исследовании высокие показатели АСТ/АЛТ и APRI index встречались чаще у пациентов с избыточным весом и ожирением ( $p=0,04$ ). По данным других исследователей развитие МАЖБП у пациентов с СД 2 типа прогрессировала при увеличении массы тела [7]. Также согласно соотношению АСТ/АЛТ выраженный фиброз печени чаще встречался у пациентов с нормальным весом по сравнению с пациентами, которые имели избыточный вес и ожирение. Схожие результаты были описаны и в других исследованиях. В

исследовании, которое проводилось в Индии, было выявлено, что жировая дистрофия печени часто встречалась у азиатов не страдающих ожирением [8]. В данном исследовании средние показатели соотношения АСТ/АЛТ, APRI index, FIB-4 Score не отличались в разных группах ИМТ [8]. Но, как известно, часто азиаты могут иметь абдоминальное ожирение, даже при нормальном показателе ИМТ. В другом исследовании было обнаружено, что шанс развития жировой дистрофии печени был в 2 раза выше у пациентов, которые имели нормальные показатели ИМТ по сравнению с пациентами, которые имели избыточный вес или ожирение [5]. Авторы данного исследования объясняют это тем, что пациенты с жировой дистрофией печени, имеющие нормальные показатели ИМТ имели большую толщину подкожной складки и более высокий процент жира в организме при биоэлектрическом импедансном анализе по сравнению с контрольной группой [5]. Также это может быть связано с тем, что из года в год увеличивается

распространенность дислипидемии и инсулинорезистентности, а дополнительно могут влиять такие факторы риска, как этническая принадлежность, генетическая предрасположенность или факторы окружающей среды у пациентов с нормальным весом [11]. В исследовании *Succurro E. и его соавторов* было выявлено, что у азиатских индейцев, которые имели нормальные показатели ИМТ, не употребляли алкоголь и не курили показатель инсулинорезистентности был выше в 2-3 раза и прогрессирование встречалось в 2 раза чаще, по сравнению с европейцами, выходцами из Латинской Америки, афроамериканцев и жителей Восточной Азии, которые были приблизительно одного возраста, пола и ИМТ [11].

Также высокие средние значения соотношения АСТ/АЛТ чаще встречались у женщин, по сравнению с мужчинами. А по данным значения FIB-4 Score высокие значения чаще встречались у женщин и у пациентов с СД 2 типа. Согласно данным по соотношению АСТ/АЛТ выраженный фиброз печени часто встречался в пожилом возрасте. По результатам FIB-4 Score в нашем исследовании стадия фиброза печени прогрессировала с возрастом. Тогда как, по результатам APRI index разница в возрасте не было выявлена. Согласно данным APRI index и FIB-4 Score сочетание хронического панкреатита с СД 2 типа способствовало прогрессированию фиброза печени. По данным соотношения АСТ/АЛТ фиброза печени понижался у пациентов с избыточным весом и ожирением по сравнению с нормальными показателями ИМТ. Согласно данным метаанализа по 4 исследованиям у пациентов, которые одновременно имели панкреатит и жировую дистрофию печени независимо от степени ИМТ, часто течение панкреатита протекало тяжелее по сравнению с пациентами, у которых не было жировой дистрофии печени [6].

Согласно нашим результатам по ROC-анализу по соотношению АСТ/АЛТ и FIB-4 Score у пациентов женского пола с хроническим панкреатитом прогнозировался высокий риск развития фиброза печени. И по данным FIB-4 Score наличие СД 2 типа давал прогноз высокого риска развития фиброза печени. Высокий риск развития фиброза печени прогнозировался в возрасте 20,5 – 21,5 лет по данным FIB-4 Score и соотношения АСТ/АЛТ, соответственно. Также независимо от показателя ИМТ не исключался высокий риск развития фиброза печени у пациентов с хроническим панкреатитом. В одном исследовании было выявлено, что диагностическая точность соотношения АСТ/АЛТ и FIB-4 Score отличалась в зависимости от возраста [9]. Диагностическая точность соотношения АСТ/АЛТ была ниже у лиц моложе 35 лет, а в группе старше 35 лет схожа с FIB-4 Score. Но специфичность FIB-4 Score на поздней стадии фиброза снижалась после возраста 65 лет.

#### **Ограничения исследования.**

Наше одномоментное поперечное ретроспективное исследование не позволяет в полной мере охватить частоту МАЖБП в виде фиброза печени у пациентов с диагнозом хронический панкреатит, так как мы брали данные только пациентов, получавших стационарное лечение в Гастроэнтерологическом отделении УГ НАО

МУС и учитывали данные пациентов с хроническим панкреатитом в условиях ПМСП.

#### **Заключение.**

Риск фиброобразования печени у пациентов с хроническим панкреатитом увеличивается с присоединением МАЖБП, увеличением ИМТ и с возрастом. Применение в практике таких индексов, АСТ/АЛТ, APRI index и FIB-4 Score позволит своевременно недорого выявить наличие фиброза печени у пациентов с хроническим панкреатитом. Учитывая тот факт, что МАЖБП в стадии стеатоза чаще протекает бессимптомно, и может привести к позднему выявлению фиброза печени. У врачей общей практики, терапевтов и эндокринологов должна быть настороженность на риск образования фиброза печени даже при нормальном весе пациента с хроническим панкреатитом. Это позволит в будущем повысить результативность терапии и профилактики такого осложнения, как цирроз печени.

#### **Источник финансирования**

Исследование и публикация статьи осуществлены на личные средства авторов.

#### **Конфликт интересов**

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов.

#### **Выражение признательности**

Выражаем благодарность руководству НАО «Медицинский университет Семей», Республика Казахстан, за предоставленную материально-техническую базу для проведения исследования и поддержку на всех этапах проведения работы.

#### **Литература:**

1. *Есина М.В. и др.* Распространенность неалкогольной жировой болезни печени среди пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Материалы XXII научно-практической конференции молодых ученых, аспирантов и студентов Национального исследовательского Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарёва. 2019. С. 294–297.
2. *Раимкулова Н.Р., Мамадалиева Н.И., Обидова Д.Д.* Распространенность неалкогольной жировой болезни печени и желчекаменной болезни. International Journal of Discourse on Innovation, Integration and Education. 2020. № 5 (1). С. 58–60.
3. *Araújo A.R. et al.* Global epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis: What we need in the future. Liver International. 2018. № November. 2017 (38). P. 47–51.
4. *Beyer G. et al.* Chronic pancreatitis. Lancet (London, England). 2020. № 10249 (396). P. 499–512.
5. *Das K. et al.* Nonobese population in a developing country has a high prevalence of nonalcoholic fatty liver and significant liver disease. Hepatology. 2010. № 5 (51). P. 1593–1602.
6. *Hou S. et al.* Fatty liver disease is associated with the severity of acute pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. International journal of surgery (London, England). 2019. (65). P. 147–153.
7. *Kabir M.A. et al.* Prevalence of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Its Biochemical Predictors in Patients with Type-2 Diabetes Mellitus. Mymensingh medical

journal : MMJ. 2018. № 2 (27). P. 237–244.

8. Kumar R. et al. Clinicopathological characteristics and metabolic profiles of non-alcoholic fatty liver disease in Indian patients with normal body mass index: Do they differ from obese or overweight non-alcoholic fatty liver disease? Indian journal of endocrinology and metabolism. 2013. № 4 (17). P. 665–71.

9. McPherson S. et al. Age as a Confounding Factor for the Accurate Non-Invasive Diagnosis of Advanced NAFLD Fibrosis. The American journal of gastroenterology. 2017. № 5 (112). P. 740–751.

10. Petrov M.S. Editorial: abdominal fat: a key player in metabolic acute pancreatitis. The American journal of gastroenterology. 2013. № 1 (108). P. 140–2.

11. Succuro E. et al. Insulin secretion in metabolically obese, but normal weight, and in metabolically healthy but obese individuals. Obesity. 2008. № 8 (16). P. 1881–1886.

12. Wu D. et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Aggravated the Severity of Acute Pancreatitis in Patients. BioMed research international. 2019. (2019). P. 9583790.

13. Xiao A.Y. et al. Global incidence and mortality of pancreatic diseases: a systematic review, meta-analysis,

and meta-regression of population-based cohort studies. The lancet. Gastroenterology & hepatology. 2016. № 1 (1). P. 45–55.

#### References: [1-2].

1. Esina M.V. i dr. Rasprostranennost' Nealkogol'noj zhirovoj bolezni pecheni sredi pacientov s serdechno-sosudistymi zabolevanijami [Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease among patients with cardiovascular diseases]. *Materialy XXII nauchno-prakticheskoy konferencii molodyh uchennyh, aspirantov i studentov Nacional'nogo issledovatel'skogo Mordovskogo gosudarstvennogo universiteta im. N.P. Ogarjova* [Materials of the XXII scientific-practical conference of young scientists, graduate students and students of the National Research Mordovian State University. N.P. Ogareva]. 2019. pp. 294–297. [in Russian]

2. Raimkulova N.R., Mamadalieva N. I., Obidova D. D. Rasprostranennost' Nealkogol'noj zhirovoj bolezni pecheni i zhelchekamennoj bolezni [Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and cholelithiasis]. *International Journal of Discourse on Innovation, Integration and Education* 2020. № 5 (1). pp. 58–60. [in Russian]

#### Информация об авторах:

**Жумадилова Зауреш Кенжеккановна**, профессор кафедры внутренних болезней и ревматологии НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан. Почтовый адрес: Республика Казахстан, 071400, г. Семей, ул. Абая 103. E-mail: zauresh.z@mail.ru; Телефон: 8 777 153 99 10

**Каскабаева Алида Шариповна**, заведующая кафедры внутренних болезней и ревматологии НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан. Почтовый адрес: Республика Казахстан, 071400, г. Семей, ул. Абая 103; E-mail: alida.71@mail.ru; Телефон: 8 777 267 55 21

**Шаханов Тунгышхан Егизханович**, доцент кафедры внутренних болезней и ревматологии, НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан; Почтовый адрес: Республика Казахстан, 071400, г. Семей, ул. Абая 103; E-mail: tungyshkhan.shakhanova@smu.edu.kz; Телефон: 8 708 168 28 31

**Муздубаева Жанна Ергалиевна**, асс. профессор кафедры внутренних болезней и ревматологии, НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан; Почтовый адрес: Республика Казахстан, 071400, г. Семей, ул. Абая 103; E-mail: muzduba@mail.ru; Телефон: 8 707 156 73 94

**Узбеканова Айнура Каныбековна**, врач отделения Гастроэнтерологии, Университетский Госпиталь НАО «Медицинского университета Семей»; г. Семей, Республика Казахстан; Почтовый адрес: Республика Казахстан, 071400, г. Семей, ул. Сеченова 1. Телефон: 8 775 551 19 79

**Козыбаева Асель Женисовна**, врач отделения Гастроэнтерологии, Университетский Госпиталь НАО «Медицинского университета Семей», г. Семей, Республика Казахстан; Почтовый адрес: Республика Казахстан, 071400, г. Семей, ул. Сеченова 1; Телефон: 8 708 417 52 30;

**Байбакирова Ясмин Ержановна**, интерн НАО «Медицинский университета Семей»; Почтовый адрес: Республика Казахстан, 071400, г. Семей, ул. Абая 103; E-mail: ybaibakirova@bk.ru; Телефон: 8 777 994 49 11.

**Ахан Аяжан Нұржанқызы**, студент НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан; Почтовый адрес: Республика Казахстан, 071400, г. Семей, ул. Абая 103; E-mail: ayazhanakhan@gmail.com; Телефон: 8 747 200 24 67

#### Контактная информация:

**Шаханова Айжан Тунгышхановна**, и.о. доцента кафедры внутренних болезней и ревматологии НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.

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

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

**Телефон:** 8 747 685 81 15



Received: 14 February 2024 / Accepted: 10 June 2024 / Published online: 30 June 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.3.002

UDC 616–002.51

## NAT2 GENE POLYMORPHISMS IS A RISK FACTOR IN PATIENTS CO-INFECTED WITH HIV AND TUBERCULOSIS

**Matin Abdul**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1757-9920>

**Igor G. Nikitin**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>

**Irina I. Gaponova**<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4481-2249>

**Irina V. Vasilyeva**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6986-901X>

**Saule A. Alieva**<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5098-9206>

**Assel B. Baiburova**<sup>2</sup>, [/0009-0006-3281-2902](https://orcid.org/0009-0006-3281-2902)

<sup>1</sup> Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «N.I. Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation;

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

### Abstract

**Actuality.** The number of human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients with active tuberculosis (TB) and multiple/extensive drug resistance has increased in recent years. Backup drugs with high hepatotoxicity are used in the treatment regimens of this category of patients. Identification of markers of adverse events in the form of hepatotoxicity by determining the type of acetylation in patients with HIV infection and TB when prescribing drugs metabolized by NAT2 enzyme may influence the selection of optimal doses and reduce the toxic effect on the liver.

The **aim** of the research was to determine the features of N-acetyl-transferase 2 (NAT2) gene polymorphisms in HIV-infected patients with active tuberculosis with advanced drug-induced liver damage.

**Materials and methods.** NAT2 genotype and haplotype determination was performed in 151 TB/HIV-infected patients receiving drugs with different types of acetylation. Determination of allele frequencies for six single nucleotide polymorphisms (SNPs) of the genotype was used by real-time PCR, allele verification was confirmed by pyrosequencing using the AmpliSense® Pyroskrin PHARMA-screen-2a reagent kit. Analysis was performed using IBM SPSS Statistics 29.0.2.0. significance of differences in frequency distribution of variables was used for Pearson's Chi-square criterion. It was used as a measure of relative risk with a regression confidence interval of 95% and a significance level of 5% ( $p < 0.05$ ). Reliability of differences in median values was determined based on the Mann-Whitney criterion for two groups, the Kraskell-Wallis criterion for multiple comparison of groups ( $p < 0.05$ ).

**Results.** A larger proportion of patients were found to have a slow type of acetylation (57.6%). Among the haplotypes causing the slow type of acetylation the most frequent were haplotypes NAT2\*5B (48.3%) and NAT2\*6A (40.2%). The observation showed more frequent increase of aminotransaminase activity from 3 to 10 norms from the upper limit in patients with slow type of acetylation of the NAT2 enzyme gene. They accounted for 43.7% of the total number of identified cases of the slow type of acetylation. The median value of aminotransaminase levels was significantly higher in patients with slow type of acetylation compared to patients in the fast acetylation group ( $p < 0.0001$ ).

**Conclusions.** Slow type of acetylation should be considered a high risk factor for hepatotoxicity in TB/HIV patients when prescribed anti-TB drugs. Data on isoniazid acetylation and NAT2 genotypes can be used to improve treatment quality and reduce the risk of isoniazid toxicity in TB treatment.

**Keywords.** hepatotoxicity, tuberculosis, HIV, acetylation type, isoniazid, NAT2.

### Резюме

## ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА NAT2 – ФАКТОР РИСКА У ПАЦИЕНТОВ С КО-ИНФЕКЦИЕЙ ВИЧ И ТУБЕРКУЛЕЗОМ

**Матин Абдул**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1757-9920>

**Игорь Г. Никитин**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>

**Ирина И. Гапонова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4481-2249>

**Ирина В. Васильева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6986-901X>

**Сауле А. Алиева**<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5098-9206>

**Асель Б. Байбурова**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0009-0006-3281-2902>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация;

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

**Актуальность.** В последние годы увеличилось число инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) пациентов с активным туберкулезом (ТБ) и множественной/широкой лекарственной устойчивостью. В схемах лечения данной категории больных используются резервные препараты с высокой гепатотоксичностью. Выявление маркеров нежелательных явлений в виде гепатотоксичности путем определения типа ацетилирования у больных ВИЧ-инфекцией и туберкулезом при назначении препаратов, метаболизирующихся ферментом NAT2, может повлиять на подбор оптимальных доз и снизить токсическое действие на печень.

**Цель исследования** - определить особенности полиморфизма гена N-ацетилтрансферазы 2 (NAT2) у ВИЧ-инфицированных больных активным туберкулезом с распространенным лекарственным поражением печени.

**Материалы и методы.** Определение генотипа и гаплотипа NAT2 проведено у 151 больного ТБ/ВИЧ, получавшего препараты с различными типами ацетилирования. Для определения частот аллелей шести однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) генотипа использовали метод ПЦР в реальном времени, верификацию аллелей подтверждали методом пиросеквенирования с использованием набора реагентов AmpliSense® Pyroskrin PHARMA-screen-2a. Анализ проводился с использованием IBM SPSSStatistics 29.0.2.0. Достоверность различий в частотном распределении переменных использовалась для критерия хи-квадрат Пирсона. Его использовали в качестве меры относительного риска с доверительным интервалом регрессии 95% и уровнем значимости 5% ( $p < 0,05$ ). Достоверность различий медианных значений определяли на основе критерия Манна-Уитни для двух групп, критерия Краскела-Уоллиса для множественного сравнения групп ( $p < 0,05$ ).

**Полученные результаты.** У большей части больных выявлен медленный тип ацетилирования (57,6%). Среди гаплотипов, вызывающих медленный тип ацетилирования, наиболее часто встречались гаплотипы NAT2\*5B (48,3%) и NAT2\*6A (40,2%). Наблюдение показало более частое повышение активности аминотрансминаз от 3 до 10 норм от верхней границы у пациентов с медленным типом ацетилирования гена фермента NAT2. На их долю пришлось 43,7% от общего числа выявленных случаев медленного типа ацетилирования. Медианное значение уровня аминотрансминаз было достоверно выше у пациентов с медленным типом ацетилирования по сравнению с пациентами в группе быстрого ацетилирования ( $p < 0,0001$ ).

**Выводы.** Медленный тип ацетилирования следует рассматривать как высокий фактор риска гепатотоксичности у больных ТБ/ВИЧ при назначении противотуберкулезных препаратов. Данные об ацетилировании изониазида и генотипах NAT2 могут быть использованы для улучшения качества лечения и снижения риска токсичности изониазида при лечении туберкулеза.

**Ключевые слова.** гепатотоксичность, туберкулез, ВИЧ, тип ацетилирования, изониазид, NAT2.

Түйіндеме

## **NAT2 ГЕНІ ПОЛИМОРФИЗМІ АҚТҚ-ЖҰҚПАСЫ ЖӘНЕ ТУБЕРКУЛЗ МЕНЕН ҚОС ИНФЕКЦИЯЛАНҒАН НАУҚСТАРДАҒЫ ТӘУЕКЕЛ ФАКТОРЫ**

**Матин Абдул**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1757-9920>

**Игорь Г. Никитин**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>

**Ирина И. Гапонова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4481-2249>

**Ирина В. Васильева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6986-901X>

**Сауле А. Алиева**<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5098-9206>

**Асель Б. Байбурова**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0009-0006-3281-2902>

<sup>1</sup> Федералдық мемлекеттік автономды жоғары оқу орны «Ресей ұлттық зерттеу медицина университеті. Н.И. Пирогов», Ресей Денсаулық сақтау министрлігі, Мәскеу қ., Ресей Федерациясы;

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

**Өзектілігі.** Соңғы жылдары адамның иммун тапшылығы вирусын (АИТВ) жұқтырған, белсенді туберкулезбен және бірнеше / экстенсивті дәріге төзімділігімен ауыратын науқастардың саны артты. Гепатотоксикалық әсері жоғары резервтік препараттар пациенттердің осы санатын емдеу режимдерінде қолданылады. NAT2 ферментімен метаболизденетін препараттарды тағайындау кезінде АИТВ-инфекциясы және туберкулезбен ауыратын науқастарда ацетилдену түрін анықтау арқылы гепатоциттілік түріндегі жағымсыз құбылыстардың маркерлерін анықтау оңтайлы дозаларды таңдауға әсер етуі және бауырға уытты әсерін төмендетуі мүмкін..

**Зерттеудің мақсаты** белсенді туберкулезі бар АИТВ жұқтырған науқастарда n-ацетилтрансфераза 2 (NAT2) генінің полиморфизмдерінің ерекшеліктерін анықтау болды.есірткіден туындаған бауырдың зақымдануы).

**Материалдар мен әдістер.** NAT2 генотипі мен гаплотипін анықтау ацетилденудің әртүрлі түрлері бар препараттарды қабылдаған туберкулез / АИТВ жұқтырған 151 пациентте жүргізілді. Генотиптің алты бір нуклеотидті

полиморфизмі (SNPs) үшін аллель жиіліктерін анықтау нақты уақыттағы ПТР ӘДІСІМЕН қолданылды, Аллельді тексеру AmpliSense® Pyroskrin PHARMA-screen-2a реагенттер жинағы арқылы пироксевенирлеу арқылы расталды. ТАЛДАУ IBM SPSS Statistics 29.0.2.0 көмегімен жүргізілді. Пирсонның Хи-квадрат критерийі үшін айнымалылардың жиіліктік таралуындағы айырмашылықтардың маңызы пайдаланылды. Ол регрессияға сенімділік аралығы 95% және маңыздылық деңгейі 5% ( $p < 0,05$ ) болатын салыстырмалы тәуекел өлшемі ретінде пайдаланылды. Медианалық мәндердегі айырмашылықтардың сенімділігі Екі топқа Арналған Манн-Уитни критерийі, топтарды бірнеше рет салыстыру үшін Краскелл-Уоллис критерийі негізінде анықталды ( $p < 0,05$ ).

**Нәтижелер.** Пациенттердің көп бөлігінде ацетилденудің баяу түрі анықталды (57,6%). Ацетилденудің баяу түрін тудыратын гаплотиптердің ішінде ең жиі кездесетіні NAT2\*5b (48,3%) және NAT2\*6a (40,2%) гаплотиптері болды. Бақылау NAT2 ферменті генінің ацетилденуінің баяу түрі бар емделушілерде аминотрансаминаза белсенділігінің жоғарғы шектен 3-тен 10 нормаға дейін жиірек жоғарылағанын көрсетті. Олар ацетилденудің баяу түрінің анықталған жағдайларының жалпы санының 43,7% құрады. Аминотрансаминаза деңгейінің орташа мәні ацетилденудің баяу түрі бар емделушілерде жылдам ацетилдену тобындағы емделушілермен салыстырғанда айтарлықтай жоғары болды ( $p < 0,0001$ ).

**Қорытынды.** Ацетилденудің баяу түрін туберкулезге қарсы препараттарды тағайындаған кезде туберкулез / АИТВ-мен ауыратын науқастарда гепатоуыттылықтың жоғары қауіп факторы ретінде қарастырған жөн. Изониазидті ацетилдеу және NAT2 генотиптері туралы деректерді емдеу сапасын жақсарту және туберкулезді емдеуде изониазидтің уыттылық қауіпін азайту үшін пайдалануға болады.

**Түйінді сөздер.** гепатоуыттылық, туберкулез, АИТВ, ацетилдену түрі, изониазид, NAT2.

#### **For citation / Для цитирования / Дәйексөз үшін:**

Abdul M., Nikitin I.G., Gaponova I.I., Vasilyeva I.V., Alieva S.A., Baiburova A.B. NAT2 Gene polymorphisms is a risk factor in patients Co-infected with HIV and tuberculosis // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2024. Vol.26 (3), pp. 16-23. doi 10.34689/SH.2024.26.3.002

Абдул М., Никитин И.Г., Гапонова И.И., Васильева И.В., Алиева С.А., Байбурова А.Б. Полиморфизм гена NAT2 – фактор риска у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ и туберкулезом // Наука и Здравоохранение. 2024. Т.26 (3). С. 16-23. doi 10.34689/SH.2024.26.3.002

Абдул М., Никитин И.Г., Гапонова И.И., Васильева И.В., Алиева С.А., Байбурова А.Б. NAT2 гені полиморфизмі АҚТҚ-жұқпасы және туберкулезбен қос инфекцияланған науқастардағы тәуекел факторы // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2024. Т.26 (3). Б. 16-23. doi 10.34689/SH.2024.26.3.002

#### **Introduction**

According to the results of 2023, Russia recorded a historical minimum of TB morbidity and mortality, but the disease requires constant monitoring and control, as in some regions of Russia there is still a rather unfavorable situation [1]. And, despite the successes in the fight against TB in Russia, as well as worldwide, there have been certain shifts in the structure of the tuberculosis process that significantly affect the epidemiologic situation. First of all, this is due to the annual increase in the proportion of patients with active multidrug-resistant and extensively drug-resistant TB (MDR/XDR-TB) with an indicator of about 30% of all TB cases [2]. In addition, HIV patients are 21 times more likely to get TB than people without HIV and are at the highest risk of developing MDR/XDR-TB. At the same time, TB is the most common disease among those infected with HIV, including those receiving antiretroviral therapy (ART). This requires the combined administration of a large list of drugs with high hepatotoxicity [3]. The development of idiosyncratic hepatotoxicity is a complex process involving both parallel and sequential events that determine the direction of the pathways, the extent of liver damage and its outcome.

Among first-line antituberculosis drugs, isoniazid is a key drug and is widely used in the treatment and prevention of TB, showing selective antimicrobial activity against *Mycobacterium tuberculosis*. Isoniazid is effective in

reducing the incidence of TB disease. Isoniazid is effective in reducing TB incidence both alone and in combination with ART [4]. Unfortunately, INH, which plays an important role in TB therapy, is associated with hepatotoxicity. Approximately 10-20% of patients taking INH experience a temporary increase in serum alanine aminotransferase (ALT) levels. Most patients can adapt to it and serum ALT levels return to normal without discontinuation of the drug, while some patients (1-3%) develop severe liver damage up to liver failure [3].

The cause of hepatotoxicity seems to be intermediate products of INH metabolism. Thus, the main pathway of INH metabolism includes acetylation to acetylisoniazid catalyzed by hepatic and intestinal enzyme N-acetyltransferase 2 (NAT2) followed by hydrolysis to acetylhydrazine. Acetylhydrazine is oxidized by cytochrome P4502E1 (CYP2E1) to form hepatotoxic intermediates [5]. These active metabolites can destroy hepatocytes either by disrupting cellular homeostasis or by triggering immunologic reactions in which active metabolites that bind to hepatocyte plasma proteins can act as haptens. Another metabolic pathway involving NAT2 involves the formation of toxic metabolites by direct hydrolysis of INH to the potent hepatotoxic hydrazine. Differences in INH-induced toxicity have been attributed to genetic variability in several loci such as NAT2, CYP2E1, GSTM1, and GSTT1, which encode drug-metabolizing enzymes [6].

The rate of INH acetylation varies from patient to patient and is divided into three phenotypic groups: slow, intermediate, and fast acetylators. Certain alleles of genetic polymorphisms determine different degrees of NAT2 activity and individual acetylation profile. Several clinical studies have shown that slow acetylators cause the risk of adverse reactions due to the toxicity of high concentrations of isoniazid metabolites, which can lead to hepatotoxic effects caused by INH [7, 12]. On the contrary, when rapid acetylators are used, the concentration of active drug decreases rapidly and this affects the success of treatment in the form of lack of efficacy [9, 11]. NAT2 activity status is associated with haplotypes consisting of several single nucleotide polymorphisms (SNPs) in the NAT2 gene [8]. Generally, single nucleotide substitutions in NAT2 usually result in low N-acetylation activity, decreased NAT2 expression, or instability of the enzyme. The wild-type NAT2\*4 allele, which has no single nucleotide substitutions in NAT2, is associated with a rapid acetylator phenotype [10].

Studies of the influence of NAT2 genotypes on INH metabolism allow to increase the effectiveness of treatment; at the same time, side effects associated with this drug can be minimized, which determines the relevance of further studies.

**The aim of the research** was to determine the peculiarities of NAT2 gene polymorphisms in HIV-infected patients with active TB with advanced drug-induced liver damage.

**Materials and methods**

The research conducted in the period 01.01.2021-12.12.2022 at the "National Medical Research Center of Phthisio-pulmonology and Infectious Diseases" of the Ministry of Health of the Russian Federation and in the Department of Insectology, head Dr. M.D. Kaminsky G.D., and Director of the Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases" of the Ministry of Health of the Russian Federation (FGBU "NMRC FPI" of the Ministry of Health of Russia), Dr. Professor Vasilieva I.A. on the basis of CINIE the development and approbation of methods for allele determination was carried out.

The Research was approved by the Research Ethics Committee of the Federal State University N.I. Pirogov RNIMU of the Ministry of Health of Russia in accordance with protocol No. 5 of "29" 12.2020. All Research participants signed an informed consent form as required by the ethics statement contained in the resolution dated 01.04.2016 N 200n of the Ministry of Health of the Russian Federation.

The Research took into account the results of 151 patients with TB/HIV infection who were prescribed drugs metabolized by the NAT2 enzyme.

Genotypes associated with the type of acetylation (fast, slow and intermediate) were determined in samples of biological material (venous blood). The data of genetic analysis were compared with clinical and laboratory parameters in patients.

When evaluating NAT2 haplotypes, a risk factor for toxicity in the form of transaminase levels above 3 norms from the upper limit (UL) was taken into account. At the beginning of therapy in all patients, aminotransaminase activity indices were within normal values.

To determine alleles of single nucleotide

polymorphisms, real-time PCR method was used; the verification of the method was confirmed by pyrosequencing using the reagent kit "AmpliSense® Pyroscreen PHARMA-screen-2a" (RU No. FSR 2012/13246).

To determine haplotypes and acetylation type, the Internet resource "NAT2 Calculator" (<http://shtest.evrogen.net/NAT2/>) was used.

**Statistical analysis**

Data were stored in a database, for this study. All data were entered twice to determine possible outcomes. Analysis was performed using IBM SPSS Statistics 29.0.2.0. significance of differences in frequency distribution of variables was used for Pearson's Chi-square criterion. It was used as a measure of relative risk with a regression confidence interval of 95% and a significance level of 5% (p <0.05).

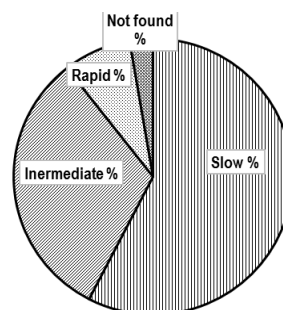
Reliability of differences in median values was determined based on the Mann-Whitney criterion for two groups, the Kraskell-Wallis criterion for multiple comparison of groups (p <0.05).

**Results**

Table 1 shows the frequency distribution of clinical parameters and genotypes in HIV-infected and TB patients on ART/PTT therapy with liver damage.

The patient group was represented by individuals aged 18 to 65 years (median 41.6 years), of whom 53 (35.1) were female and 98 (64.9%) were male.

According to the evaluation of acetylation type, slow type was found in 87 (57.6%) patients, intermediate type in 48 (31.8%) patients, and fast type in 12 (7.9%) patients. Acetylation type could not be determined for another 4 (2.7%) patients (Figure 1).



**Figure 1. Proportion of patients according to the type of acetylation, %**

The captions are poorly visible, it is better to give this figure before the table

The most frequent haplotypes were NAT2\*5B, NAT2\*5U, NAT2\*6A, NAT2\*5U, NAT2\*5C, NAT2\*5KA, NAT2\*4. Among the haplotypes responsible for the slow type of acetylation (n=87), haplotypes NAT2\*5B (48.3%) and NAT2\*6A (40.2%) were the most frequent (Table 1).

Among the intermediate acetylation haplotypes (n=48), NAT2\*5U (83.3%) was the most frequent and the rapid acetylation haplotype (n=12) was NAT2\*4 (91.6%). (Table 2). Therapy included isoniazid, rifampicin, ethambutol, pyrazinamide, bedaquiline, linezolid, clofazimine, cycloserine, ethionamide, prothionamide, levofloxacin, moxifloxacin, PASC, streptomycin, kanamycin, capreomycin, imipenem/cilastatin, meropenem, lamivudine, dolutegravir, tenofovir, emtricitabine, efavirenz, darunavir, ritonavir, raltegravir, etravirine at standard doses.

Table 1.

**Frequency distribution of biological and clinical parameters in HIV-infected and TB patients on the background of therapy with ART/PTP with liver damage Hepatotoxicity.**

N=151 HIV/TB, HIV, TB Person's chi-square criteria value P

Categories	No % (n)	Yes % (n), value P
Gender Male	68 (67)	31 (31) .35
Female	75 (40)	24 (13)
Age >40 years	70 (65)	29 (30) .88
<40 years	71 (42)	28 (14)
CD4+ > 200 cells/ $\mu$ L	77 (42)	22 (12) .01a
HIV RNA Not detected	75 (101)	24 (12) <.001*a
Detected	33 (6)	66 (32)
HCV RNA Not detected	77 (95)	22 (16) <.001*a
Detected	42 (12)	57 (28)
HBV DNA Not detected	70 (100)	29 (2) .68
NAT-2 phenotypes Intermediate	72 (37)	27 (17) .04a
Fast	73 (12)	26 (20)
Slow	56 (87)	43 (87)
NAT2 alleles NAT2*12C	50 (4)	50 (13) .82
NAT2*4	72 (3)	27 (6)
NAT2*5A	50 (4)	50 (14)
NAT2*5B	70 (21)	29 (3)
NAT2*5C	100 (20)	0 (1)
NAT2*5R	80 (34)	20 (1)
NAT2*5U	61 (6)	38 (4)
NAT2*6A	77 (8)	22 (5)
NAT2*6J	66 (4)	33 (5)
NAT2*7B	60 (2)	40 (2)
HIV/TB diagnosis	60 (39)	39 (25) .04*a
HIV	83 (26)	16 (5)
Type of liver lesion (Rucam-scale) None	72 (108)	27 (27) 0.48
Hepatocellular	75 (31)	25 (30)
Cholestatic	55 (43)	44 (34)
Mixed	80 (34)	20 (8)
RUCAM scale for assessing the likelihood of drug-induced liver injury DILI / HILI Excluded		
Unlikely	100 (1)	0 (0)
Probable	50 (45)	50 (43)
Probable	75 (113)	25 (38)
Determined	63 (59)	36 (49)
Duration of ART Before hospitalization	75 (6)	25 (14) .11a
During hospitalization	72 (89)	28 (23)
Duration of PTP Before hospitalization	64 (43)	35 (34) .15a
During hospitalization	70 (%2)	29 (5)
ART combination 2 NRTI+ 1 NNRTI	76 (43)	23 (23) .03a,*
2 NIOT+ 1 IP/dr.	60 (42)	39 (14)
Others	28 (17)	71 (3)
PTP scheme HRZ	75 (26)	25 (5) .05a,*
HRZE	50 (45)	50 (15)
MLU	76 (9)	23 (9)
SCHLU	56 (16)	43 (5)
Emperic	40 (9)	60 (7) TB 75 (42) 25 (14)

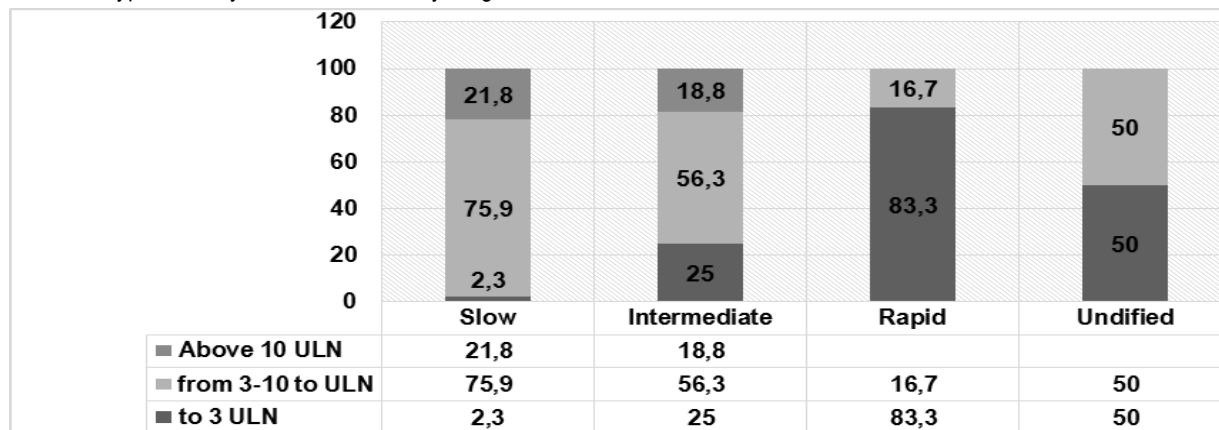
Table 2.

**Frequency of detection of haplotypes causing a certain type of acetylation.**

Acetylation type	NAT2*4	NAT2*5U	NAT2*5B	NAT2*5C	NAT2*5KA	NAT2*6A
Slow (n=87)	5 (5.7%)	42 (48.3%)	2 (2.3%)	3 (3.5%)	35 (40.2%)	
Intermediate (n=48)	40 (83.3%)	4 (8.3%)	4 (8.3%)	4 (8.3%)	-----	
Rapid (n=12)	11 (91.6%)	1 (8.4%)	-----	-----	-----	

The observation showed more frequent increase of aminotransaminase activity from 3 to 10 VGN in patients with slow type of acetylation of NAT2 enzyme gene, their

share was 43.7% of the total number of detected cases of slow type of acetylation (Fig. 2).



**Figure 2: Distribution of patients depending on the ratio of acetylation type and aminotransaminase level, %.**

A high VGN (more than 10) was detected in 22% of patients with the slow type of acetylation of the NAT2 enzyme gene.

Among patients with the intermediate type of acetylation (n=48), an increase in aminotransaminase levels from 3 to 10 VGN was also most often registered - in 56.3% of the total number of detected cases of the intermediate type of acetylation. High aminotransaminase activity (more than 10 VGN) was detected in 18.8% of patients with intermediate type of NAT2 enzyme gene acetylation, low (up to 3 VGN) - in 25%.

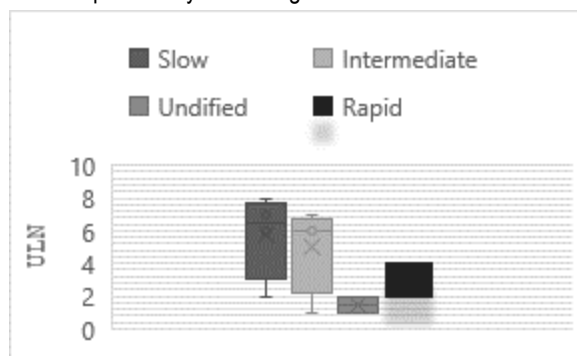
Among the patients with rapid type of acetylation (n=12) the level of aminotransaminases within the limits of up to 3 VGN was registered most often - in 83.3% of the total number of detected cases of rapid type of acetylation. There was no high index (more than 10 VGN) in patients with the rapid type of acetylation of the NAT2 enzyme gene; the median index (from 3 to 10 VGN) was registered in 16.7% of patients in this group.

The median value of aminotransaminase activity was statistically significantly higher in patients with slow type of acetylation in comparison with this index in the group of fast acetylation (U=76, p=0.00002) (Fig. 3). What does the U stand for?

There was also a difference between the groups of patients with slow and intermediate acetylation types with a predominance of marked hyperenzymemia in patients with slow acetylation type (Median ALT value 237 U/L in slow type and 85 U/L in intermediate type, U=1580, p=0.009). Accordingly, between the groups of patients with intermediate and fast types of acetylation, a significant predominance of ALT level was found in patients with intermediate type of acetylation (U=110, p=0.001).

Isoniazid is highly effective in the treatment of tuberculosis. However, it can cause liver damage and even hepatic failure.

Isoniazid metabolism is thought to be associated with hepatocellular-type liver damage, which is characterized by a marked increase in ALT levels (more than 10-fold HGN). NAT2 is the predominant enzyme that catalyzes the acetylation of isoniazid. The presence of slow acetylator alleles has a higher risk of hepatotoxicity of the drug.



**Figure 3. Aminotransaminase levels (Me) depending on the type of acetylation.**

**Discussion of results**

According to the data obtained, the majority of patients with an increase in aminotransaminase activity from 3 to 10 VGN were found to have a slow or intermediate type of acetylation with a predominance of NAT2\*5B, NAT2\*6A (slow type) NAT2\*5U (intermediate type) haplotypes. Among patients with the fast type of acetylation, aminotransaminase levels of up to 3 VGN were more frequently recorded. All the differences found between hyperenzymemia and acetylation types were significantly significant (p<0.05). Also the study showed that hypotoxicity was most common on ART and PTV therapy with HIV infection with and tuberculosis, low CD4+ kL, active HIV viruses, active HCV RNA, combination of ART with NNRTIs and PIs, PTP regimen energizing drugs.

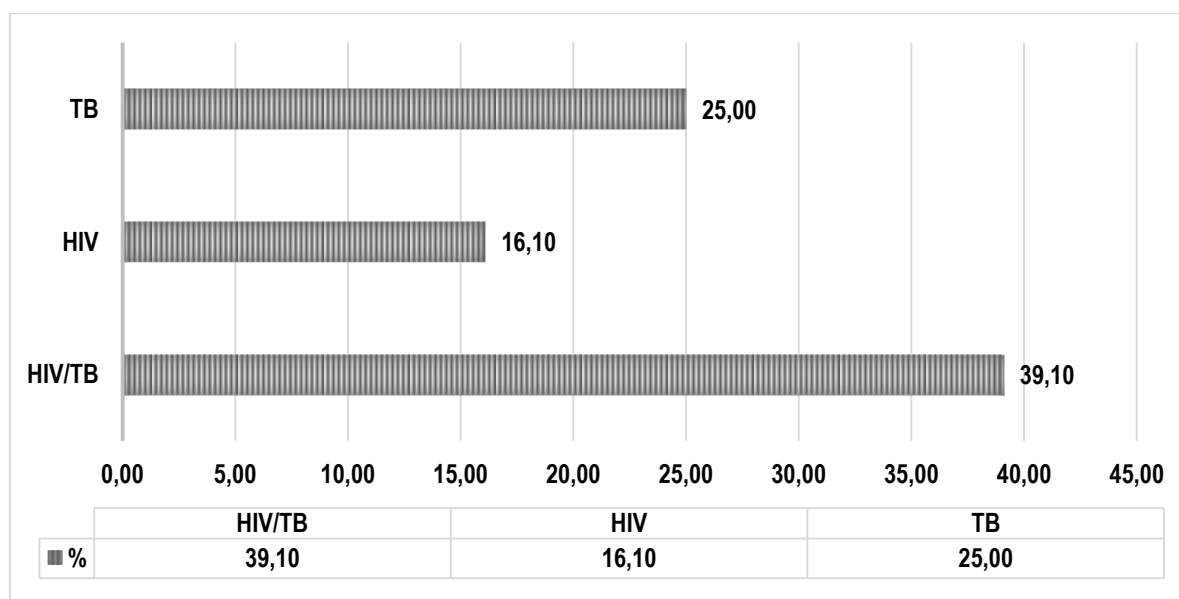


Figure 4: Proportion of patients according to the diagnosis of hepatotoxicity, % (from 3-10 to ULN Aminotransaminase)

### Conclusion

Slow acetylation type is an important risk factor for hepatotoxicity in patients with TB/HIV infection. Data on INH acetylation and NAT2 genotypes can be used to improve the quality of treatment, because by taking into account the acetylation type depending on the NAT2 haplotype, the optimal drug dose can be selected, which will have a direct impact on the reduction of hepatotoxicity.

### Ethical approval and consent to participate

This study was approved by Federal State Educational Institution of Higher Education "Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Protocol no. 5 from December 20, 2020). All participants provided written informed consent before conducting the interviews.

### Availability of data and material

Original data can be provided by Federal State Educational Institution of Higher Education "Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov" of the Ministry of Health of the Russian Federation.

### Conflict of interest

The authors declare no conflicts of interest.

### Literature:

1. Загдын З.М., Кобесов Н.В., Русакова Л.И., Васильева Т.П., Александрова О.Ю., Галоян А.С. Глобальное бремя туберкулеза в России и в мире, как проблема общественного здравоохранения (историко-аналитический обзор). Туберкулёз и болезни лёгких. 2023. Т. 101, № 5. С. 78-88 <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-5-78-88>.
2. Манина В.В., Старшинова А.А., Пантелеев А.М. Туберкулёз и ВИЧ-инфекция: эпидемическая ситуация в России и мире за последние десять лет, особенности выявления и диагностики. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия. 2017. 9(4):7-16. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2017-9-4-7-16>
3. Сергеевнин В.И., Тукачева О.В., Микова О.Е., Рожкова М.В. Многолетняя динамика смертности ВИЧ-инфицированных и факторы риска летального исхода при наличии и отсутствии сопутствующего туберкулеза.

Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2022;21(6):48-58. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-6-48-58>

4. Balhara Ankit et al. Exploration of inhibition potential of isoniazid and its metabolites toward CYP2E1 in human liver microsomes through LC-MS/MS analysis. Journal of pharmaceutical and biomedical analysis vol. 203 (2021): 114223. doi:10.1016/j.jpba.2021.114223

5. Donald P.R., Sirgel F.A., Venter A. et al. The influence of human N-acetyltransferase genotype on the early bactericidal activity of isoniazid. Clin Infect Dis. 2004. 39(10):1425-1430. doi:10.1086/424999

6. Hong Boi-Lam et al. A Systematic Review and Meta-analysis of Isoniazid Pharmacokinetics in Healthy Volunteers and Patients with Tuberculosis. Clinical therapeutics vol. 42,11 (2020): e220-e241. doi:10.1016/j.clinthera.2020.09.009

7. Khan N., Aparup D. Time for Isoniazid Pharmacogenomic-Guided Therapy of Tuberculosis Based on NAT2 Acetylation Profiles in India. European journal of drug metabolism and pharmacokinetics vol. 47,4 (2022): 443-447. doi:10.1007/s13318-022-00764-x

8. Khan S. et al. Pharmacogenetic association between NAT2 gene polymorphisms and isoniazid induced hepatotoxicity: trial sequence meta-analysis as evidence. Bioscience reports vol. 39.1 BSR20180845. 15 Jan. 2019, doi:10.1042/BSR20180845

9. Liao D., Liu Z., Zhang Y., Liu N., Yao D., Cao L., Chen Y., Fu Y., Yang N., Xiang D. Polymorphisms of Drug-Metabolizing Enzymes and Transporters Contribute to the Individual Variations of Erlotinib Steady State Trough Concentration, Treatment Outcomes, and Adverse Reactions in Epidermal Growth Factor Receptor-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer Patients. Front Pharmacol. 2020 May 8. 11:664. doi: 10.3389/fphar.2020.00664. PMID: 32457635; PMCID: PMC7225310.

10. Metushi I., Uetrecht J., Phillips E. Mechanism of isoniazid-induced hepatotoxicity: then and now. British journal of clinical pharmacology, 2016. 81(6), 1030-1036. <https://doi.org/10.1111/bcp.12885>

11. Park J.S., Lee J.Y., Lee Y.J. et al. Serum Levels of Antituberculosis Drugs and Their Effect on Tuberculosis Treatment Outcome. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015. 60(1):92-98. Published 2015 Oct 12. doi:10.1128/AAC.00693-15

12. Perumal R. et al. A systematic review and meta-analysis of first-line tuberculosis drug concentrations and treatment outcomes. *The international journal of tuberculosis and lung disease: the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease* vol. 24, 1 (2020): 48-64. doi:10.5588/ijtld.19.0025

13. Wang P., Pradhan K., Zhong X. B., Ma X. Isoniazid metabolism and hepatotoxicity. *Acta pharmaceutica Sinica. B*, 2016 6(5), 384-392. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2016.07.014>

#### References: [1-3]

1. Zagdyn Z.M., Kobesov N.V., Rusakova L.I., Vasilieva T.P., Alexandrova O.Y., Galoyan A.S. Global'noe bremya tuberkuleza v Rossii i v mire kak problema obshchestvennogo zdravookhraneniya (istoriko-analiticheskii obzor) [Global burden of tuberculosis in Russia and in the world as a public health problem (historical and analytical review)]. *Tuberkulez i bolezni legkikh* [Tuberculosis and lung diseases]. 2023. T. 101, №

5. С. 78-88 <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-5-78-88>. [in Russian].

2. Manina V.V., Starshinova A.A., Panteleev A.M. Tuberkulez i VICH-infektsiya: epidemicheskaya situatsiya v Rossii i mire za poslednie desyat' let, osobennosti vyyavleniya i diagnostiki [Tuberculosis and HIV-infection: epidemic situation in Russia and in the world for the last ten years, peculiarities of detection and diagnostics]. *VICH-infektsiya i immunosupressiya* [HIV Infection and Immunosuppression]. 2017. 9(4):7-16. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2017-9-4-7-16> [in Russian].

3. Sergevnin V.I., Tukacheva O.V., Mikova O.E., Rozhkova M.V. Mnogoletnyaya dinamika smernosti VICH-infitsirovannykh i faktory riska letalnogo iskhoda pri nalichii i otsutstvii soputstvuyushchego tuberkuleza [Multiyear dynamics of mortality of HIV-infected people and risk factors of lethal outcome in the presence and absence of concomitant tuberculosis]. *Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika* [Epidemiology and Vaccinoprophylaxis]. 2022. 21(6):48-58. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-6-48-58>. [in Russian].

#### Information about the authors:

**Nikitin Igor** - Professor, Doctor of Medical science Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «N.I. Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; (Orcid ID: 0000-0003-1699-0881), E-mail: igor.nikitin.64@mail.ru, Phone: +79161615727;

**Vasilyeva Irina** - Phd, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «N.I. Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (неофициально — Pirogov Russian National Research Medical University); (orcid.org/0000-0001-6986-901); E-mail: iv001yt@gmail.com; Phone: +79099409186;

**Gaponova Irina** - Junior Researcher, Laboratory of Molecular Methods for the Study of Genetic Polymorphisms Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor; (Orcid ID: 0000-0003-4481-2249); E-mail: gaponova@cmd.su, Phone: +79998743852

**Alieva Saule** - Ph.D. 3rd year of Federal State Educational Institution of Higher Education "Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov" of the Ministry of Health of the Russian Federation; Clinical pharmacologist NAO MUS Semey, Republic of Kazakhstan; (Orcid ID: 0000-0001-5098-9206); E-mail: asu0507@mail.ru, Phone: +7071650035;

**Baiburova Assel** - Resident of the 2nd year of study at the Department of Pharmacology named after M.D. Musin NCJSC «Semey Medical University», Semey, Republic of Kazakhstan; (Orcid ID: 0009-0006-3281-2902); E-mail: tukeeva.a\_95@mail.ru; Phone:+7755127118;

#### Corresponding author:

**Matin Abdul** Ph.D. 3rd year of, infectious disease doctor, Federal State Educational Institution of Higher Education "Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov" of the Ministry of Health of the Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-1757-9920>

**Postal address:** Ostrovityanova str., Moscow, 117513, Russian Federation.

**E-mail:** matinusu11@gmail.com

**Phone:** +7991900387



Получена: 01 Марта 2024 / Принята: 18 Июня 2024 / Опубликовано online: 30 Июня 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.3.003

УДК 614.2:616.37-002.2

## КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ

**Аскар Ж. Ахметов<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-9241-5294>

**Толкын А. Булегенов<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-6145-9649>

**Мейрбек Ж. Аймагамбетов<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-4699-8200>

**Назарбек Б. Омаров<sup>1</sup>**, <http://orcid.org/0000-0002-6201-8263>

**Владимир Б. Колядо<sup>2</sup>**, <http://orcid.org/0000-0002-7496-8052>

**Асель Ж. Байбусинова<sup>1</sup>**, <http://orcid.org/0000-0003-3447-6245>

**Сабит М. Жусупов<sup>1</sup>**, <http://orcid.org/0000-0002-0551-126X>

**Алдияр Е. Масалов<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-3386-1416>

**Саматбек Т. Абдрахманов<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-4270-3498>

**Медет Ә. Әуенов<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-1809-9091>

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

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Барнаул, Российская Федерация.

### Резюме

**Введение.** На качество жизни (КЖ) пациентов с хроническим панкреатитом (ХП) может повлиять различные факторы, устанавливая которых можно определить пути улучшения реабилитации при данной патологии.

**Цель.** Изучить качество жизни больных с хроническим панкреатитом.

**Материалы и методы:** Дизайн исследования – проспективное поперечное исследование. Проведен социологический опрос среди 159 пациентов с ХП, пролеченных в гастроэнтерологическом отделении Университетского госпиталя Некоммерческого акционерного общества «Медицинский Университет Семей» в период с 2022 по 2023 годы. Для определения медицинских, социальных характеристик использована разработанная анкета для пациентов с панкреатитом. КЖ больных изучено с использованием опросника SF-36. Для выявления депрессии и тревожности у больных использованы опросники: шкала депрессии Бека, тест опросник Спилберга. Статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения SPSS версии 20.0, при  $p < 0,05$  результаты считались статистически значимыми.

**Результаты.** КЖ больных с ХП снижено как по физическому ( $40,14 \pm 8,25$ ), так и по психологическому ( $44,85 \pm 8,75$ ) компонентам здоровья. Низкие показатели КЖ по шкалам «ролевое физическое функционирование» ( $46,04 \pm 19,23$ ), «ролевое эмоциональное функционирование» ( $49,49 \pm 19,58$ ) свидетельствует о низком комфорте существования. Установлено влияние на отдельные показатели КЖ половозрастного состава, социального статуса, физической активности, обострения и длительности заболевания, наблюдения врачей, сопутствующих заболеваний и психологического статуса.

**Выводы:** Возраст 60 лет и старше, инвалидность, безработица, низкая физическая активность, наличие сопутствующего жирового гепатоза, желчнокаменной болезни, холецистита, ожирения, депрессии, тревожности, частые обострения и длительность заболевания больше 10 лет, отсутствие наблюдения врачей существенно снижает КЖ больных с ХП.

**Ключевые слова:** хронический панкреатит, качество жизни.

### Abstract

## QUALITY OF LIFE OF PATIENTS WITH CHRONIC PANCREATITIS

**Askar Zh. Akhmetov<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-9241-5294>

**Tolkyn A. Bulegenov<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-6145-9649>

**Meirbek Zh. Aimagambetov<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-4699-8200>

**Nazarbek B. Omarov<sup>1</sup>**, <http://orcid.org/0000-0002-6201-8263>

**Vladimir B. Kolyado<sup>2</sup>**, <http://orcid.org/0000-0002-7496-8052>

**Assel Zh. Baibussinova<sup>1</sup>**, <http://orcid.org/0000-0003-3447-6245>

**Sabit M. Zhusupov<sup>1</sup>**, <http://orcid.org/0000-0002-0551-126X>

**Aldiyar E. Masalov<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-3386-1416>

**Samatbek T. Abdrakhmanov<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-4270-3498>

**Medet A. Auenov<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-1809-9091>

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

<sup>2</sup> FSBEI of HE "Altai State Medical University" of the Ministry of Health of Russia, Barnaul, Russian Federation.

**Introduction.** The quality of life (QoL) of patients with chronic pancreatitis (CP) can be affected by various factors, by identifying which it is possible to determine ways to improve rehabilitation for this pathology.

**Aim.** To study the quality of life of patients with chronic pancreatitis.

**Materials and methods.** Study design: prospective cross-sectional study. A sociological survey was conducted among 159 patients with various forms of CP treated in gastroenterology department of the University Hospital of the Non-Profit Joint Stock Company "Semey Medical University" (UH NJSC "SMU") in the period 2022-2023 years. To determine medical and social characteristics, a developed questionnaire for patients with pancreatitis was used. The QoL of patients was studied using the SF-36 questionnaire. To identify levels of depression and anxiety in patient's questionnaires were used (Beck Depression Scale, Spielberg questionnaire). Statistical analysis was performed using SPSS software version 20.0, and results were considered statistically significant when  $p < 0.05$ .

**Results.** The QoL of patients with CP are reduced both in terms of physical ( $40.14 \pm 8.25$ ) and psychological ( $44.85 \pm 8.75$ ) components of health. Low QoL indicators on the scales "role physical functioning" ( $46.04 \pm 19.23$ ), "role emotional functioning" ( $49.49 \pm 19.58$ ) indicate a decrease in the index of comfortable existence. Influence of age and gender composition, social status, physical activity, exacerbation and duration of the disease, medical observation, concomitant diseases, and psychological status on certain criteria of QoL was established.

**Conclusions.** Age 60 years or older, disability, unemployment, low physical activity, presence of concomitant fatty hepatosis, cholelithiasis, cholecystitis, obesity, depression, anxiety, frequent exacerbations, and duration of the disease for more than 10 years, lack of medical supervision significantly reduces the QoL of patients with CP.

**Keywords:** chronic pancreatitis, quality of life.

Түйіндеме

## СОЗЫЛМАЛЫ ПАНКРЕАТИТПЕН АУЫРАТЫН НАУҚАСТАРДЫҢ ӨМІР СҮРУ САПАСЫ

**Асқар Ж. Ахметов<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-9241-5294>

**Толқын А. Булегенов<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-6145-9649>

**Мейрбек Ж. Аймагамбетов<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-4699-8200>

**Назарбек Б. Омаров<sup>1</sup>**, <http://orcid.org/0000-0002-6201-8263>

**Владимир Б. Колядо<sup>2</sup>**, <http://orcid.org/0000-0002-7496-8052>

**Асель Ж. Байбусинова<sup>1</sup>**, <http://orcid.org/0000-0003-3447-6245>

**Сабит М. Жусупов<sup>1</sup>**, <http://orcid.org/0000-0002-0551-126X>

**Алдияр Е. Масалов<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-3386-1416>

**Саматбек Т. Абдрахманов<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-4270-3498>

**Медет Ә. Әуенов<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-1809-9091>

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

<sup>2</sup> Ресей Федерациясының Денсаулық сақтау министрлігінің «Алтай мемлекеттік медицина университеті» ЖБ ФМББМ, Барнаул қ., Ресей Федерациясы.

**Кіріспе.** Созылмалы панкреатитпен ауыратын науқастар өмір сүру сапасына әсер ететін себептерді зерттеп, оңалтудың ұтымды жолдарын анықтауға болады.

**Мақсаты.** Созылмалы панкреатитпен ауыратын науқастардың өмір сүру сапасын зерттеу.

**Зерттеу материалы және әдістері.** Зерттеу дизайны – проспективті көлденең зерттеу. «Семей медицина университеті» КеАҚ университеттік госпиталінің гастроэнтерологиялық бөлімінде 2022 – 2023 ж.ж. аралығында созылмалы панкреатитпен емделген 159 науқастарға әлеуметтік сауалнама жүргізілді. Науқастардың медициналық, әлеуметтік сипаттамасын анықтау үшін арнайы сауалнама құрастырылды. Науқастардың өмір сүру сапасын бағалау үшін SF-36 сауалнамасы қолданылды. Науқастардағы күйзеліс, уайымшылдық деңгейін зерттеу үшін стандартты сауалнамалар қолданылды (Бектің күйзеліс шкаласы, Спилберг сауалнамасы). Зерттеу нәтижелерінің статистикалық сараптауы SPSS бағдарламасы 20.0 ұсынысын қолданып жүргізілді,  $p < 0.05$  болғанда нәтижелер статистикалық айқын саналды.

**Нәтижелері.** Созылмалы панкреатитпен ауыратын науқастардың өмір сүру сапасы физикалық ( $40,14 \pm 8,25$ ), психикалық ( $44,85 \pm 8,75$ ) компоненттер бойынша төмендеген. Өмір сүру сапасының «рөлдік физикалық қызмет» ( $46,04 \pm 19,23$ ), «рөлдік эмоциялық қызмет» ( $49,49 \pm 19,58$ ) көрсеткіштері бойынша нашарлауы науқастар өмір сүруінің жайсыздығын аңғартады. Науқастардың өмір сүру сапасының жеке көрсеткіштеріне жасы, жынысы, әлеуметтік статусы, физикалық белсенділігі, аурудың өршуі және ұзақтығы, дәрігерлер бақылауы, қосымша аурулары және психологиялық статусының әсері анықталды.

**Қорытынды:** Созылмалы панкреатитпен ауыратын науқастардың өмір сүру сапасын 60 және одан үлкен жасы, мүгедектік, жұмыссыздық, төмен физикалық белсенділік, қосымша майлы гепатоз, өт-тас ауруы,

холецистит, семіздік, күйзеліс, уайымшылдық, аурудың жиі өршуі және 10 жылдан астам ұзақтығы, дәрігерлер бақылауында болмауы айтарлықтай нашарлатады.

**Түйінді сөздер:** созылмалы панкреатит, өмір сүру сапасы.

**Для цитирования / For citation / Дәйексөз үшін:**

Ахметов А.Ж., Булегенов Т.А., Аймагамбетов М.Ж., Омаров Н.Б., Колядо В.Б., Байбусинова А.Ж., Жусупов С.М., Масалов А.Е., Абдрахманов С.Т., Әуенов М.Ә. Качество жизни больных с хроническим панкреатитом // Наука и Здравоохранение. 2024. Т.26 (3). С. 24-33. doi 10.34689/SH.2024.26.3.003

Akhmetov A.Zh., Bulegenov T.A., Aimagambetov M.Zh., Omarov N.B., Kolyado V.B., Baibussinova A.Zh., Zhusupov S.M., Masalov A.E., Abdrakhmanov S.T., Auenov M.A. Quality of life of patients with chronic pancreatitis // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2024. Vol.26 (3), pp. 24-33. doi 10.34689/SH.2024.26.3.003

Ахметов А.Ж., Булегенов Т.А., Аймагамбетов М.Ж., Омаров Н.Б., Колядо В.Б., Байбусинова А.Ж., Жусупов С.М., Масалов А.Е., Абдрахманов С.Т., Әуенов М.Ә. Созылмалы панкреатитпен ауыратын науқастардың өмір сүру сапасы // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2024. Т.26 (3). Б. 24-33. doi 10.34689/SH.2024.26.3.003

**Введение.** Хронический панкреатит (ХП) является хроническим рецидивирующим воспалительным заболеванием поджелудочной железы, поражающим от 3 до 20% населения различных стран мира [19,20,24,30]. Важная медико-социальная значимость проблемы ХП обусловлена ее широким распространением среди трудоспособного населения [11]. За последние 10 лет уровень заболеваемости среди лиц молодого возраста вырос в 4 раза. Заболевание характеризуется длительным хроническим, прогрессирующим течением, негативно влияющим на качество жизни (КЖ) пациентов и приводящим к частичной или полной утрате трудоспособности. Инвалидизация при ХП достигает 15% [8]. Особенности ХП являются: прогрессирующее течение с постепенным нарастанием экскреторной и эндокринной недостаточности, рецидивирование боли и синдрома диспепсии, наличие угрозы осложнений, при развитии которых отмечается снижение способности пациента к повседневной деятельности, необходимость соблюдения правильного образа жизни, постоянного приема лекарств, отказа от вредных привычек, боязнь ухудшения, что может приводить к появлению у пациентов тревоги и депрессии, большие материальные затраты на приобретение лекарств. Поэтому ХП характеризуется значительным нарушением КЖ и социального статуса больных [26].

**Цель исследования:** Изучить качество жизни больных с хроническим панкреатитом.

**Дизайн исследования:** проспективное поперечное исследование.

**Материал и методы исследования.**

Проведен социологический опрос среди 159 пациентов с ХП, пролеченных в гастроэнтерологическом отделении Университетского госпиталя Некоммерческого акционерного общества «Медицинский университет Семей» (УГ НАО «МУС») в период с 2022 по 2023 годы.

Программа, инструменты для проведения исследования были одобрены Локальным этическим комитетом (ЛЭК) НАО «МУС», протокол №4 от 20.12.2021г. От всех участников исследования было получено информированное согласие после полного разъяснения цели исследования и подтверждения конфиденциальности полученных данных. Руководство УГ НАО «МУС», где проводилось исследование ознакомлено с ходом проведения исследования и не имеет возражений о публикации данных в открытой

печати. Для определения медицинских, социальных характеристик нами разработана анкета для пациентов с панкреатитом. Валидность анкеты была оценена в пилотном исследовании на 20 пациентах с ХП. КЖ больных изучено с использованием опросника SF-36, включающего 36 вопросов, которые формируют 8 шкал: физическое функционирование (PF), ролевое физическое функционирование (RP), физическая боль (BP), общее здоровье (GH), жизненная сила (VT), социальное функционирование (SF), ролевое эмоциональное функционирование (RE) и психическое здоровье (MH). Шкалы PF, RP, BP и GH составляют физический компонент здоровья (PCH), VT, SF, RE и MH – психический компонент здоровья (MCH). Общий балл по каждой шкале варьируется от 0 до 100. Чем выше балл, тем лучше КЖ [2,27]. Для изучения наличия и уровней депрессии и тревожности у больных использованы адаптированные опросники: шкала депрессии Бека [10], тест опросник Спилберга [6].

**Критерии включения** пациентов в исследование:

- пациенты с хроническим панкреатитом в возрасте 18 лет и старше;
- добровольное информированное согласие пациента на участие в исследовании.

**Критерии исключения** пациентов из исследования:

- пациенты с хроническим панкреатитом в возрасте до 18 лет;
- отказ пациента от участия в исследовании;
- критическое состояние больных (острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения);
- больные со злокачественным процессом III-IV стадий.

При статистическом анализе для проверки групп на нормальность распределения был использован критерий Колмогорова-Смирнова. Определяли следующие показатели: среднее арифметическое (M), стандартная ошибка ( $\pm m$ ), стандартное отклонение (SD). Для количественных переменных применены: t - критерий Стьюдента - для сравнения 2 независимых групп, однофакторный дисперсионный анализ – для сравнения 3 и более групп. Статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения SPSS версии 20.0, при  $p < 0,05$  результаты считались статистически значимыми.

**Результаты исследования.**

Медицинская, социальная и психологическая характеристика больных с ХП представлена в таблице 1.

Таблица 1.

**Медицинская, социальная и психологическая характеристика больных с хроническим панкреатитом.**

(Table 1. Medical, social and psychological characteristics of patients with chronic pancreatitis).

Социальная и психологическая характеристика больных (N=159)			Медицинская характеристика больных (N=159)			
Показатели		N (%)	Показатели		N (%)	
Пол	Мужчины	27 (17,0%)	Сопутствующие заболевания			
	Женщины	132 (83,0%)	Жировой гепатоз	106 (66,7%)		
Возраст (лет, M ±m)	55±15,5 лет		ЖКБ, холецистит	129 (81,1%)		
Место жительства	Город	109 (68,6%)	Гастрит с ДГР	90 (56,6%)		
	Село	50 (31,4%)	Сахарный диабет	17 (10,7%)		
Социальный статус	Студент	1 (0,6%)	Хронический колит	12 (7,5%)		
	Рабочий	37 (23,3%)	Ожирение	47 (29,6%)		
	Служащий	44 (27,7%)	АГ, ИБС	62 (39,0%)		
	Пенсионер	47 (29,5%)	Амбулаторное лечение в год	1 раз	43 (27,0%)	
	Безработный	23 (14,5%)		2 раза	13 (8,2%)	
	Инвалид	7 (4,4%)		3 раза	6 (3,8%)	
Образование	Неполное среднее	3 (1,9 %)	Нет	97 (61,0%)		
	Среднее	30 (18,9 %)		Стационарное лечение в год	1 раз	124 (78,0%)
	Среднее специальное	69 (43,4 %)			2 раза	32 (20,1%)
	Высшее	57 (35,8 %)	3 раза	3 (1,9%)		
Курение	12 (7,5%)		Длительность заболевания	До 1 года	61 (38,4%)	
Употребление алкоголя	47 (29,6 %)			1-3 года	35 (22,0%)	
Занятия спортом	35 (22,0%)			4-7 лет	44 (27,7%)	
Семейное положение	Женат (замужем)	128 (80,5%)		8-10 лет	8 (5,0%)	
	Не женат/(не замужем)	31 (19,5%)	Более 10 лет	11 (6,9%)		
Жилищные условия	Квартира	72 (45,3%)	Наблюдение ВОП	56 (35,2%)		
	Частный дом	83 (52,2%)				
	Общежитие	4 (2,5%)				
Депрессия	47 (29,6%)					
Тревожность	137 (86,2%)					

В исследовании преобладали женщины – 83,0%. Средний возраст пациентов - 55±15,5 лет. Проживали в городе - 68,6%. В благоустроенной квартире проживали 45,3%, в частном доме - 52,2% респондентов. По социальному статусу преобладали пенсионеры - 29,5%, служащие - 27,7%, рабочие - 23,3%. Не работали 14,5% респондентов. Большинство пациентов имели среднее специальное (43,4%), высшее образование (35,8%). Среди респондентов курили 7,5%, употребляли спиртные напитки - 29,6%. Занимались спортом 22,0%. Большинство были женаты (замужем) – 80,5%.

Умеренная и выраженная депрессия выявлены у 29,6%, тревожность – 86,2% респондентов.

Среди респондентов установлены сопутствующие заболевания: жировой гепатоз - 66,7%, желчно-каменная болезнь (ЖКБ), холецистит - 81,1%, гастрит с дуоденогастральным рефлюксом (ДГР) - 56,6%, ожирение - 29,6%, сахарный диабет (СД) – 10,7%, хронический колит – 7,5%, артериальная гипертензия (АГ) с ишемической болезнью сердца (ИБС) - 39,0% респондентов.

В большинстве случаев больные не получали амбулаторного лечения (61,0%). Респондентам чаще оказано однократное амбулаторное лечение в год (27,0%). Основная доля пациентов получали стационарное лечение 1 раз в год (78,0%). По длительности заболевания преобладали респонденты,

страдающие до 1 года - 38,4% и 4-7 лет - 27,7%. У врача общей практики (ВОП) наблюдались 35,2% пациентов.

При изучении КЖ респонденты набрали наивысшие баллы по шкалам PF - 65,71±17,11, SF - 66,31±22,62 балла, что соответствует КЖ выше среднего уровня. По шкале MN пациенты набрали 61,25±14,94 баллов, что соответствует среднему уровню комфортного психологического состояния. Баллы по шкалам VT и GH составило 54,56±16,45 и 52,75±16,28 соответственно. Установлено снижение КЖ по шкале RE - 49,49±39,58. Самые низкие оценки были обнаружены по шкале RP - 46,04±19,23, что соответствуют уровню комфорта ниже среднего. Следует отметить снижение КЖ пациентов как по РСН (40,14±8,25), так и по МСН (44,85±8,75). Установлено снижение КЖ больных с ХП по сравнению с популяционными показателями [1] по следующим шкалам: PF на 11,1%, RP на 12,2%, BP на 12,5%, RE на 11,4% (рисунок 1).

Показатели КЖ больных с ХП в зависимости от социальной и психологической характеристики представлены в таблице 2. Установлено, что у женщин показатели КЖ ниже, чем у мужчин по шкалам PF, RP, BP, RE. Однако по шкалам SF и MN отмечается лучшие показатели у женщин по сравнению с мужчинами (p<0,01).

КЖ респондентов в возрасте до 60 лет было лучше по показателям RP, RE по сравнению с лицами в возрасте 60 лет и старше (p<0,01).

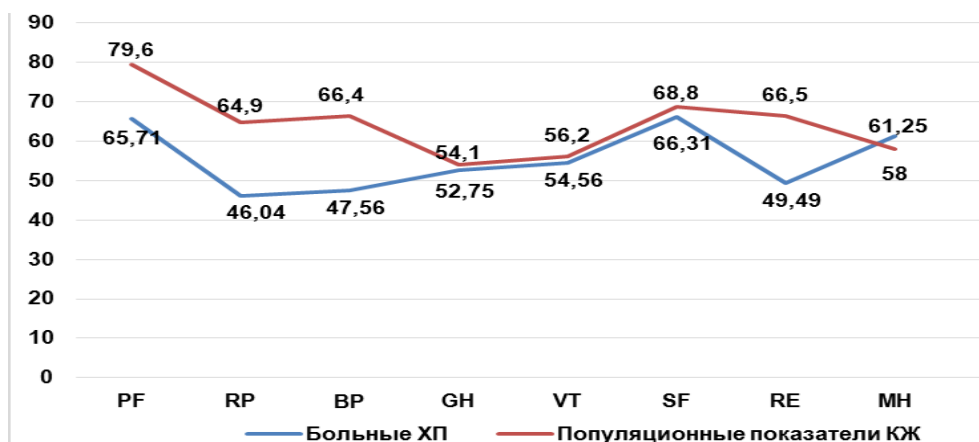


Рисунок 1. Качество жизни больных с хроническим панкреатитом.

(Figure 1. Quality of life of patients with chronic pancreatitis).

КЖ пациентов, проживающих в городе, было низким по шкале GH по сравнению с сельскими жителями ( $p < 0,01$ ). У пациентов, проживающих в благоустроенных квартирах КЖ лучше по показателям RP, VT, MH по сравнению лицами, проживающих в частном секторе ( $p < 0,01$ ). Следует отметить, что у респондентов с средним и высшим образованиями КЖ по шкале BP ниже, по сравнению пациентами неполным и средне-специальным образованием ( $p < 0,01$ ).

По социальному положению у пенсионеров КЖ снижено по шкалам RP, BP и RE, у инвалидов – PF, RP, GH, RE, у безработных – RP, BP, VT, RE ( $p < 0,01$ ). По результатам исследования значимых различий по показателям КЖ между женатыми (замужними) и не женатыми (не замужними) респондентами не выявлено ( $p > 0,05$ ). Установлено, что КЖ респондентов, регулярно занимающихся спортом, лучше по сравнению с лицами, не занимающихся спортом, по следующим шкалам опросника SF-36: BP, GH, VT, RE ( $p < 0,01$ ).

Статистических значимых различий по показателям КЖ у пациентов с ХП, употребляющих и не употребляющих спиртные напитки, а также по курению не установлено ( $p > 0,05$ ).

КЖ пациентов с умеренной и выраженной депрессией снижено по показателям PF, RP, RE, по сравнению с лицами без признаков депрессии ( $p < 0,01$ ). Среди пациентов средним и высоким показателями тревожности отмечается снижение КЖ по шкалам RP, BP, RE. Аналогичные данные установлены по уровням как личностной, так и реактивной тревожности ( $p < 0,01$ ). КЖ пациентов с ХП с сопутствующими заболеваниями снижены по следующим шкалам: жировой гепатоз – RP, BP, RE; ЖКБ, холецистит – RP, BP, GH, RE; хронический гастрит с ДГР – RP, BP, GH, RE; СД – BP, GH; хронический колит – PF, RP, BP, GH, VT, RE; ожирение – RP, BP, GH, RE; АГ, ИБС – RP, BP, GH, RE ( $p < 0,01$ ) (таблица 3)

Выявлено, что наиболее высокие показатели КЖ имеют респонденты, получившие амбулаторное лечение 1 и более раз в год, по сравнению с пациентами, не получившими аналогичную помощь, по шкалам PF, RP, RE ( $p < 0,01$ ). КЖ больных, пролеченных

в стационаре более 1 раза в год, снижено практически по всем шкалам SF – 36, по сравнению с пациентами, пролеченных в стационаре 1 раз в год ( $p < 0,01$ ). Аналогичные данные установлены касательно длительности заболевания, т.е. длительность заболевания отрицательно отражается на показателях КЖ ( $p < 0,01$ ). КЖ респондентов, наблюдавшихся у ВОП, было лучшее по показателям RP и RE, по сравнению с пациентами, не обращавшимися в поликлинику ( $p < 0,01$ ).

**Обсуждение результатов.** Нами установлено снижение КЖ больных с ХП как по физическому ( $40,14 \pm 8,25$ ), так и по психологическому ( $44,85 \pm 8,75$ ) компонентам здоровья. Низкие показатели КЖ по шкале RE ( $49,49 \pm 39,58$ ) свидетельствует о снижении индекса комфортного существования на фоне ухудшения эмоционального состояния. Самые низкие показатели КЖ по шкале RP ( $46,04 \pm 39,23$ ) соответствуют уровню комфорта ниже среднего. Наши данные сопоставимы с результатами исследования Ямликхановой А.Ю., где установлено снижение КЖ больных с ХП по шкалам RP и RE по сравнению с популяционными показателями [13]. В исследовании Wehler M. (2004) снижение КЖ больных с ХП было отмечено для RP (-5%), RE (-15%) и GH (-19%) опросника SF-36, по сравнению с показателями КЖ в немецкой популяции [28,29].

В исследовании Machado J.D. средние баллы по шкале PCS и MCS КЖ больных с ХП составили  $36,7 \pm 11,7$  и  $42,4 \pm 12,2$ , соответственно. Отрицательное влияние на баллы PCS отмечено за счет постоянной легкой и умеренной боли с эпизодами сильной боли (10 баллов), постоянной легкой и умеренной боли (5,2), инвалидности, связанной с болью / безработица (5,1), курения (2,9 балла) и сопутствующих заболеваний. Отрицательное влияние на показатели MCS было связано с постоянной болью (6,8–6,9 балла), курением (3,9 балла) и инвалидностью/безработицей, связанной с болью (2,4 балла). У женщин инвалидность/безработица привела к дополнительному снижению показателя MCS на 3,7 балла. Этиология, длительность заболевания, сахарный диабет (СД), эндокринная недостаточность и предыдущие вмешательства на поджелудочной железе не повлияли на КЖ ( $p > 0,05$ ) [21].

Таблица 2.

Качество жизни больных с хроническим панкреатитом в зависимости от социальной и психологической характеристики (M±SD).

(Table 2. Quality of life of patients with chronic pancreatitis depending on social and psychological characteristics (M±SD)).

Показатели	Шкалы опросника SF - 36									
	PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH	PCN	MCH
Пол										
Мужчины	72,2±23,3*	54,8±21,7*	55,3±24,6*	54,7±16,82	53,5±20,74	54,7±25,5*	54,3±23,5*	52,1±15,5*	44,1±6,76	43,4±8,82
Женщины	60,6±21,3*	44,2±22,1*	45,9±25,5*	52,3±16,2	54,7±15,51	66,6±22,1*	48,5±21,5*	61,8±14,8*	39,33±8,31	45,1±8,73
Возраст										
До 60 лет	64,80±24,61	54,19±22,1*	49,9±26,88	53,6±14,95	53,6±15,69	67,5±21,5	60,1±21,2*	58,83±13,24	41,47±8,32	44,40±7,54
60 лет и старше	59,93±29,46	36,18±23,72*	44,6±23,60	51,65±17,8	55,62±17,38	64,9±24,0	36,7±22,9*	64,2±16,39	38,52±7,91	45,4±10,03
Образование										
Неполное	60,0±18,0	66,67±57,7	55,67±16,8*	46,67±11,5	51,67±25,6	75,0±25,0	66,7±21,7	62,67±18,9	44,1±7,7	46,6±15,2
Среднее	57,33 ±23,8	38,5±24,3	44,53±26,4*	54,8±16,5	52,67±19,2	65,8±22,5	46,6±24,6	59,13±16,4	38,5±9,2	45,7±10,4
Средне-специальное	69,44±24,4	49,49±23,7	49,23±25,5	53,23±16,4	56,09±13,8	67,85±18,4	50,22±21,6	61,56±15,5	40,76±7,0	44,91±8,5
Высшее	65,91±29,4	44,74±36,2	46,70±25,7*	51,40±16,4	53,86±17,6	64,3±27,2	49,2±25,7	61,91±13,6	40,1±9,1	44,2±8,0
Социальный статус										
Рабочий	69,62±21,3	58,24±22,6	55,22±22,4	69,62±21,3	57,57±16,6	68,2±16,0	62,1±21,2	62,54±16,2	42,9±7,3	44,8±8,8
Служащий	67,05±28,6	52,13±42,6	46,2±27,9	67,05±28,6	53,62±17,9	68,6±22,8	58,5±22,2	61,53±14,7	41,1±8,44	45,2±8,08
Пенсионер	66,91±24,4	31,49±25,2*	42,68±25,4*	66,92±23,4	56,92±16,6	64,1±25,8	36,2±24,9*	64,43±13,9	37,1±7,67	46,1±9,92
Безработный	59,35±26,4	45,65±23,9*	46,13±24,9*	59,35±26,4	46,09±13,4*	63,6±24,4	44,9±25,5*	51,83±12,7	40,6±8,62	41,7±7,61
Инвалид	47,86±21,2*	46,43±21,6*	50,86±21,9	47,86±21,2*	54,29±11,7	64,2±24,4	42,8±22,8*	63,43±15,4	36,1±10,2	46,5±5,5
Занятие спортом										
Да	67,57±28,2	52,14±26,6	54,77±26,2*	58,23±14,9*	59,29±18,6*	66,4±23,2	52,6±25,1*	63,2±19,5	42,1±7,3	46,5±10,5
Нет	65,19±23,3	44,31±25,9	45,52±25,0*	51,19±16,4*	53,23±15,6*	66,3±20,5	48,6±24,8*	60,70±13,4	39,6±8,4	44,4±8,16
Употребление алкоголя										
Употребляет	60,11±24,13	44,36±23,57	50,23±24,31	51,77±16,87	55,53±17,0	65,3±25,39	54,51±24,1	58,08±13,42	41,61±8,67	43,73±7,6
Не употребляет	59,44±22,5	46,74±23,8	46,44±26,0	53,16±16,09	54,15±16,27	66,73±21,5	47,39±22,1	62,58±15,4	39,5±8,03	45,3±9,18
Курение										
Курит	63,75±22,2	62,92±25,0	48,25±23,96	53,83±20,28	54,2±14,59	67,7±21,62	63,8±24,84	63,2±15,48	42,1±7,55	47,1±10,36
Не курит	62,2±27,1	43,84±23,1*	47,5±25,5	52,66±16,0	54,59±16,6	66,7±22,8	48,32±29,5	61,1±14,9	39,98±8,31	44,67±8,62
Депрессия										
Да	49,67±17,9*	39,78±21,5*	46,87±24,9	46,37±17,04	47,63±16,96	53,84±27,1	41,3±21,9*	53,56±16,99	39,32±8,44	44,30±10,27
Нет	68,16±22,9*	48,58±19,4*	47,84±25,85	51,27±15,79	53,71±16,24	67,31±20,6	52,8±19,2*	60,31±13,99	40,47±8,18	45,06±8,08
Тревожность										
Да	54,10±19,31	42,68±22,7*	43,21±25,1*	52,83±15,9	51,45±16,7	50,9±23,3	43,3±19,8*	51,38±15,23	40,05±8,2	42,96±8,89
Нет	63,09±21,43	53,3±23,9*	49,81±29,1*	57,19±19,0	57,23±15,03	69,04±17,9	51,8±24,9*	61,38±13,13	43,72±8,76	44,07±7,89

\* - значимость достоверно p<0.01.

Таблица 3.

**Качество жизни больных с хроническим панкреатитом в зависимости от медицинской характеристики (M±SD)**

(Table 3. Quality of life of patients with chronic pancreatitis depending on medical characteristics (M±SD)).

Показатели	Шкалы опросника SF - 36										
	PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH	PCN	MCH	
Сопутствующие заболевания											
Жировой гепатоз	66,3±55,1	44,72±38,9*	45,81±25,6*	52,41±16,6	56,46±15,7	65,97±22,9	48,15±39,7*	61,1±15,2	39,74±8,1		45,06±9,2
ЖКБ	65,9±51,1	47,64±39,2*	47,96±24,7*	47,54±15,8*	55,16±16,9	67,49±21,8	47,22±22,3*	62,24±15,4	40,0±7,6		45,44±9,1
Гастрит с ДГР	61,2±27,5	46,0±38,6*	48,26±26,4*	48,0±16,3*	53,94±16,1	64,14±22,7	46,23±23,9*	60,97±14,5	40,44±7,98		44,39±8,7
Сахарный диабет	59,4±27,7	54,41±37,7	49,35±23,2*	47,41±15,4*	59,12±15,4	70,59±18,7	60,77±39,5	59,78±12,8	40,53±7,97		47,01±8,8
Хронический колит	44,4±28,3*	22,92±8,3*	37,5±29,7*	46,67±16,3*	50,0±10,0*	65,63±24,5	22,18±32,8*	56,0±7,2	36,58±10,7		43,59±6,6
Ожирение	70,2±77,1	45,43±41,0*	47,21±26,5*	51,13±17,8*	56,28±16,4	70,45±19,8	50,33±38,6*	63,15±13,9	39,67±8,3		47,39±9,34
АГ, ИБС	60,5±28,1	41,21±40,4*	43,89±24,4*	50,08±16,3*	54,44±13,9	65,1±20,0	44,06±38,5*	62,29±13,3	39,45±8,2		45,09±8,9
Амбулаторное лечение в год											
1 раз	78,51±21,4	56,39±26,6	56,86±25,3	53,67±16,7	53,72±16,7	66,54±22,8	60,44±28,7	59,53±15,1	45,49±7,9		45,12±8,2
2 раза	53,07±30,6	58,46±33,3	51,23±28,1	52,3±11,3	58,46±9,43	66,34±26,7	48,69±31,9	60,30±12,4	44,1±7,8		44,40±6,65
3 раза	59,16±31,1	53,33±30,8	51,66±23,2	52,33±9,95	58,33±12,1	54,16±18,8	52,2±27,2	62,00±13,1	43,79±11,0		42,27±9,91
Не получает	42,13±28,6*	43,24±31,8*	48,36±25,4	43,04±16,9	54,17±17,4	52,95±22,3	46,43±29,7*	45,09±15,4	39,94±8,28		38,99±9,21
Стационарное лечение в год											
1 раз	68,45±29,1	45,52±26,1	47,83±24,1	53,48±16,3	54,03±16,5	66,07±21,8	48,68±29,6	61,05±14,7	40,75±7,9		44,58±8,72
2 раза	58,12±27,0	50,78±26,2	47,93±29,3	51,87±14,9	58,59±15,3	69,14±25,0	56,22±31,2	62,25±16,7	38,81±8,64		46,48±8,97
3 раза	33,33±20,8*	16,66±28,9*	32,0±45,4*	31,66±20,2*	33,33±11,5*	45,83±28,9*	11,1±19,2*	58,66±4,61	28,74±9,69*		38,35±2,79*
Длительность заболевания											
До 1 года	72,18±22,2	47,04±31,7	51,13±27,2	57,9±17,1	57,21±16,2	66,17±21,2	51,43±30,5	63,36±16,5	41,23±8,29		45,54±8,74
1-3 года	62,71±26,4	47,85±31,3	39,51±25,7	48,14±17,0	48,71±13,2	62,14±23,9	49,51±32,3	57,65±12,4	38,21±9,18		42,63±5,64
4-7 лет	61,02±26,8	48,86±32,4	51,06±23,2	50,86±13,7	56,47±18,5	70,60±22,1	53,34±31,6	62,36±14,8	40,13±7,49		46,43±10,1
8-10 лет	58,75±25,2	53,12±31,4	45,75±20,1	52,12±15,0	58,12±11,3	76,56±21,6	45,81±29,6	62,50±17,1	42,48±7,47		47,47±9,44
Больше 10 лет	52,5±24,3	20,1±32,1*	40,6±25,9*	48,0±13,9*	48,0±18,6*	53,7±26,4	30,0±28,3*	51,62±11,1*	38,29±8,67		38,98±8,8
Наблюдение врача общей практики											
да	64,1±24,1	54,8±31,9*	63,0±21,0	52,7±15,2	52,6±15,5	63,0±21,0	59,9±30,7*	63,6±14,6	44,6±7,6		43,5±8,1
нет	61,6±26,8	42,3±27,8*	56,0±21,3	52,2±15,6	53,5±15,2	55,0±21,3	45,0±28,8*	60,2±13,8	39,9±8,2		41,0±8,1

\* - значимость достоверно  $p < 0.01$ .

В исследовании Григорьевой И.Н. выявлено снижение КЖ больных ХП по следующим шкалам опросника SF-36 по сравнению со здоровыми лицами: PF снижено на 28%, RP на 84%, BP на 42%, GH на 23%, VT на 16 %, SF на 10%, RE на 81%, MH на 2% [4].

По данным Беляковой С.В., показатели КЖ пациентов с ХП имеют тенденцию к снижению по физическому и психологическому компонентам здоровья (соответственно 37,18 и 37,02). Наибольшее снижение КЖ установлено по шкале RP-36,78, GH-35,61, VT-37,3, BP-48,85. Больные ХП из-за плохого физического состояния затрудняются выполнять ежедневные работы, быстро устают, не верят в эффективность лечения и низко оценивают состояния своего здоровья [1].

Нами установлено, что у женщин показатели КЖ ниже, чем у мужчин по шкале PF, RP, BP, RE. Однако по шкалам SF и MH отмечаются лучшие показатели у женщин по сравнению с мужчинами ( $p < 0,01$ ). По данным Листищенковой Ю.В. при хроническом билиарном панкреатите (ХБП) показатели КЖ по шкале боли у женщин выше, чем у мужчин. При длительности заболевания до 1 года они составляли  $29,1 \pm 1,3$  у женщин и  $24,5 \pm 0,9$  у мужчин; при течении болезни более 7 лет  $50,3 \pm 1,1$  и  $42,9 \pm 0,8$  соответственно ( $p < 0,05$ ). Женщины на поздних сроках заболевания социально приспособляются лучше, чем мужчины [7].

Многие исследования посвящены изучению влияния употребления алкоголя на КЖ больных ХП [5,15]. В ряде эпидемиологических исследований выявлено снижение физического компонента КЖ у пьющих больных ХП [15]. У пьющих больных ХП показатели КЖ по шкале GH, SF были ниже, чем у непьющих больных [4]. КЖ больных ХП, злоупотребляющих алкоголем, было снижено по шкалам SF, MH и RE по сравнению с общей популяцией [17]. По данным Reszetow J. КЖ при билиарном панкреатите было лучше по шкалам SF и RE, чем при алкогольном панкреатите [25].

Курение считается фактором риска ХП, влияющим на КЖ больных [5,15]. Курение оказывает отрицательное влияние на КЖ при ХП, чем сопутствующий СД или ЖКБ [15]. Среди курящих больных ХП выявлено достоверно лучшее КЖ по шкале GH по сравнению с некурящими больными. Однако у курящих худшее КЖ по шкалам PF и SF, чем у некурящих больных ХП [4].

Нами не выявлено значимых различий по показателям КЖ больных ХП, употребляющих и не употребляющих алкоголь, как по частоте приема, так и по объему выпитого алкоголя за прием, а также по курению, включая количество выкуриваемых сигарет за сутки ( $p > 0,05$ ).

Среди больных ХП сопутствующими ЖКБ, холециститом КЖ было снижено по показателям RP, BP, GH, RE ( $p < 0,01$ ). Полученные результаты совпадают с результатами других исследователей. КЖ больных с ЖКБ было снижено по шкалам PF, RP, BP, GH, RE. При изучении КЖ больных ЖКБ в сочетании с метаболическим синдромом (МС) и без него авторами выявлено, что у женщин с ЖКБ в сочетании с МС КЖ было хуже по шкалам PF, RP, BP, GH, RE, чем при ЖКБ без МС [4].

КЖ больных с сопутствующим ожирением было снижено по следующим шкалам SF-36: RP, BP, GH, RE ( $p < 0,01$ ). Однако результаты проведенных исследований неоднозначны. Развитие ожирения сопровождается ухудшением КЖ по физическому здоровью, и в меньшей степени по социальному и психологическому здоровью [14,18,22]. По результатам других авторов у больных с ожирением КЖ снижено по психологическому компоненту здоровья на фоне повышенной тревожности, депрессии, чем у больных без ожирения [16,23].

На КЖ больных ХП могут повлиять интенсивность симптомов, обострение заболевания. Нами выявлено худшее КЖ больных, пролеченных в стационаре более 1 раза в год, чем у больных, пролеченных в стационаре 1 раз в год ( $p < 0,01$ ). Полученные результаты обусловлены частыми обострениями и тяжестью течения заболевания. Аналогичные данные установлены касательно длительности заболевания, т.е. длительность заболевания отрицательно отражается на показателях КЖ.

Листищенковой Ю.В. установлена зависимость между частотой обострения ХБП в течение года и шкалой GH ( $r = 0,51$ ,  $p < 0,05$ ). Частота обострений коррелирует со шкалами RP и RE ( $r = 0,52$  и  $r = 0,52$  соответственно,  $p < 0,05$ ). Установлено отрицательное влияние абдоминальной боли на GH ( $r = 0,60$ ,  $p < 0,05$ ). КЖ больных ХБП с увеличением длительности заболевания существенно снижается по шкалам PF, RP, SF и RE. Автор отмечает, что больные с длительностью заболевания более 7 лет ограничены в выполнении своей работы. Ухудшение физических и эмоциональных показателей в поздние сроки заболевания снижает социальную активность, способствует прогрессированию социально-психологической дезадаптации больных [7].

КЖ респондентов, наблюдавшихся у ВОП по месту жительства, было лучше по показателям RP и RE, по сравнению с пациентами, не обращавшихся в поликлинику ( $p < 0,01$ ). Аналогичные результаты получены другими исследователями, которые установили высокий уровень КЖ больных, наблюдавшихся у гастроэнтеролога, а самые низкие показатели отмечены у пациентов, которые не наблюдались у врачей. Значимые отличия выявлены по шкалам RP, BP, GH, VT, SF, RE. Наблюдение у врача помогает пациенту адаптироваться к своей болезни, выработать правильный образ жизни. Больные, пренебрегающие наблюдением врачей, не получают поддерживающую терапию, в основном лечатся в стационаре, а после выписки пропадают из поля зрения врачей [1].

Хронические заболевания пищеварительной системы часто сопровождаются эмоциональными расстройствами, без своевременной коррекции которых трудно добиться положительных результатов лечения [3,9].

В нашем исследовании умеренная и выраженная депрессия выявлены у 29,6%, различной степени личностная и реактивная тревожность – у 86,2% респондентов. У пациентов с депрессией установлено снижение КЖ по показателям PF, RP, RE, по сравнению с лицами без признаков депрессии ( $p < 0,01$ ). У пациентов с средним и высоким показателями



тревожности выявлено снижение КЖ по шкалам RP, BP, RE. Аналогичные данные установлены и по уровням личностной и реактивной тревожности ( $p < 0,01$ ).

По данным *Юрьевой Л.Н.* среди больных ХП умеренная реактивная тревожность выявлена у 32,1%, умеренная личностная тревожность – в 29,8% случаев. Уровень личностной (85,0%) и реактивной (73,3%) тревожности были высокими. Выраженность личностной тревожности была выше реактивной. У большинства (56,5%) больных с ХП выявлены клинические признаки астено-невротического (13,8%), тревожно-депрессивного (35,1%), генерализованного тревожного расстройства (7,6%). Нарушения в психическом здоровье выявлены у 65,0% больных с ХП. Выявлены низкие показатели КЖ при ХП по шкалам RP, BP и RE [12].

Полученные результаты свидетельствуют о необходимости дальнейших исследований КЖ при ХП, поскольку данные КЖ вместе с традиционным медицинским заключением, позволяют определить объективную картину болезни, пути улучшения реабилитации больных.

**Выводы.** КЖ больных ХП снижено как по физическому ( $40,14 \pm 8,25$ ), так и по психологическому ( $44,85 \pm 8,75$ ) компонентам здоровья. Низкие показатели КЖ больных с ХП по шкалам RP, RE свидетельствуют о низком комфорте существования. Возраст 60 лет и старше, инвалидность, безработица, низкая физическая активность, сопутствующий жировой гепатоз, ЖКБ, холецистит, ожирение, депрессия, тревожность, частые обострения и длительность заболевания больше 10 лет, отсутствие наблюдения врачей снижает КЖ больных ХП. Выявленные особенности КЖ больных ХП следует учитывать при организации комплексных реабилитационных мероприятий.

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование:** Сторонними организациями финансирования не осуществлялось.

**Сведения о публикации:** Авторы заявляют, что ни один из блоков данной статьи не был опубликован в открытой печати и не находится на рассмотрении в других издательствах.

#### Литература:

1. *Белякова С.В.* Социально – демографическая и клиническая характеристика больных с хроническим панкреатитом в Московской области. Дисс. канд. мед. наук. – Москва, 2019. – 147 с.
2. *Бримкулов Н.Н., Сенкевич Н.Ю., Калиева А.Д.* Применение опросника SF-36 для оценки качества жизни. Центральное-азиатский медицинский журнал. 1998. № 4.5. С. 236-241.
3. *Вертоградова О.П., Степанов И.Л., Максимова Н.М. и др.* Клинико-патогенетические аспекты типологии депрессий. Социальная и клиническая психиатрия. 2012. Т. 22, № 3. С.5–10.
4. *Григорьева И.Н., Щербакова Л.В., Романова Т.И., Ямликханова А.Ю., Логвиненко Е.В.* Качество жизни у пациентов с желчнокаменной болезнью, панкреатитом и метаболическим синдромом: сравнительные исследования. Медицинский алфавит. 2016. Т.3.- №24. С. 34-39.

5. *Ивашкин В.Т., Маев И.В., Охлобыстин А.В. и др.* Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2014. Т.24, №4. С.70–97.

6. *Карелин А.А.* Большая энциклопедия психологических тестов. М.: Эксмо, 2005. 160 с.

7. *Листишенкова Ю.В.* Клинико – прогностические аспекты качества жизни и приверженность к лечению больных с хроническим билиарным панкреатитом. Дисс. канд. мед. наук. – Саратов, 2010. – 146 с.

8. *Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Гуртовенко И.Ю., Баева Т.А.* Хронический панкреатит: новые подходы к диагностике и лечению: учебно-методическое пособие для врачей. Москва: ФКУЗ «ГКГ МВД России», 2014. 32 с.

9. *Смулевич А.Б.* Депрессии при соматических и психических заболеваниях. – М.: МИА, 2003. – 432 с.

10. *Тарабрина Н.В.* Практикум по психологии посттравматического стресса. - СПб: Питер, 2001.

11. *Тарасенко С.В., Рахмаев Т.С., Песков О.Д. и др.* Классификационные критерии хронического панкреатита // Рос. мед.-биол. вестн. им. акад. И.П. Павлова. 2016. № 1. С. 91–97.

12. *Юрьева Л.Н., Шевченко Ю.Н.* Реабилитация больных панкреатитом с непсихотическими психическими расстройствами // Scientific Journal «Science Rise» №5/4(10)2015. С 41-47.

13. *Ямликханова А.Ю.* Основные факторы риска и качество жизни больных с острым и хроническим панкреатитом. Дисс.канд.мед.наук.–Новосибирск,2010.–165с.

14. *Abu Hilal M., Armstrong T.* The impact of obesity on the course and outcome of acute pancreatitis // *Obes. Surg.* 2008;18(3):326-328.

15. *Amann S. T., Yadav D., Barmada M. M., O'Connell M.* Physical and mental quality of life in chronic pancreatitis: a case-control study from the North American Pancreatitis Study 2 cohort // *Pancreas.* 2013. Vol. 42. P. 293–300.

16. *Carpiniello B., Pinna F., Pillai G., et al.* Psychiatric comorbidity and quality of life in obese patients. Results from a case-control study // *Int. J. Psychiatry Med.* 2009.39(1):63-78.)

17. *Cinquepalmi L., Boni L., Dionigi G., et al.* Long-term results and quality of life of patients undergoing sequential surgical treatment for severe acute pancreatitis complicated by infected pancreatic necrosis // *Surg. Infect (Larchmt).*2006.7.Suppl.2:S113-116.

18. *De Waele B., Vanmierlo B., Van Nieuwenhove Y., Delvaux G.* Impact of body overweight and class I, II and III obesity on the outcome of acute biliary pancreatitis // *Pancreas.* 2006.32(4):343-345.

19. *Garg P, Tandon R.* Survey on chronic pancreatitis in the Asia-Pacific region. *J Gastroenterol Hepatol.* 2004;19(9):998-1004. PubMed PMID: 15304116.

20. *Maruyama K, Otsuki M.* Incidence of alcoholic pancreatitis in Japanese alcoholics: survey of male sobriety association members in Japan. *Pancreas.* 2007.34(1):63-65. PubMed PMID: 17198184

21. *Machicado J.D., Amann S.T., Anderson M.A. et al.* Quality of Life in Chronic Pancreatitis is Determined by Constant Pain, Disability/Unemployment, Current Smoking,

and Associated Co-Morbidities // Am. J. Gastroenterol. 2017.112(4):633.

22. Mond J.M., Baune B.T. Overweight, medical comorbidity and health-related quality of life in a community sample of women and men // Obesity (Silver Spring). 2009.17(8):1627-1634.

23. Pender J.R., Pories W.J. Epidemiology of obesity in the United States // Gastroenterol Clin North Am. 2005. 4(1):1-7.

24. Pezzilli R., Morselli Labate A.M., Fantini L. et al. Quality of life and clinical indicators for chronic pancreatitis patients in a 2-year followup study. Pancreas. 2007. 34:191-196. PubMed PMID: 17312457

25. Reszetow J., Hac S., Dobrowolski S., et al. Biliary versus alcohol-related infected pancreatic necrosis: similarities and differences in the follow-up // Pancreas. 2007. 35(3):267-272.

26. Talamini G., Bassi C., Butturini G. et al. Outcome and quality of life in chronic pancreatitis. JOP. 2001. №2. P.117-123.

27. Ware J.E., Kosinski M., Keller S.D. SF-36 physical and mental health summury scales: user's manual. Boston (MA):The Health Institute, New England Medical Center, 1994, 211p.

28. Wehler M., Reulbach U., Nichterlein R., et al. Health-related quality of life in chronic pancreatitis: a psychometric assessment. Scand. J. Gastroenterol. 2003;38:1083 - 1089.

29. Wehler M., Nichterlein R., Fischer B., et al. Factors associated with health related quality of life in chronic pancreatitis. Am J Gastroenterol. 2004;99(1):138-146.

30. Yadav D, Lowenfels A. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. Gastroenterology. 2013. 144(6):1252-1261. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.01.068>

#### References:[1-13]

1. Belyakova S.V. *Sotsial'no – demograficheskaya i klinicheskaya kharakteristika bol'nykh s khronicheskim pankreatitom v Moskovskoy oblasti* [Socio-demographic and clinical characteristics of patients with chronic pancreatitis in the Moscow region]. Kand. dissert. – Moskva, 2019. – 147 p. [in Russian]

2. Brimkulov N.N., Senkevich N.Ju., Kalieva A.D. *Primenenie oprosnika SF-36 dlya otsenki kachestva zhizni* [Application of the SF-36 questionnaire to assess quality of life]. *Tsentr'al'no-aziatskii meditsinskii zhurnal* [Central Asian Medical Journal]. 1998. №4.5. pp.236-241. [in Russian]

3. Vertogradova O.P., Stepanov I.L., Maksimova N.M. i dr. *Kliniko-patogeneticheskiye aspekty tipologii depressiy* [Clinical and pathogenetic aspects of the typology of depression]. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya* [Social and clinical psychiatry]. 2012. T.22, № 3. pp.5-10. [in Russian]

4. Grigor'eva I.N., Shherbakova L.V., Romanova T.I., Jamlihanova A.Ju., Logvinenko E.V. *Kachestvo zhizni u*

*patsientov s zhelchnokamennoi bolezniju, pankreatitom i metabolicheskim sindromom: sravnitel'nye issledovaniya* [Quality of life in patients with cholelithiasis, pancreatitis and metabolic syndrome: comparative studies]. *Meditsinskii alfavit* [Medical alphabet]. 2016. T.3 №24. pp. 34-39. [in Russian]

5. Ivashkin V.T., Mayev I.V., Okhlobystin A.V. I dr. *Rekomendatsii Rossiyskoy gastroenterologicheskoy assotsiatsii po diagnostike i lecheniyu khronicheskogo pankreatita* [Recommendations of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis]. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii i koloproktologii* [Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology and coloproctology]. 2014. T.24, №4. pp. 70-97. [in Russian]

6. Karelin A.A. *Bol'shaya entsiklopediya psikhologicheskikh testov* [Large encyclopedia of psychological tests.]. M.: Jeksmo, 2005. 160p. [in Russian]

7. Listishenkova YU.V. *Kliniko – prognosticheskiye aspekty kachestva zhizni i priverzhennost' k lecheniyu bol'nykh s khronicheskim biliarnym pankreatitom* [Clinical and prognostic aspects of quality of life and adherence to treatment in patients with chronic biliary pancreatitis]. Kand dissert.. Saratov, 2010. – 146 p. [in Russian]

8. Mayev I. V., Kucheryavy YU. A., Andreyev D. N., Dicheva D. T., Gurtovenko I. YU., Bayeva T.A. *Khronicheskii pankreatit: novyye podkhody k diagnostike i lecheniyu: uchebno-metodicheskoye posobiye dlya vrachey* [Chronic pancreatitis: new approaches to diagnosis and treatment: an educational manual for doctors]. Moscow: FKUZ "GKG MIA of Russia", 2014. 32 p. [in Russian]

9. Smulevich A.B. *Depressii pri somaticheskikh i psikhicheskikh zabolevaniyakh* [Depression in somatic and mental illnesses]. M.: MIA, 2003. 432 p. [in Russian]

10. Tarabrina N.V. *Praktikum po psikhologii posttravmaticheskogo stressa* [Workshop on the psychology of post-traumatic stress. - SPb:Piter, 2001. [in Russian]

11. Tarasenko S.V., Rakhmayev T.S., Peskov O.D. i dr. *Klassifikatsionnyye kriterii khronicheskogo pankreatita* [Classification criteria for chronic pancreatitis]. *Ros. med.-biol. vestn. im. akad. I.P. Pavlova* [Ros.med.biol.vestn.acad. I.P. Pavlova]. 2016. №1. pp. 91-97. [in Russian]

12. Yur'yeva L.N., Shevchenko YU.N. *Reabilitatsiya bol'nykh pankreatitom s nepsikhoticheskimi psikhicheskimi rasstroystvami* [Rehabilitation of patients with pancreatitis with non-psychotic mental disorders]. Scientific Journal «Science Rise». №5/4(10)2015. pp 41-47 [Scientific Journal «Science Rise"]. [in Russian]

13. Yamlikhanova A.YU. *Osnovnyye faktory riska i kachestvo zhizni bol'nykh s ostrym i khronicheskim pankreatitom* [Main risk factors and quality of life of patients with acute and chronic pancreatitis]. Kand. Dissert. Novosibirsk, 2010. – 165 p. [in Russian]

#### Контактная информация:

**Ахметов Аскар Жуманович**, PhD докторант 3 года обучения по специальности 8D10101 - "Общественное здравоохранение», НАО "Медицинский университет Семей". г. Семей, Республика Казахстан.

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

**E-mail:** oskar2202@mail.ru

**Телефон:** +77055276501

Received: 09 March 2024 / Accepted: 09 June 2024 / Published online: 30 June 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.3.004

UDC 611.018.4-053.8-055.1(574.41)

## BONE DENSITY IN MEN LIVING IN THE ABAY REGION OF KAZAKHSTAN

**Madina Madiyeva**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6431-9713>

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

**Kairat Almisaev**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0005-6519-2319>

**Nurgul Kultumanova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0005-2475-2009>

**Aray Mukanova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5603-0207>

**Gulim Ilyasheva**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0007-5769-6730>

**Yevgeniy Lenskiy**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0004-5845-3675>

**Azamat Tlegenov**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0005-0844-0881>

**Azamat Yerlanov**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0006-0555-5074>

**Zhanel Yestayeva**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0001-3386-9023>

**Asemgul Zhakupova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0001-3736-9421>

**Altynay Zamanbek**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0009-0005-2436-8592>

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

<sup>2</sup> City polyclinic №36, Almaty, Republic of Kazakhstan.

### Abstract

**Actuality.** Worldwide prevalence of osteoporosis the age of 50 years and above is 7% in men, lower than the 23% reported for women (Vilaca T. et al, 2022). Osteoporosis is generally considered a female disease, so it is not studied enough in men. **The purpose of our paper** was to determine the prevalence of risk factors for decreased bone mineral density in Kazakh men living in the Abay region, Kazakhstan.

**Materials and Methods.** Recruitment of study participants was conducted by random sampling. The study group included 77 men aged 18 years and older, living in Abay region of Kazakhstan since birth. All participants had dual energy X-ray absorptiometry (DXA), biochemical blood analysis for calcium, alkaline phosphatase and vitamin D and were interviewed. The questionnaire was designed according to the International Osteoporosis Diagnostic Questionnaire.

**Results.** 22 men had decreased BMD, with a range of -1.5 SD and below. The mean calcium and alkaline phosphatase values were normal, whereas vitamin D deficiency was 16.2 ng/mL. Objective examination findings revealed an elevated BMI of 26.0 kg/m<sup>2</sup>. The questionnaire revealed several factors described as "affecting bone metabolism". These factors are such as reduction of height by more than 3 cm after 40 years of age (15.6%), smoking (16.9%), infrequent consumption of food rich in calcium, proteins and vitamins.

**Conclusion.** The prevalence of low bone density in adult males of the Abay region of Kazakhstan was 28.6%. Based on the data available in the literature on risk factors for osteoporosis in women, it can be noted that the same factors are applicable to the study of osteoporosis in men. The results of our study allow us to make recommendations regarding adequate diet, including the consumption of food rich in calcium, protein and vitamin D, regular physical exercise, walks in the open air and avoiding smoking.

**Keywords:** male, osteoporosis, risk factors, bone mineral density, dual energy X-ray absorptiometry, vitamin D, calcium, alkaline phosphatase, dual energy X-ray absorptiometry.

### Резюме

## МИНЕРАЛЬНАЯ ПЛОТНОСТЬ КОСТНОЙ ТКАНИ У МУЖЧИН, ПРОЖИВАЮЩИХ В ОБЛАСТИ АБАЙ КАЗАХСТАНА

**Мадина Мадиева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6431-9713>

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

**Кайрат Альмисаев**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0005-6519-2319>

**Нургуль Культуманова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0005-2475-2009>

**Арай Муканова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5603-0207>

**Гүлім Ильяшева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0007-5769-6730>

**Евгений Ленский**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0004-5845-3675>

**Азамат Тлегенов<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0009-0005-0844-0881>

**Азамат Ерланов<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0009-0006-0555-5074>

**Жанель Естаева<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0009-0001-3386-9023>

**Асемгуль Жакупова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0009-0001-3736-9421>

**Алтынай Заманбек<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0009-0005-2436-8592>

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

<sup>2</sup> Городская поликлиника № 36, г. Алматы, Республика Казакстан.

**Актуальность.** В мире распространенность остеопороза у мужчин старше 50 лет составляет 7%, что ниже, чем распространенность 23%, зарегистрированная среди женщин (*Vilaca T. et al, 2022*). Остеопороз обычно считается женским заболеванием, поэтому у мужчин он недостаточно оценен. **Целью нашей публикации** было изучение распространенности и факторов риска снижения минеральной плотности кости у мужчин казахов, проживающих в регионе Абай Казахстана.

**Материалы и методы.** Набор участников исследования проводился методом случайной выборки. Группа исследования сформирована из 77 мужчин в возрасте от 18 лет и старше, проживающих в регионе Абай с рождения. Всем участникам была проведена двуэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, анализ крови на содержание кальция, щелочной фосфатазы и витамина Д и анкетирование. Вопросы анкеты были разработаны в соответствии с международным опросником по диагностики остеопороза.

**Результаты.** У 22 мужчин было снижение минеральной плотности кости, диапазон составил от -1.5 SD и ниже. Средний показатель кальция и щелочной фосфатазы соответствовал норме, в то время как, витамина Д - недостаток, и составил - 16.2 нг/мл. Данные объективного осмотра выявили повышенный ИМТ - 26.0 kg/m<sup>2</sup>. Анкетирование выявило несколько факторов, описанных как «влияющие на костный обмен». Это такие факторы, как уменьшение роста более чем на 3 см после 40 лет (15.6%), курение (16.9%), редкое употребление пищи богатой кальцием, белков и витаминами.

**Заключение.** Распространенность низкой плотности кости у взрослых мужчин Абай региона составила 28.6%. Основываясь на данных литературы о факторах риска развития остеопороза у женщин, можно отметить, что те же факторы применимы к исследованию остеопороза у мужчин. Результаты нашего исследования позволяют сделать рекомендации относительно адекватной диеты, включающей употребление пищи, богатой кальцием, белком и витамином D, регулярных физических упражнений, прогулок на открытом воздухе и избегать курения.

**Ключевые слова:** мужчины, остеопороз, риск фактор, минеральная плотность кости, витамин Д, кальций, щелочная фосфатаза, рентгеновская остеоденситометрия.

Түйіндеме

## ҚАЗАҚСТАННЫҢ АБАЙ АУДАНЫНДА ТҰРАТЫН ЕР АДАМДАРДАҒЫ СҮЙЕКТІНІҢ МИНЕРАЛДЫ ТЫҒЫЗДЫҒЫ

**Мадина Мадиева<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-6431-9713>

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

**Кайрат Альмисаев<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0009-0005-6519-2319>

**Нургуль Культуманова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0009-0005-2475-2009>

**Арай Муканова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-5603-0207>

**Гүлім Ильяшева<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0009-0007-5769-6730>

**Евгений Ленский<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0009-0004-5845-3675>

**Азамат Тлегенов<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0009-0005-0844-0881>

**Азамат Ерланов<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0009-0006-0555-5074>

**Жанель Естаева<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0009-0001-3386-9023>

**Асемгуль Жакупова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0009-0001-3736-9421>

**Алтынай Заманбек<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0009-0005-2436-8592>

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

<sup>2</sup> №36 Қалалық емхана, Алматы қ., Қазақстан Республикасы.

**Кіріспе.** Әлемде 50 жастан асқан ер адамдарда остеопороздың таралуы 7% құрайды, бұл әйелдер арасында тіркелген 23% - дан төмен (*Vilaca T. et al, 2022*). Остеопороз әдетте әйелдер ауруы болып саналады, сондықтан ол ерлерде жеткілікті зерттелмеген. **Біздің жұмыстың мақсаты** - Қазақстандағы Абай ауданында тұратын қазақ ер адамдарында сүйектің минералды тығыздығының төмендеуінің қауіп факторларының таралуын анықтау болды.

**Әдістері.** Зерттеуге қатысушыларды қабылдау кездейсоқ іріктеу әдісімен жүргізілді. Зерттеу тобы Абай облысында туғаннан тұратын 18 жастан және одан асқан 77 ер адамнан құралған. Барлық қатысушыларға қос

энергия рентгендік абсорбциометриядан, кальций, сілтілі фосфатаза және Д дәрумені үшін қан анализі және сауалнама жүргізілді. Сауалнама халықаралық остеопороз диагностикалық сауалнамасына сәйкес құрастырылған.

**Нәтижелер.** 22 ер адамда сүйектің минералды тығыздығы төмендеді, диапазоны  $-1.5$  SD және одан төмен болды. Кальций мен сілтілі фосфатазаның орташа көрсеткіші нормаға сәйкес келді, ал Д витаминінің жетіспеушілігі  $-16.2$  нг / мл. объективті тексеру деректері BMI  $-26.0$  kg/m<sup>2</sup> жоғарылағанын анықтады. Сауалнама "сүйек алмасуына әсер ететін" деп сипатталған бірнеше факторларды анықтады. Бұл факторлар 40 жастан кейін бойдың 3 см-ден астам қысқаруы (15,6%), темекі шегу (16,9%), кальцийге, белоктарға және витаминдерге бай тағамдарды сирек қолдану.

**Қорытынды.** Қазақстанның Абай ауданының ересек ер адамдарында сүйек тығыздығының төмендігінің таралуы 28,6% құрады. Әйелдердегі остеопороздың қауіп факторлары туралы әдебиетте қол жетімді деректерге сүйене отырып, ерлердегі остеопорозды зерттеуге бірдей факторлардың қолданылатынын атап өтуге болады. Біздің зерттеуіміздің нәтижелері кальцийге, ақуызға және D дәруменіне бай тағамдарды тұтынуды, тұрақты физикалық жаттығуларды, ашық ауада серуендеуді және темекі шегуден бас тартуды қоса алғанда, адекватты диетаға қатысты ұсыныстар жасауға мүмкіндік береді.

**Түінді сөздер:** ер адам, остеопороз, қауіп факторлары, сүйек минералды тығыздығы, қос энергия рентгендік абсорбциометрия, D витамині, кальций, сілтілі фосфатаза, рентгендік остеоденситометрия.

#### Для цитирования:

Madiyeva M., Raissov D., Almisaev K., Kultumanova N., Mukanova A., Ilyasheva G., Lenskiy Ye., Tlegenov A., Yerlanov A., Yestayeva Zh., Zhakupova A., Zamanbek A. Bone Density in Men Living in the Abay Region of Kazakhstan // Наука и здравоохранение. 2024. Т.26 (3). С. 34-39. doi 10.34689/SH.2024.26.3.004

Мадиева М., Раисов Д., Альмисаев К., Культуманова Н., Муқанова А., Ильяшева Г., Ленский Е., Тлегенов А., Ерланов А., Естеева Ж., Жакупова А., Заманбек А. Минеральная плотность костной ткани у мужчин, проживающих в области Абай Казахстана // Наука и здравоохранение [Science & Healthcare]. 2024. Vol.26(3), pp. 34-39. doi 10.34689/SH.2024.26.3.004

Мадиева М., Раисов Д., Альмисаев К., Культуманова Н., Муқанова А., Ильяшева Г., Ленский Е., Тлегенов А., Ерланов А., Естеева Ж., Жакупова А., Заманбек А. Қазақстанның Абай ауданында тұратын ер адамдардағы сүйектің минералды тығыздығы // Ғылым және денсаулық сақтау. 2024. Т.26 (3). Б. 34-39. doi 10.34689/SH.2024.26.3.004

#### Introduction

The prevalence of osteoporosis is expected to increase gradually with the ageing of the world's population [6]. Since osteoporosis is generally considered a female disease, it is evident that in men having a fracture risk of about 13% at age 50 years, it is even more underestimated [1]. Men with low bone mineral density (BMD, range of osteoporosis) do not always have fractures like women. Between 27% and 45% of fractures in elderly men (older than 50 years) occurred within those with a BMD range of  $-1.0$  SD to  $-2.0$  SD [5]. The prevalence of osteoporosis in men older than 50 years is 7%, which is lower than the prevalence of 23% reported for women [10]. It must be remembered that fractures in men occur about 10 years later than in women, and consequently, because of their older age, men may have more comorbidities, so their mortality rate is about twice that of women. Since a sufficient number of publications have been written on this topic, **the purpose** of our work was to determine the prevalence and risk factors of low bone mineral density in Kazakh men living in the Abay region of Kazakhstan.

**Material and methods.** *Design.* The study recruitment was conducted by means of the random sampling method. The study group was men aged 18 years and older, living in the Abay region of Kazakhstan since birth.

This study was approved by the Ethical Committee of Semey Medical University (Protocol No.7 dated 07.11.2022). All participants were interviewed and had their BMD measured by means of dual energy X-ray absorptiometry (DXA) at the University Hospital of Semey Medical University (SMU) between July 2023, and February

2024. Each participant's survey data were compared with their bone density scans.

*Subjects.* The subjects of the study were 77 residents (male) of the Abay region of Kazakh nationality. The inclusion criteria included men over 18 years old without a congenital pathology of musculoskeletal system, who had been living in the Abay region since birth, and who were not in the acute phase of a somatic pathology. The exclusion criteria included men of 18 years old and over 65 years of age, patients with congenital pathology of the musculoskeletal system, residents of other regions of Kazakhstan, residents unwilling to participate in the study and unable to sign the informed consent independently.

*Bone Mineral Density Testing, the survey and Analysis Method.* The subjects' BMDs were measured using DXA (Osteosys, 2020, Korea;). Additionally, the bone density of lumbar spine in L1-L4 was measured in accordance with guidelines for the recommendation of the International Society for Clinical Densitometry (ISCD) from 2007 [3]. According to the World Health Organization (WHO), osteoporosis is defined based on the following bone density levels: the T-scores and Z-scores:  $-2.5$ SD and below indicates the presence of osteoporosis, from  $-1.5$  SD to  $-2.4$  SD indicates low bone mass, a value equal to or exceeding  $-1.4$  SD is considered normal bone density [13]. The values of bone mineral density were interpreted by a qualified radiologist.

The questionnaire were developed in accordance with the international questionnaire for the diagnosis of osteoporosis and supplemented with questions to obtain demographic information. The questions included BMI, smoking and alcohol consumption, history of previous

fractures, family history, nutrition and physical activity data. Patients were asked about current use of calcium, vitamin D, chronic diseases history and therapies that reduce bone density. Nutrition questions were as follows: "How often do you consume calcium and protein rich foods?". The question on physical activity included the time spent outdoors, and physical activity during the day. The questionnaire were surveyed in a paper format, signing an informed consent form.

Biochemical blood analysis for calcium, alkaline phosphatase and vitamin D was performed in the laboratory

of "Aqua Lab" LLP, Almaty (State License No. 15023085 dated 22.12.2015).

The method of descriptive statistics with calculation of the mean and 95% confidence interval was used. The analyses were performed using IBM SPSS version 22.

**Results**

Table 1 demonstrates the factors affecting bone metabolism of 77 respondents. We consider that height reduction of more than 3 cm in 15.6% of respondents and smoking in 16.9% is valuable in the prognostic aspect of disease development.

Table 1.

Conditions described as inducing low bone density in men.

Parameter	Respondents participating in the survey	Respondent feedback	
		Yes	No
<b>Medical history</b>			
Family history of osteoporosis	77	7(9.1%)	70(90.9%)
Parents' history of fractures	77	6(7.8%)	71(92.2%)
Frequent falls or fear of falling	77	7 (9.1%)	77(90.9%)
After the age of 40, have you lost more than 3 cm in height	77	12(15.6%)	65(84.4%)
<b>Behavioural risk factors</b>			
Physical activity	77	57(74.0%)	20(26.0%)
Being outdoors	77	69(89.6)	8(10.4%)
Alcohol 3 or more units/day	77	3(3.9%)	74(96.1%)
Current Smoking	77	13(16.9)	64(83.1%)
<b>Chronic diseases</b>			
Hepatitis	77	1(1.3%)	76(98.7%)
Chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	77	1 (1.3%)	76 (98.7%)
Cancer	77	0	77 (100%)
Diabetes	77	1 (1.3%)	76 (98.7%)
Thyroid or parathyroid gland disorders	77	1 (1.3%)	76 (98.7%)
Rheumatoid arthritis	77	11(14.3%)	66(85.7%)
<b>Drug therapy</b>			
Antidiabetic	77	0	77(100%)
Antacids	77	2(2.6%)	75(97.4%)
Immunosuppressant's	77	2(2.6%)	75(97.4%)
Glucocorticoids	77	7(9.1%)	70(90.9%)
Vitamin D	77	5(6.5%)	72(93.5%)
Calcium	77	3(3.9%)	74(96.1%)

Objective examination revealed an elevated BMI of 26.0 exceeding the norm by 4.2%. All men had DXA and blood tests for markers of bone metabolism. 28.6% of the men

had decreased BMD, from -1.5 SD and below. Calcium and alkaline phosphorus levels were normal, whereas, vitamin D deficiency was 16.2 ng/mL (Table 2).

Table 2.

BMI, blood and X-ray densitometry values.

Parameter	Indicator	Standard	
Age, average (years)	43.5±15.1		
Weight, kg	72	95% CI; 69.39-87.4	
Height, sm	170	95% CI; 167-174.5	
BMI, kg/m <sup>2</sup>	26.0	95% CI; 24.0-29.6	
<b>Densitometry (n=76)</b>			
BMD normal	54 (70.1%)	T-scores and Z-scores	≥ -1.4 SD
BMD Low (osteopenia)	13 (16.9%)	T-scores and Z-scores	from -1.5 SD to -2.4 SD
BMD Lack (osteoporosis)	9 (11.7%)	T-scores and Z-scores	≤ -2.5SD
<b>Biochemical blood test</b>			
	n	Blood counts	Standard blood counts
Calcium	77	2.41(2.36-2.49) mol/L	2.25-2.75 mol/L
Vitamin D	77	16.2(13.5-18.8)ng/ml	30-100 ng/ml
Alkaline phosphatase	77	95.0(88.9-136.3) u/l	40-130 u/l

Table 3 presents the respondents' feedback to the questions on nutrition. As presented in the table, men rarely or do not consume seafood and fish (92.2%), nuts and dried fruits (80.5%), vegetables and greens (79.2%).

Table 3.

**Dietary factors.**

Parameter/ frequency of use	All Respondents (n= 77)
<b>Consumption of milk and dairy products</b>	
none or rarely	45 (58.4%)
often	32 (41.6%)
<b>Vegetables and greens</b>	
none or rarely	61 (79.2%)
often	16 (20.8%)
<b>Meat products (red meat)</b>	
none or rarely	10 (13.0%)
often	67 (87.0%)
<b>Fish and seafood</b>	
none or rarely	71(92.2%)
often	6 (7.8%)
<b>Nuts and dried fruits</b>	
none or rarely	62 (80.5%)
often	15 (19.5%)
<b>Eggs</b>	
none or rarely	55 (71.4%)
often	22 (28.6%)
<b>Soda</b>	
none or rarely	60 (77.9%)
often	17 (22.1%)
<b>Fast food</b>	
none or rarely	69 (89.6%)
often	8 (10.4%)

**Discussion**

Many factors contribute to the lower prevalence of osteoporosis and fractures in men compared to women [7]. Men tend to have larger bones than women (large bones are stronger than small bones) [11]. BMD determined by DXA method is the same in boys and girls before puberty and increases slowly. During puberty, bone metabolism increases dramatically (bone formation exceeds bone resorption), resulting in higher DXA values in boys. Furthermore, the increase in testosterone levels with the onset of puberty in males leads to an increase in the cross-sectional diameter of long bones. In males, maximum BMD of the spine by DXA is usually reached by age 18 years; in the hip, maximum BMD is reached several years later [1]. Therefore, men's BMD is 5-10% higher than women's BMD. However, this is not the reason why men have bone fractures less. In fact, bone strength is adequate for weight and height. With age, bone resorption is greater than bone formation, resulting in an age-related loss of bone mass of approximately 0.5-1.0% per year starting at age 30-40 years in men. However, men have a lower prevalence of low BMD than women of the same age at menopause. It is vital to note that fractures in men occur about 10 years later than in women, and therefore, due to advanced age, men may have more comorbidities and mortality from secondary

osteoporosis is higher in men [12]. It is known that the amount of bone removed during bone resorption in BMU (bone multicellular units) is equal to the amount of bone formed, so there is a "remodeling balance". In the skeleton of an older person (after age 50), the amount of bone removed no longer equals the amount of bone formed, and therefore there is a "negative remodeling imbalance" [9]. This decrease in bone mass is a key mechanism of age-related bone loss. In our study, out of 76 men, 54 had normal BMD, 13 had reduced BMD and 9 had osteoporosis. In our study the mortality due to osteoporosis was not studied, the sample was formed from 18 years of age, and the mean age of the men was 43.5 years. However, one third of the examined men had reduced BMD values.

A number of markers of bone metabolism associated with decreased bone mineral density are supplied through nutrition. Low calcium intake can lead to increased bone matrix resorption with demineralization and, consequently, increased fracture risk. International societies recommend a daily calcium intake of 1200-2000 mg per day [8]. In our study, questionnaire survey of men revealed that dairy products are rarely consumed by 58.4% and frequently consumed by 41.6% of the respondents and calcium is consumed by only 3%. Vitamin D is known to be a prosteroid hormone that plays an important role in calcium and phosphate metabolism. By stimulating the absorption of these elements in the intestine, vitamin D contributes to the maintenance of adequate serum calcium levels and hence bone mineralization. It can be obtained exogenously with nutrition, for example from wild marine fish such as salmon, but it is mainly produced endogenously by solar ultraviolet radiation in the skin [2]. Out of the 77 respondents, fish and seafood is rarely eaten by 92.2% of the men and only 7.8% of the men eat it frequently. The exogenous medication intake of vitamin D in the study group was 6.5%. However, it cannot be said about preventive or therapeutic intake of calcium and vitamin D, in view of the screening survey.

The enzyme alkaline phosphatase plays a major role in the process of bone formation. Osteoblasts secrete bone alkaline phosphatase contributing to mineralization and are also measured as biochemical markers of bone formation. As demonstrated in Table 3 the level of these markers in blood in our study was normal and was 2.41 mmol/L and 95.0 U/L for calcium and alkaline phosphatase respectively. However, the level of vitamin D – 16.2 ng/ml was insufficient.

In the world today, full-time employees tend to neglect their health. As a result, there is a growing number of lifestyle disorders such as hypodynamia, avitaminosis, due to insufficient lack of sunlight – hypovitaminosis D. These deficiencies can lead to various short and long-term complications and including decreased bone mineralization. When asked about physical activity, 74.0% of respondents replied that they move enough (Table 1). Nutrition rich in calcium, vitamin D, protein, n-3 Polyunsaturated Fatty Acids and physical activity at young ages may be important determinants of peak bone mass at young and older ages. [4].

**Limitations of the study.** One of the limitations of our study is the small sample and wide age range (young and adult). This is connected with the fact that men are reluctant to participate in screenings and surveys. The six-month

period for collecting information is also insufficient to generate a sufficient sample of respondents.

**Conclusion.** Based on the data of scientific studies on risk factors for osteoporosis in women, we can be noted that the same factors are applicable to the study osteoporosis in men. The results of our study allow us to make recommendations for the adult population of Abay region regarding adequate nutrition, including the consumption of food rich in calcium, protein and vitamin D, regular physical exercise, outdoor walks and smoking cessation.

**Conflict of interest:** The authors declare that there is no conflict of interest, and that no part of this article has been published in the open press and is not under consideration by other publishers.

**Contribution of the authors:** Conceptualization, *Madiyeva Madina*; methodology - *Mukanova Aray* and *Kultumanova Nurgul*; validation - *Ilyasheva Gulim*, *Almisaev Kairat*; investigation - *Raissov Daniyar*, *Tlegenov Azamat*, *Yerlanov Azamat* and *Yestayeva Zhanel*; resources - *Zhakupova Asemgul*, *Zamanbek Altynay* and *Lenskiy Yevgeniy*; data curation - *Ilyasheva Gulim* and *Yestayeva Zhanel*; writing-original draft preparation - *Madiyeva Madina* and *Ilyasheva Gulim*; writing-review and editing - *Madiyeva Madina*; project administration - *Madiyeva Madina*. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This research has been funded by the Science Committee of the Ministry of Science and Higher education of the Republic of Kazakhstan (Grant No. AP19680262 «Clinical and epidemiological characteristics of risk factors for the prevalence of osteoporosis in different age periods with assessment of the quantitative composition of bone tissue using dual-energy X-ray absorptiometry»)

#### References:

1. Gennari L., Bilezikian J.P. New and developing pharmacotherapy for osteoporosis in men. *Expert Opin. Pharmacother.* 2018, 19, 253–264. <https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1428559>
2. Holick M.F., Chen T.C., Lu Z., Sauter E. Vitamin D and skin physiology: a D-lightful story. *J Bone Miner Res.* 2007 Dec. 22 Suppl 2:V28-33. doi: 10.1359/jbmr.07s211.
3. International Society for Clinical Densitometry. Available online: <https://iscd.org/learn/official-positions/> (accessed on 15 April 2024).

#### Информация об авторах:

- Mukanova Aray** - Assistant of the Department of radiology of NCJSC "SMU" [mukanova.arai@mail.ru](mailto:mukanova.arai@mail.ru); 87773678898
- Raissov Daniyar** - ass. Professor of the Department of radiology of NCJSC "SMU" [draisov@mail.ru](mailto:draisov@mail.ru); 87773668475
- Almisaev Kairat** - Master of Medicine of the Department of radiology of NCJSC "SMU" [kayrat.almisayev@smu.edu.kz](mailto:kayrat.almisayev@smu.edu.kz); 87478319010
- Kultumanova Nurgul** - Assistant of the Department of radiology of NCJSC "SMU" [nurgul.kultumanova@smu.edu.kz](mailto:nurgul.kultumanova@smu.edu.kz); 87074172536
- Ilyasheva Gulim** - Resident radiologist - 2 years of training of NCJSC "SMU" [gulim.ilyasheva.97@mail.ru](mailto:gulim.ilyasheva.97@mail.ru); 87077497275
- Lenskiy Yevgeniy** - Resident radiologist – 1st years of training of NCJSC "SMU" [zhenya.katon16@gmail.com](mailto:zhenya.katon16@gmail.com); 87476149886
- Tlegenov Azamat** - Resident radiologist - 2 years of training of NCJSC "SMU" [azamat-tlegenov@inbox.ru](mailto:azamat-tlegenov@inbox.ru); 87771315500
- Yerlanov Azamat** - Resident radiologist – 1st years of training of NCJSC "SMU" [Azamat.erlanov99@mail.ru](mailto:Azamat.erlanov99@mail.ru); 87783149698
- Yestayeva Zhanel** - Resident radiologist - 2 years of training of NCJSC "SMU" [nali\\_2005@mail.ru](mailto:nali_2005@mail.ru); 87772821481
- Zhakupova Asemgul** - Resident radiologist - 2 years of training of NCJSC "SMU" [Semamed93@mail.ru](mailto:Semamed93@mail.ru); 87764921919
- Zamanbek Altynay** – Family doctor of the city Polyclinic No. 36, Almaty, Republic of Kazakhstan.

#### Corresponding Author:

**Madiyeva Madina** – PhD, MD, ass. Professor, Head of the Department of Radiology, NCJSC «Semey Medical University», Semey, Republic of Kazakhstan.

**Mailing Address:** 071412, Republic of Kazakhstan, Semey, Karmenova st. 61-3.

**E-mail:** [m.madiyeva@mail.ru](mailto:m.madiyeva@mail.ru); [madina.madiyeva@smu.edu.kz](mailto:madina.madiyeva@smu.edu.kz)

**Phone:** 8 708 524 47 45

4. Kelsey J.L. Risk factors for osteoporosis and associated fractures. *Public Health Rep.* 1989. 104. Suppl:14-20.

5. Michelsen J., Wallaschofski H., Friedrich N., Spielhagen C., Rettig R., Ittermann T., Hannemann A. Reference intervals for serum concentrations of three bone turnover markers for men and women. *Bone.* 2013, 57(2), 399–404. doi:10.1016/j.bone.2013.09.010

6. Reginster J.-Y., Burlet N. Osteoporosis: A still increasing prevalence. *Bone.* 2006, 38(2), 4–9. doi:10.1016/j.bone.2005.11.024

7. Riggs B.L., Melton L.J., Robb R.A., Camp J.J., Atkinson E.J., McDaniel L., Amin S., Rouleau P.A., Khosla S. A population-based assessment of rates of bone loss at multiple skeletal sites: evidence for substantial trabecular bone loss in young adult women and men. *J Bone Miner Res.* 2008 Feb. 23(2):205-14. doi: 10.1359/jbmr.071020

8. Ross A.C., Taylor C.L., Yaktine A.L., Del Valle H.B., editors. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D.* Washington (DC): National Academies Press (US). 2011. 125 p.

9. Schini M., Vilaca T., Gossiel F., Salam S., Eastell R. Bone Turnover Markers: Basic Biology to Clinical Applications. *Endocr Rev.* 2023 May 8. 44(3):417-473. doi: 10.1210/edrv/bnac031

10. Vilaca T., Eastell R., Schini. Osteoporosis in men. *The Lancet Diabetes Endocrinology.* 2022. 10(4). 273-283. doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00012-2.

11. Wang X.F., Duan Y., Beck T.J., Seeman E. Varying contributions of growth and ageing to racial and sex differences in femoral neck structure and strength in old age. *Bone.* 2005 Jun. 36(6):978-86. doi: 10.1016/j.bone.2004.11.015. Erratum in: *Bone.* 2005 Oct. 37(4):599

12. Watts N.B. Osteoporosis in men. *Endocr Pract.* 2013. 19(5):834-8. doi: 10.4158/EP13114.RA.

13. World Health Organization. *Assessment of Fracture Risk and Its Application to Screening for Postmenopausal Osteoporosis.* Geneva: WHO; 1994. (WHO Technical Report Series, No. 843)



Получена: 15 Февраля 2024 / Принята: 02 Июня 2024 / Опубликовано online: 30 Июня 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.3.005

УДК 575.224.4; 57.083.3

## ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ И ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ СТАТУС ОТНОСИТЕЛЬНО ЗДОРОВЫХ ЖИТЕЛЕЙ Г. АЛМАТЫ И АЛМАТИНСКОЙ ОБЛАСТИ В ДИНАМИКЕ

**Оксана Г. Чередниченко<sup>1\*</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-5681-639X>

**Георгий А. Демченко<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-9906-2700>

**Унзира Н. Капышева<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-9162-5281>

**Шолпан К. Бахтиярова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-6434-0130>

**Анастасия Л. Пилюгина<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-5812-6392>

**Улбосын Н. Кожаниязова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-6122-0320>

**Болатбек И. Жаксымов<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-4116-5779>

**Лаура У. Койбасова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-9898-3580>

<sup>1</sup> Институт генетики и физиологии КН МНВО РК, г. Алматы, Республика Казахстан.

### Резюме

**Введение.** В настоящее время наблюдается тенденция по разработке и внедрению в медицинскую практику принципов исследовательской и профилактической работы, в основе которой лежит интегральная оценка состояния иммунной системы с определением генетических особенностей населения и конкретного человека в частности, т.е. внедрение в практику технологий персонализированной медицины. Одними из общеизвестных и информативных методов по индикации здоровья и эффектов окружающей среды на человека является изучение цитогенетического и иммунологического статуса.

**Цель:** изучение цитогенетического и иммунологического статуса жителей г.Алматы и Алматинской области по критерию образования хромосомных aberrаций в лимфоцитах периферической крови и содержанию иммуноглобулинов в плазме у практически, здоровых людей в динамике за последние 15 лет.

**Материалы и методы.** Проведено биохимическое и цитогенетическое обследование практически здоровых людей от 35 до 60 лет, проживающих в г. Алматы и Алматинской области в сравнительной динамике в течение 15 лет. У обследованных людей определяли уровень иммуноглобулинов в сыворотке крови, частоту и спектр хромосомных aberrаций в лимфоцитах периферической крови.

**Результаты.** Установлены различия содержания иммуноглобулинов в плазме у практически здоровых людей городской и сельской популяций Алматинского региона. Отмечены взаимосвязь их содержания в плазме от ряда факторов – от местности проживания, экологической обстановки района, возраста. Полученные данные свидетельствуют, что анализ иммуноглобулинов и их интерпретация будет более информативна для более точной диагностики и прогнозу заболеваемости. Цитогенетическое обследование жителей г. Алматы показало, что частота хромосомных aberrаций у алмаатинцев достоверно увеличилась за последние 15 лет и ее уровень достоверно выше, чем у лиц, проживающих в сельской местности. Выявлена взаимосвязь этих показателей. Показана необходимость проводить постоянный мониторинг иммунного и цитогенетического статуса населения в условиях увеличивающейся антропогенной нагрузки. Обсуждается вопрос о корректности выбора контрольных групп для эколого-генетических и иммунологических исследований и сравнения городских групп обследуемых с городскими или сельскими с сельскими.

**Выводы.** Выявлена негативная динамика цитогенетических и иммунологических показателей у практически здоровых людей за последние 15 лет, которая вероятно связана не только с ухудшением экологической ситуации, но и прошедшей коронавирусной пандемией.

**Ключевые слова:** иммунитет, иммуноглобулины, хромосомные aberrации, плазма, лимфоциты, экология.

### Abstract

## IMMUNOLOGICAL AND CYTOGENETIC STATUS RELATIVELY HEALTHY RESIDENTS OF ALMATY CITY AND ALMATY REGION IN DYNAMICS

**Oksana G. Cherednichenko<sup>1\*</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-5681-639X>

**Georgij A. Demchenko<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-9906-2700>

**Unzira N. Kapysheva<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-9162-5281>

**Sholpan K. Bakhtiyarova<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-6434-0130>

**Anastassiya L. Pilyugina<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-5812-6392>

**Ulbosin N. Kozhaniyazova<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-6122-0320>

**Bolatbek I. Zhaksymov<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-4116-5779>

**Laura U. Koibasova<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-9898-3580>

<sup>1</sup> Institute of Genetics and Physiology, Almaty, Republic of Kazakhstan.

**Introduction.** At present, many countries are developing and implementing in practice the principles of research and preventive medicine based on the integral evaluation of the immune system and genetic features of the population. The study of cytogenetic and immunological status is one of the well-known and informative methods for the indication of health and environmental effects on humans.

**Objective:** study of the cytogenetic and immunological status of residents of Almaty city and Almaty region according to the criteria of chromosome aberrations formation in lymphocytes of peripheral blood and the content of immunoglobulins in plasma in almost healthy people in the dynamics for the last 15 years.

**Materials and methods.** In the comparative dynamics during 15 years biochemical and cytogenetic study of the almost healthy people aged 35 to 60 years living in Almaty and Almaty region has been conducted. They determined the level of immunoglobulins in the blood serum, the frequency and spectrum of chromosome aberrations in lymphocytes of peripheral blood.

**Results.** Differences of the contents of immunoglobulins in the plasma of practically healthy people of urban and rural populations of Almaty region have been established. The correlation of their content in the plasma of a number of factors - the location of residence, the ecological situation of the area, age. The data obtained indicate that the analysis of immunoglobulins and their interpretation will be more informative for a more accurate diagnosis and prediction of morbidity. The cytogenetic study of the residents of Almaty city showed that the frequency of chromosome aberrations among the residents of Almaty city has reliably increased for the last 15 years and its level is higher than in people living in the countryside. The correlation of these indexes was revealed. The necessity of constant monitoring of the immune and cytogenetic status of the population under the increasing anthropogenic load is shown. It has been argued whether it is appropriate to compare the urban and rural population groups under research with the urban ones and to choose control groups 13 for the ecological genetic and immunologic studies.

**Conclusions.** The last fifteen years have shown negative dynamics of cytogenetic and immunologic indexes in essentially healthy individuals, which was likely caused by the previous coronavirus pandemic as well as the deterioration of the ecological condition.

**Keywords:** *immunity, immunoglobulins, chromosome aberrations, plasma, lymphocytes, ecology.*

Түйіндеме

## **ИММУНОЛОГИЯЛЫҚ ЖӘНЕ ЦИТОГЕНЕТИКАЛЫҚ СТАТУС АЛМАТЫ ҚАЛАСЫ ЖӘНЕ АЛМАТЫ ОБЛЫСЫНДАҒЫ ДЕНІ САУ ТҰРҒЫНДАРЫНЫҢ САЛЫСТЫРМАЛЫ ДИНАМИКАСЫ**

**Оксана Г. Чередниченко<sup>1\*</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-5681-639X>

**Георгий А. Демченко<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-9906-2700>

**Унзира Н. Капышева<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-9162-5281>

**Шорпан К. Бахтиярова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-6434-0130>

**Анастасия Л. Пилюгина<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-5812-6392>

**Улбосын Н. Кожаниязова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-6122-0320>

**Болатбек И. Жаксымов<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-4116-5779>

**Лаура У. Койбасова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-9898-3580>

<sup>1</sup> Генетика және физиология институты РҚ ҒЖБМ ҒК, Алматы қ., Қазақстан Республикасы.

**Өзектілігі:** Қазіргі уақытта көптеген елдерде иммундық жүйені және халықтың генетикалық ерекшеліктерін интегральды бағалау негізінде зерттеу және профилактикалық медицина принциптері әзәрленіп, олар тәжірибе жүзінде енгізілуде. Денсаулық пен қоршаған ортаның адамға әсерін көрсетудің белгілі және ақпараттық әдістерінің бірі-цитогенетикалық және иммунологиялық статусын зерттеу болып табылады.

**Мақсат:** соңғы 15 жыл ішінде Алматы қаласы мен Алматы облысы тұрғындарының перифериялық қан лимфоциттерінде хромосомалық аберрациялардың түзілу критерийі және дені сау адамдарда плазмадағы иммуноглобулиндердің құрамы бойынша цитогенетикалық және иммунологиялық мәртебесін зерттеу.

**Зерттеу материалы және әдістері.** Алматы қаласында және Алматы облысында тұратын 35 жастан 60 жасқа дейінгі дені сау адамдарға 15 жыл бойы салыстырмалы динамикада биохимиялық және цитогенетикалық тексеру жүргізілді. Зерттелген адамдарда қан сарысуындағы иммуноглобулиндердің деңгейі, перифериялық қан лимфоциттеріндегі хромосомалық аберрациялардың жиілігі мен спектрі анықталды.

**Нәтижесі.** Алматы өңірінің қалалық және ауылдық популяцияларының дені сау адамдарында плазмадағы иммуноглобулиндердің құрамындағы айырмашылықтар анықталды. Олардың плазмадағы құрамының бірқатар факторлардан – тұрғылықты жерінен, ауданның экологиялық жағдайынан, жасына байланысы атап өтілді. Иммуноглобулиндерді талдау және оларды түсіндіру, ауруды дәлірек диагностикалау және болжау үшін ақпараттырақ болатынын алынған нәтижелермен дәлелденеді. Алматы қаласының тұрғындарын цитогенетикалық тексеру алматылықтарда хромосомалық аберрациялардың жиілігі соңғы 15 жылда сенімді түрде артқанын және оның деңгейі ауылдық жерлерде тұратын адамдарға қарағанда сенімді түрде жоғары екенін көрсетті. Осы көрсеткіштердің өзара байланысы анықталды. Жоғарлап жатқан антропогендік жүктеме жағдайында халықтың иммундық және цитогенетикалық жағдайына тұрақты мониторинг жүргізу қажеттілігі көрсетілген. Экологиялық-генетикалық және иммунологиялық зерттеулер үшін бақылау топтарын таңдаудың дұрыстығы және зерттелушілердің қалалық топтарды қалалықпен немесе ауылдық топтарды ауылдықпен салыстыру мәселесі талқыланады.

**Қорытынды.** Соңғы 15 жылдағы дені сау адамдарда цитогенетикалық және иммунологиялық көрсеткіштердің теріс динамикасы анықталды, бұл экологиялық жағдайдың нашарлауымен ғана емес, сонымен бірге өткен коронавирустық пандемиямен де байланысты болуы мүмкін.

**Түйін сөздер:** иммунитет, иммуноглобулиндер, хромосомалық аберрациялар, плазма, лимфоциттер, экология.

#### **Для цитирования / For citation / Дәйексөз үшін:**

Чередниченко О.Г., Демченко Г.А., Капышева У.Н., Бахтиярова Ш.К., Пилюгина А.Л., Кожаниязова У.Н., Жаксымов Б.И., Койбасова Л.У. Иммунологический и цитогенетический статус относительно здоровых жителей г. Алматы и Алматинской области в динамике // Наука и Здравоохранение. 2024. Т.26 (3). С. 40-53. doi 10.34689/SH.2024.26.3.005

Cherednichenko O.G., Demchenko G.A., Kapysheva U.N., Bakhtiyarova Sh.K., Pilyugina A.L., Kozhaniyazova U.N., Zhaksymov B.I., Koibasova L.U. Immunological and cytogenetic status relatively healthy residents of Almaty city and Almaty region in dynamics // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2024. Vol.26 (3), pp. 40-53. doi 10.34689/SH.2024.26.3.005

Чередниченко О.Г., Демченко Г.А., Капышева У.Н., Бахтиярова Ш.К., Пилюгина А.Л., Кожаниязова У.Н., Жаксымов Б.И., Койбасова Л.У. Иммунологиялық және цитогенетикалық статус Алматы қаласы және Алматы облысындағы дені сау тұрғындарының салыстырмалы динамикасы // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2024. Т.26 (3). Б. 40-53. doi 10.34689/SH.2024.26.3.005

#### **Введение**

Территория Республики Казахстан изобилует регионами с неблагоприятной экологией. В настоящее время происходит загрязнение окружающей среды продуктами газо-нефтепереработки, тяжелыми металлами, различными ксенобиотиками, в том числе бесконтрольным применением пестицидов на полях и др. [3, 4, 25, 27, 48]. Первостепенной задачей любого государства является обеспечение безопасности здоровья населения, решение экологических и социальных проблем в стране. На данный момент высокую актуальность приобретают комплексные подходы исследования и разработки мероприятий по профилактике заболеваемости населения на основе научно обоснованных методов и решений в области общественного здоровья населения страны. Одним из направлений персонализированной медицины является проведение интегральной оценки состояния иммунной системы и выявление взаимосвязи ее функционирования с генетическими особенностями организма человека. Эти данные могут стать основой для разработки индивидуальных программ, оптимальных форм и методов восстановительной медицины с целью внедрения в практику здравоохранения. Одними из общеизвестных и информативных методов по индикации здоровья и эффектов окружающей среды на человека является

изучение цитогенетического и иммунологического статуса.

Иммунная система человека, способна различать собственные и генетически чужеродные структуры, их перерабатывать и элиминировать [24], но в то же время она очень пластична и лабильна. Она изменяется под воздействием природных, экологических и социальных условий [41] и в то же время антропогенные факторы оказывают негативное воздействие на развитие и функционирование самой иммунной системы, ослабляя её. Иммунотоксиканты способствуют усилению агрессивности инфекционных агентов и такому перенапряжению иммунной системы, что могут привести к формированию аутоиммунных заболеваний и вторичных форм иммунодефицитных состояний [43]. Поэтому состояние иммунной системы и степень ее реактивности являются показателем качества жизни и здоровья человека [42]. В связи с этим в нашей стране проводятся многочисленные исследования иммунных, функциональных и генетических изменений у жителей, проживающих на территориях с различными видами антропогенного загрязнения окружающей среды.

При исследованиях людей, проживающих на этих территориях, отмечается снижение иммунного статуса и повышение цитогенетических нарушений в лимфоцитах периферической крови, буккальном эпителии ротовой полости и др. и обсуждается взаимосвязь этих

показателей. Это показано и в отношении радиоактивного загрязнения [44]. Так, во всех группах радиационного риска в отдаленные сроки после аварии на ЧАЭС зарегистрированы нарушения иммунного статуса. Выраженном снижении количества лейкоцитов, абсолютного и относительного содержания Т-лимфоцитов, а также содержания иммуноглобулинов классов А, G, М, при этом с увеличением частоты хромосомных aberrаций в лимфоцитах периферической крови [1, 12]. Аналогичные данные приводятся и в отношении химического загрязнения территорий [27]. Изучение иммунного статуса людей, проживающих в условиях воздействия Карачаганакского нефтегазоконденсатного месторождения выявило синдромы инфекционной и аллергической иммунной недостаточности [20]. В городах Актобе и Атырау воздействие факторов среды обитания приводит к наличию высокого уровня иммунодефицита, среди лиц длительно проживающих на данной территории и повышение хромосомных aberrаций [13]. У относительно здоровых людей, проживающих на территориях загрязненных нефтепродуктами и углеводородами, обнаружены признаки ослабления резервных возможностей. Выявляется снижение метаболических свойств фагоцитов, при этом с одновременным напряжением монокинпродуцирующей активности макрофагов. Эти отклонения в соотношениях элементов иммунной системы являются следствием формирования иммунологической толерантности и развития адаптационных процессов в иммунной системе при воздействии экологически неблагоприятных условий. При анализе цитогенетических и иммунологических показателей у детей в условиях химического загрязнения атмосферного воздуха выявлено снижение уровня местного иммунитета, изменение процессов клеточной кинетики и увеличение кариологических нарушений. При этом определена высокая достоверная связь кариологических и иммунологических показателей с некоторыми химическими загрязнителями атмосферного воздуха [6].

Ранее проведенные медико-биологические мониторинговые исследования позволили получить данные об уровне здоровья разных категорий населения, проживающих в различных экологических условиях некоторых регионов Казахстана (Кызылординская, Восточно-Казахстанская, Алматинская области и др.) [2, 9-11, 16, 17, 21, 32, 33]. При проведении такого рода исследований остро встает вопрос о выборе контрольной группы и, соответственно, региона (или района) отвечающего необходимым требованиям. Установление относительно чистой в экологическом плане территории, особенно в Казахстане, весьма затруднительно. Однако, не только выбор относительно благоприятного в экологическом плане региона имеет значение, также вносит свои коррективы категория обследуемого населения, т.е. различающегося по месту проживания - в городах и в сельской местности. В крупных городах на людей, безусловно, воздействует более сильный прессинг воздействия неблагоприятных факторов.

В связи с этим новизна и цель проведенного исследования определялись изучением взаимосвязи цитогенетического и иммунологического статуса жителей г. Алматы и Алматинской обл. по критерию образования хромосомных aberrаций в лимфоцитах периферической крови и содержанию иммуноглобулинов в плазме у практически здоровых людей в динамике за последние 15 лет.

#### **Материалы и методы**

##### *Дизайн исследования:*

Проведено когортное исследование. Для достижения поставленной цели использован комплексный подход с применением фундаментального, экологического и поперечного типа дизайна исследования [5]. Для оценки состояния иммунитета и цитогенетических изменений у населения южного региона страны в долгосрочном периоде, проведено исследование на примере жителей г. Алматы и Алматинской области.

В работу включены результаты мониторинговых иммунологических и цитогенетических исследований (в рамках грантового и программно-целевого финансирования) условно здоровых людей среднего трудоспособного возраста от 25 до 60 лет, проживающих в г. Алматы и Алматинской области в сравнительной динамике в общей сложности на протяжении 15 лет. Состав групп людей разных годов исследования не идентичен по индивидуальному составу. У обследованных людей-добровольцев определяли уровень иммуноглобулинов в сыворотке крови, частоту и спектр хромосомных aberrаций в лимфоцитах периферической крови.

Данное исследование одобрено локальной этической комиссией "Института генетики и физиологии" протокол №3 от 24.03.2022 г.

##### *Иммунологические исследования:*

г. Алматы (2013) - 192 человека, (2022) - 64 человека; Алматинская область, г. Талгар (2010) – 82 человека, пос. Таукаратурык (2022) - 48 человек. Для проведения сравнительного анализа полученных результатов у среднестатистического населения включены данные по исследованию уровня иммуноглобулинов в плазме крови (2023г) у спортсменов, как когорты практически здоровых людей, с регулярным мониторингом их состояния здоровья (16 человек, жители г. Алматы, возраст 25-30 лет).

##### *Цитогенетические исследования:*

г. Алматы (2007) 28 человек, (2022) - 22 человека; Алматинская область - пос. Таукаратурык (2007) – 45 человек, (2022) – 30 человек.

На всех обследованных людей заполняли анкеты, составленные на основе предложений [34] для проведения эколого-генетического тестирования исследуемых популяций людей. Анкеты включали вопросы отражающие, личные данные, национальность, вид профессиональной деятельности, наличие вредных привычек (курение, алкоголь), медико-генетический анамнез, в том числе заболевание/контактность Covid-19 (для обследуемых 2022 г), дату последнего рентгеновского обследования, дату забора биоматериала, подпись информированного согласия.

Разное количество обследованных людей используемыми методами в исследованных населенных пунктах, в разные годы продиктовано различными объективными (проведение мониторинговых исследований в определенном регионе, финансовыми и техническими возможностями, производительностью методов и лаборатории) и субъективными причинами (желание населения принять участие в исследовании).

*Критериями включения являлись:*

- возраст от 25 до 60 лет;
- постоянное проживание и трудовая деятельность в данном населенном пункте в течение последних 3-х лет и более;
- желание принять участие в исследовании;
- отсутствие критериев исключения.

*Критериями исключения являлись:*

- состоящие на диспансерном учете;
- наличие хронических заболеваний;
- заболевание в течение последних 3-х месяцев простудными и инфекционными заболеваниями;
- радиационное воздействие в медицинских целях за последние полгода;
- аллергические заболевания;
- отказ от участия в исследовании.

Забор крови производился в условиях поликлиники по месту жительства в утренние часы натощак из локтевой вены в объеме 5,0-10,0 мл с антикоагулянтом 0,1М цитрата натрия для биохимических и литий гепарином для цитогенетических исследований.

*Иммунологические исследования:*

Образцы крови для биохимических исследований центрифугировали при 3000 об/мин. в течение 15 минут и отбирали плазму для определения иммуноглобулинов. Уровни изотипов IgG, IgA, IgE, IgM в плазме определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с применением набора реагентов ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск), следуя приложенным инструкциям на иммуноферментном анализаторе Stat FAX-2010 (Россия). Фирмой-производителем рекомендовано считать нормальным уровень IgA – 57–285 Ед/мл, 0,8-4,0 мг/мл, IgG в диапазоне 60–200 Ед/мл, 4,8-16,0 мг/мл, IgM – 60-250 Ед/мл, 0,5-2,0 мг/мл, IgE – 0–100 МЕ/мл.

*Цитогенетические исследования:*

Образец цельной крови (0,5 мл) добавляли в культуральную среду (4,5 мл), состоящую из 76% питательной среды RPMI-1640 + глутамин (2 мМ) (Sigma Aldrich, США), 24% фетальной бычьей сыворотки (Sigma Aldrich, США) и пенициллина/стрептомицина 100 ЕД/мл. Выделение лимфоцитов стимулировали 2% РНА (Gibco). Клетки инкубировали в течение 48 ч в CO<sub>2</sub>-инкубаторе при 37°С. За 2 ч до фиксации в среду добавляли колхицин (Пан Эко, Россия; конечная концентрация = 0,8 мкг/мл). Гипотоническую обработку клеток проводили 0,075 М KCl на водяной бане при 37°С в течение 15 мин с последующей трехкратной фиксацией смесью метилового спирта и ледяной уксусной кислоты (3/1). Подготовленную клеточную суспензию наносили на обезжиренные, влажные, охлажденные предметные стекла. Препараты

метафазных хромосом равномерно окрашивали 4%-ным раствором Гимзы (Merck, Германия) в течение 5 мин, промывали дистиллированной водой и высушивали [46].

Цитогенетический анализ метафазных хромосом проводили под микроскопом Zeiss Axioscop 40 (Германия, 2013) с масляной иммерсией и увеличением 16×100 и моторизованным микроскопом Zeiss AxioImager Z.2 с программным обеспечением Metafer-4 (Германия, 2022) с масляной иммерсией и увеличением 10×63. Оценивали количество клеток с aberrациями, а также соотношение количества и типов aberrаций на 100 анализируемых метафаз. Подсчитывали все типы хромосомных аномалий, выявляемых при рутинном окрашивании. Микроскопический анализ метафазных пластинок проводился в соответствии с общепринятыми критериями отбора и анализа препаратов. От каждого индивида анализировали до 200 клеток.

*Статистический анализ.*

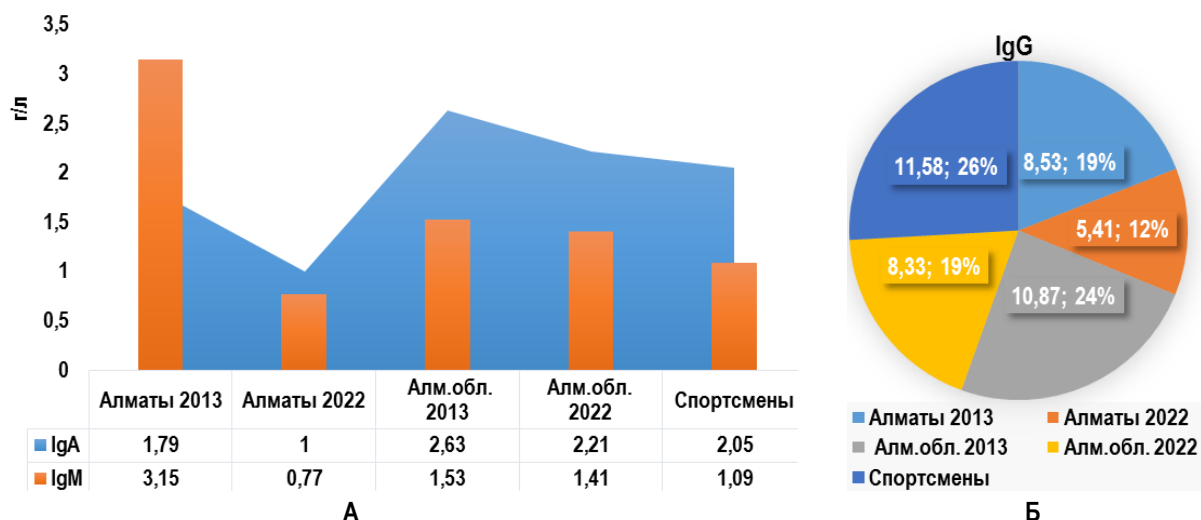
Для статистических расчетов и построения модели вычисляли среднее арифметическое и его отклонение ( $M \pm SE$ ) в % на 100 клеток. Достоверность различия средних оценивали по t-критерию Стьюдента. Порог статистической значимости составлял  $p \leq 0,05$ . Статистический и корреляционный анализ данных проводили с помощью программы Excel (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, DC, USA). Данные проверяли с помощью корреляции Спирмена.

**Результаты**

*Иммунологические исследования*

В группах обследованных жителей г. Алматы и Алматинской области разных годов исследования средние показатели уровней иммуноглобулинов находились в пределах референсных значений, что соответствует среднему уровню физиологической нормы (IgA 0,9–4,5 г/л; IgG — 5–14,0 г/л; IgM — 0,5–2,5 г/л), за исключением IgM у жителей г. Алматы в 2013 г (рисунок 1). Данные клеточного иммунитета у здоровых и физически развитых, молодых людей, занимающихся спортом, в возрасте от 25 до 30 лет, показали, что содержание IgA колебалось от 1,56 до 2,97 г/л, IgG от 7,23 до 15,37 г/л, IgM от 0,67 до 1,41 г/л, что также соответствует среднему уровню физиологической нормы. У всех спортсменов, независимо от спортивной направленности (греко-римская борьба, пауэрлифтинг, дзюдо), уровень иммуноглобулинов обеспечивал защиту слизистых оболочек от микробов и аллергенов, путем стимуляции выработки антител – иммуноглобулинов, что согласуется с литературными данными [22, 23] и отражает общий уровень и статистическую значимость полученных данных у населения Алматинского региона (Рисунок 1).

Тем не менее, исследования 2022 г. показали, что у жителей г. Алматы средние значения всех иммуноглобулинов были на нижней границе нормы. При индивидуальном анализе вариаций уровня иммуноглобулинов у 10% жителей г. Алматы выявлен уровень на 2-5% меньше нижней границы нормы. Максимальные зарегистрированные значения IgG и IgM были в 2 раза меньше верхнего предела нормы (Таблица 1).



**Рисунок 1.** Содержание иммуноглобулинов у взрослого населения г. Алматы и Алматинской области в динамике последних 10 лет: (А. Содержание иммуноглобулинов Ig A, IgM. Б. Содержание иммуноглобулинов IgG).  
(Figure 1. Immunoglobulin content in the adult population of Almaty city and Almaty region in the dynamics of the last 10 years: (A. Content of immunoglobulins Ig A, IgM. B. Content of immunoglobulins IgG)).

Таблица 1.

**Вариация уровней иммуноглобулинов у жителей г. Алматы при индивидуальном анализе.**

(Table 1. Variation of immunoglobulin levels in Almaty residents in individual analysis).

Иммуноглобулины	Алматы 2022	Алматы 2013	Спортсмены 2023
IgA (мг/мл)	0,46-1,15	0,97-2,67	1,56-2,97
IgG (мг/мл)	4,42-6,16	7,01-10,8	7,23-15,37
IgM (мг/мл)	0,31-1,00	1,9-4,8	0,67-1,41
IgE (МЕ/мл)	0-196	-	-

В целом, сравнительный анализ показал, что средний уровень всех иммуноглобулинов и у жителей г. Алматы и Алматинской области за последние 10-15 лет снизился (Таблица 1, Рисунок 1). У группы алматинцев-спортсменов, имеющих повышенную физическую активность средний уровень и индивидуальные вариации иммуноглобулинов IgA и IgG выше аналогичных показателей жителей не

спортсменов 2022 г. ( $p \leq 0,01$ ) и 2013 г. ( $p \geq 0,05$ ). Среди жителей г. Алматы достоверных различий по полу и возрасту в разные года исследования по IgA, IgG не выявлено. Однако показатели иммуноглобулинов IgM у людей старше 50 лет имели тенденцию к снижению, по сравнению с данными более молодой когорты обследованных (Таблица 2).

Таблица 2.

**Сравнительная характеристика иммуноглобулинов в плазме крови у жителей г. Алматы в зависимости от возраста.**

(Table 2. Comparative characterization of immunoglobulins in blood plasma of Almaty city residents depending on age).

Возраст	IgA (мг/мл)	IgG (мг/мл)	IgM (мг/мл)
2013 ≤ 50	1,97±0,39 *	8,45±1,08	3,15±0,02
2013 ≥ 50	1,86±0,15	8,34±0,73*	3,13±0,01
2013 ∑	1,79±0,14	8,53±0,39	3,15±0,04
2022 ≤ 50	0,95±0,05	5,45±0,3	0,85±0,02
2022 ≥ 50	1,06±0,07**	5,5±0,3**	0,69±0,01**
2022 ∑	1,0±0,06*	5,4±0,4*	0,77±0,04*
Спортсмены ≤ 50	2,05±0,39 *	11,58±1,88*	1,09±0,07

\* $p \leq 0,05$  - между группами ≤ 50,  
\*\*  $p \leq 0,03$  между группами ≥ 50.

**Цитогенетические исследования**

Обследованы жители г. Алматы и Алматинской области (п. Таукаратурык Энбекши-Казахского района, расположенного в предгорьях Заилийского Алатау), постоянно проживающие и ведущие трудовую деятельность в этих населенных пунктах. Анализ проведенного эколого-эпидемиологического анкетирования не выявил влияния на обследуемых людей определенных загрязнителей. В период сбора

образцов периферической крови все доноры были практически здоровы.

Цитогенетический анализ жителей г. Алматы и Алматинской обл. выявил статистически значимые различия ( $p \leq 0,01$ ), по частоте и по спектру зарегистрированных хромосомных aberrаций в этих группах людей (таблица 3).

При этом частота aberrаций у жителей п. Таукаратурык за прошедшие между исследованиями 11

лет, практически не изменилась ни по общей частоте нарушений, ни по спектру. У алматинских жителей за последние 15 лет она заметно выросла. Это

подтверждает и нагруженность генетического аппарата структурными изменениями (Таблица 3).

Таблица 3.

### Частота хромосомных aberrаций в лимфоцитах периферической крови жителей Алматинской области.

(Table 3. Frequency of chromosomal aberrations in peripheral blood lymphocytes of Almaty oblast residents).

Вариант	Изучено метафаз	Аберраций на клетку	Всего aberrаций, %	Хромосомного типа, %	Хроматидного типа, %	Пределы вариаций, %
Алматы $\Sigma$ 28 (2007г.)	5252	0,028	$1,61 \pm 0,12^{1,2}$	$0,31 \pm 0,07^{1,2}$	$1,31 \pm 0,15^1$	1-6
Алматы $\Sigma$ 22 (2022г.)	2538	0,016	$2,76 \pm 0,32^1$	$1,10 \pm 0,21^1$	$1,66 \pm 0,25^1$	0 - 3,5
Алматинская обл. $\Sigma$ 45 (2007г.)	8500	0,008	$0,87 \pm 0,10$	$0,19 \pm 0,05$	$0,68 \pm 0,09$	1-6
Алматинская обл. $\Sigma$ 30 (2018г.)	6108	0,009	$0,85 \pm 0,12$	$0,20 \pm 0,06$	$0,65 \pm 0,10$	0 - 4

<sup>1</sup>  $p \leq 0,01$  между данными жителей г. Алматы и Алматинской обл.  
<sup>2</sup>  $p \leq 0,05$  между данными жителей г. Алматы 2007 и 2022 гг исследования

Рост хромосомных нарушений у алматинцев произошел в основном за счет aberrаций хромосомного типа, которые увеличились более чем в 3,5 раза, тогда как хроматидный тип aberrаций увеличился только на 20%. Тем не менее, в обоих населенных пунктах увеличился предел колебаний частоты хромосомных нарушений у обследованных людей. 10-15 лет назад имелись индивидуумы с отсутствием хромосомных нарушений и максимумом в 3,5-4%, то в настоящее время минимум составил 1%, а максимум 6% хромосомных нарушений и у городских и у сельских жителей. Это свидетельствует о появлении первых

признаков и тенденций к последующему увеличению числа нарушений и в сельских популяциях. Об этом свидетельствует и распределение хромосомных нарушений в обследованных группах (Рисунок 2). Не смотря на стабильную частоту хромосомных aberrаций с течением времени в п. Таукаратурык, это достигается уменьшением числа индивидуумов с минимальной частотой хромосомных нарушений и увеличением числа индивидуумов с частотой нарушений более 2%. Среди жителей г. Алматы также значительно выросло число индивидуумов с частотой хромосомных aberrаций более 2%.

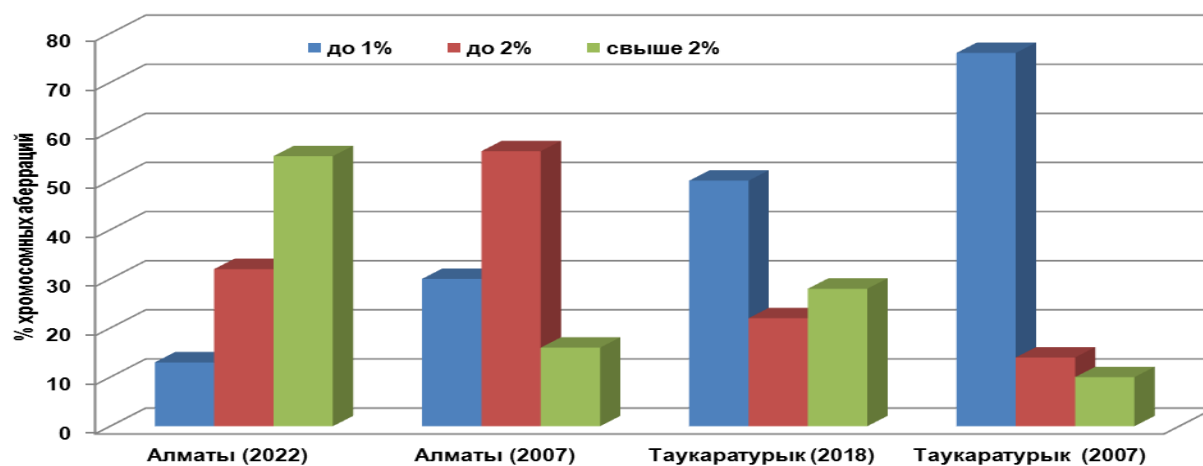


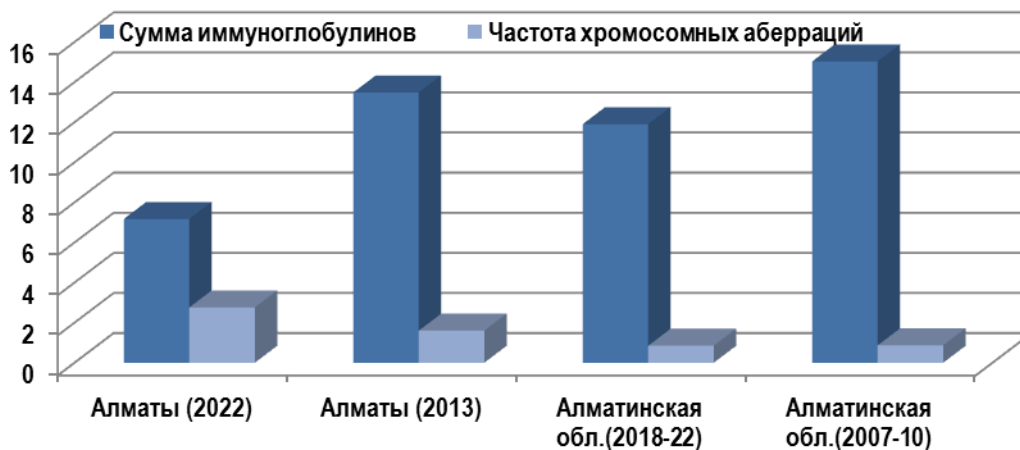
Рисунок 2. Распределение уровня хромосомных нарушений в обследованных группах.

(Figure 2. Distribution of the level of chromosomal abnormalities in the examined groups).

Спектр хромосомных и хроматидных aberrаций в городской и сельской когортах, в большинстве случаев состоял из разрывов, фрагментов и концевых делеций, затрагивающих соответственно две или одну хроматиду. Aberrации обменного типа были обнаружены только в единичных случаях. Доминирование хроматидных aberrаций в городской и сельской группах указывает на преимущественное влияние в общем спектре загрязнителей химических генотоксикантов.

При индивидуальном анализе прямой корреляционной зависимости между частотой

хромосомных нарушений и уровнем иммуноглобулинов, выявить не удалось, вероятно, потому что иммунологический статус это многокомпонентная система, а иммуноглобулины лишь одна из его составляющих. Однако, выявлена высокая отрицательная корреляция (-0,85) между суммарным содержанием иммуноглобулинов в плазме крови и частотой хромосомных нарушений в лимфоцитах периферической крови (Рисунок 3). Таким образом, существует тесная, обратная взаимосвязь между функционированием иммунной системы и возникновением цитогенетических нарушений.



**Рисунок 3. Демонстрация обратной зависимости суммарного уровня иммуноглобулинов в плазме крови и частотой хромосомных нарушений в лимфоцитах периферической крови.**  
 (Figure 3. Demonstration of inverse correlation between the total level of immunoglobulins in plasma and the frequency of chromosomal abnormalities in peripheral blood lymphocytes).

**Обсуждение**

В литературе показана роль таких детерминант, как возраст, пол, экологическое состояние района проживания, этническая принадлежность [30, 31, 38], образ жизни, кардиометаболические факторы особенности питания, которые влияют на содержание сывороточных иммуноглобулинов [18, 19] и необходимы для адекватной интерпретации в клинической практике.

Ответственные за гуморальный иммунитет иммуноглобулины IgM, IgG, IgA, IgE отличаются составом аминокислот, структурой, распространенностью и некоторыми функциями [41]. Снижение иммунного гомеостаза, является признаком низкой эффективности работы иммунной системы, что может привести к различным клиническим проявлениям (инфекционные, аллергические и онкологические заболевания и т.д.). В проведенном исследовании у относительно здоровых людей показатели иммуноглобулинов в плазме были в пределах контрольных значений, но в то же время показано их снижение в организме обследуемых людей, проживающих в сельской и городской местности в динамике и не занимающихся спортом. У спортсменов выявлены наиболее высокие показатели факторов гуморального иммунитета, что в очередной раз доказывает важность и активность физических нагрузок.

Цитогенетический анализ выявил статистически значимое превышение хромосомных нарушений у алматинцев, что свидетельствует о большей загрязненности среды обитания жителей крупнейшего в нашей Республике мегаполиса. Более того, ситуация за последние 15 лет значительно ухудшилась. Анализ структурных нарушений хромосом включал подсчет общего числа aberrаций и их распределение на хромосомные и хроматидные, так как их соотношение в некоторой степени указывает на тип мутагенного воздействия. Доминирование aberrаций хромосомного типа свидетельствует о воздействии ионизирующего излучения, а хроматидного – химических генотоксикантов. В связи с этим, увеличение частоты aberrаций хромосомного типа у жителей г. Алматы, по сравнению с сельским населением может быть связано

также с повышенным уровнем эффективной дозы излучения до 3759 мкЗв/год, которая выше среднемировых значений (2000 мкЗв/год) и ряда регионов Казахстана [7].

Сравнительный анализ полученных данных с литературными данными ряда авторов по цитогенетическому обследованию жителей крупных городов Казахстана показал, что хромосомные нарушения у алматинцев выше, чем у жителей г. Павлодар (2,0±0,25%) [27], Актау (1,15±0,28%) и Форт Шевченко (2,09±0,3%), но значительно ниже, чем в г. Атырау (5,80±0,51%) [9]. Уровень хромосомных нарушений у жителей п. Таукаратурык ниже, чем у людей из сельскохозяйственных районов Акмолинской (1,15±0,18%) и Северо-Казахстанской областей (1,9±0,23%) [25]. А также поселков Чунджа (2,0±0,2%) и Арна (1,6±0,18%) из Иле-Балхашского региона [10]. Эти данные могут свидетельствовать о более благоприятной ситуации экологическом отношении в предгорьях Заилийского Алатау.

Одной из причин этой ситуации (снижение уровня иммуноглобулинов и рост частоты хромосомных нарушений) может быть ухудшение экологической обстановки в мегаполисе.

Выявленные колебания иммуноглобулинов одного или трех классов до предельно низких значений в основном является временным, обратимым и клинически незначительным. Однако, необходимо иметь ввиду, что снижение уровня иммуноглобулинов сопровождается изменениями других иммунологических показателей, таких как снижение количества CD3+, CD4+ лимфоцитов, натуральных киллеров, функциональной активности фагоцитов уже должно интерпретироваться как признак ослабления противомикробной защиты организма [49]. Еще одной причиной выявленных иммунологических и цитогенетических нарушений может служить последствия перенесенной коронавирусной инфекции.

Вирусы способны вызывать не только иммунодепрессивные состояния после заболеваний кори, гепатита, герпеса, ретровирусов и некоторых других [29], но и выступать как биогенные мутагены [39].



Повреждение генетического аппарата клеток, и хромосом в том числе показано в отношении различных ДНК- и РНК-содержащих вирусов. При попадании вируса в организм происходит ряд перестроек, целью которых является репродукция вирусных частиц. В результате чего изменяется функционирование многих клеточных систем, которые в конечном итоге вызывают нарушения генетического аппарата клеток. Это, прежде всего, способность вируса вызывать структурные нарушения при непосредственном контакте с ДНК, индукция различных мутационных событий в момент развития специфического иммунного ответа и т.д. [14]. Даже в непермиссивных клеточных условиях вирусы, вирусные частицы и их нуклеиновые кислоты могут вызывать мутации на хромосомном и геномном уровне [36]. Эти выводы были подтверждены в отношении различных вирусов - гепатита [42], кори [47], гриппа [52], краснухи [37], герпеса [28], ретровирусов [50], клещевого энцефалита [15], СПИДа [51]. В последних исследованиях иммуносупрессивный и мутагенный эффект показан в отношении инфекции Covid-19 при анализе микроядер в букальных эпителиоцитах ротовой полости не только у переболевших людей, но и просто контактных, какими и были все люди обследованные в 2022 году [35, 45].

Существует мнение, что генетический эффект инфекционных вирусов носит вторичный характер и связан с развитием патологических процессов, приводящих к частичному или полному нарушению метаболизма клеток [53]. К наиболее изученным механизмам поддержания генетического гомеостаза относится репарационное восстановление повреждений на молекулярном уровне. Однако, исходя из иерархии биологических систем, можно предположить, что наряду с молекулярным, существуют клеточные и организменные системы, способствующие поддержанию генетического постоянства организма. Более того предполагается, что возникновение хромосомных аномалий обусловлено нарушением функционирования системы иммунного контроля, вследствие блокирования ее вирусами [39] или вызванной другими нарушениями. Это подтверждает повышенный уровень цитогенетических нарушений при врожденных иммунодепрессивных состояниях и заболеваниях аутоиммунной природы и предполагается роль иммунной системы в контроле цитогенетических последствий мутагенеза в виде очищения организма от генетически дефектных клеток индуцированных неблагоприятными факторами или инфекциями. [14]. В обратном отношении формируется представление о цитогенетическом гомеостазе как отражении функционального состояния организма и, в частности, Т-системы иммунитета [26, 41].

Несомненно, то, что длительное сохранение нарушений в функционировании иммунной системы, не зависимо от причины, вызвавшей эти изменения, может отягощать течение имеющихся заболеваний и содействовать возникновению новых, связанных с нарушением иммунитета. Кроме того, выявленное различие частоты хромосомных нарушений у сельских и городских жителей весьма существенно и статистически значимо, а сравнение этих показателей с данными

мониторинговых регионов может оказаться определяющим при статистической обработке и следовательно делать их более или менее значимыми с соответствующими выводами.

#### **Выводы**

Выявлены различия содержания иммуноглобулинов классов IgM, IgG и IgA в плазме крови и частоты хромосомных нарушений у практически здоровых людей городской и сельской популяций Алматинского региона. Отмечены более высокие показатели гуморального иммунитета у спортсменов из г. Алматы, по сравнению с жителями не занимающимися физической активностью. Определен некий диапазон значений для цитогенетических нарушений и иммуноглобулинов характерный для этих когорт, который поможет заинтересованным лицам оперировать этими данными в дальнейших исследованиях. Поэтому, при проведении аналогичных исследований и сравнении опытных и контрольных данных, необходимо более корректно соотносить городское население с городским, а сельское, соответственно, с сельским, а не городское с сельским, как зачастую бывает для большей достоверности полученных результатов. Отмечена негативная динамика изученных критериев за последние 15 лет, которая вероятно связана не только с ухудшением экологической ситуации, но и прошедшей коронавирусной пандемией. Полученные данные свидетельствуют, что анализ иммуноглобулинов и частоты хромосомных аберраций необходим для информативной, более точной диагностики и прогнозу заболеваемости с учетом выше перечисленных факторов.

#### **Вклад авторов.**

*Чередниченко О.Г.* - концептуализация, поиск литературы, методология, написание, редактирование, переписка с редакцией журнала.

*Демченко Г.А.* – методология, поиск литературы написание (черновая подготовка).

*Капышева У.Н.* - написание (обзор и редактирование).

*Бахтиярова Ш.К., Пилюгина А.Л., Кожаниязова У.Н.,*

*Жаксымов Б.И.* - методология, формальный анализ

*Койбасова Л.У.* - поиск литературы.

**Финансирование.** Работа выполнена при финансовой поддержке Комитета науки Министерства высшего образования и науки Республики Казахстан, в рамках НТП №BR18574139 «Формирование комплексной системы подготовки высококвалифицированных спортсменов и перспективного олимпийского резерва по приоритетным для Казахстана видам спорта на основе физиолого-генетической оценки».

**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.

Все авторы прочитали, согласились с окончательной версией рукописи.

#### **Литература:**

1. Балева А.Е., Сипягина И.Н., Яковлева Н.М., Карахан Н.И., Егорова З.К., Землянская Л.С. Иммунологические особенности нарушений у детей,

проживающих в регионах с различным уровнем радионуклидного загрязнения после аварии на Чернобыльской АЭС. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2015. Т. 60. №3. С. 81-88. <https://www.ped-perinatology.ru/jour/article/view/211>

2. Бахтиярова Ш.К., Жаксымов Б.И., Чередниченко О.Г., Капышева У.Н. Состояние соматического здоровья старших классов городских и сельских школ экологически неблагоприятных регионов РК. Алматы «Қазақ университеті». 2020. С.63. ISBN 978-601-04-5084-4.

3. Беркинбаев Г.Д. Мониторинг стойких органических соединений в окружающей среде в Казахстане. Экология и промышленность Казахстана. 2012. №4. С. 36-41.

4. Бигалиев А.Б., Шалабаева К.З., Шимшиков Б.Е., Кобегенова С.С., Адилова Л.М., Кожахметова А.Н., Шарахметов С., Бурханова М.Н. Эколого-генетическая оценка последствий влияния радиации на загрязненных территориях. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2020. №24(7). С. 794-801. DOI 10.18699/VJ20.675

5. Буланов Н.М., Блюсс О.Б., Мунблит Д.Б., Неклюдов Н.А., Бутнару Д.В., Кодзоева Х.Б., Надинская М.Ю., Заикин А.А. Дизайн научных исследований в медицине. Сеченовский вестник. 2021. Т.12. №1. С.4-17. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2021.12.1.4-17>

6. Бяхова М.М., Сычева Л.П., Журков В.С., Гельштейн В.С., Сухарева И.В., Шишкина Л.И., Машинное Е.А. Кариологические и иммунологические показатели у детей в условиях различного загрязнения атмосферного воздуха. Гигиена и санитария. 2010. № 3. С. 9-11. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/kariologicheskie-i-immunologicheskie-pokazateli-u-detey-v-usloviyah-razlichnogo-zagryazneniya-atmosfernogo-vozduha>

7. Вдовиченко Г.Д., Жуков Е.И., Кабирова В.А. и др. Эффективные дозы ионизирующего излучения населения Алматы. Вестник НАН РК. 2000. № 5. С. 17.

8. Губицкая Е.Г., Ахматуллина Н.Б., Всеволодов Э.Б., Вишневская С.С., Шарипов И.К., Чередниченко О.Г. Частота aberrаций хромосом у жителей районов, прилегающих к Семипалатинскому испытательному ядерному полигону. Генетика. 1999. №6. С. 842-846.

9. Джансугурова Л.Б., Мить Н.В., Жубанова А.А., Нестерова С.Г., Инелова Е.Ж., Жумабеков Е.Ж., Шаденова Э.А. и др. Оценка риска техногенного влияния на население казахстанской части Прикаспия. «Қазақ университеті», Алматы. 2017. С. 184.

10. Джансугурова Л.Б., Ташенова А.А., Жапбасов Р.Ж., Бекетов К.Н. и др. Определение генотоксического потенциала приоритетных загрязнителей наземных и водных экосистем Иле-Балхашского региона, изучение действия техногенных факторов на генетический статус населения и животных. Монография, Алматы. 2012. С. 176. <https://nabrk.kz/bookView/view/?brld=1549687&simple=true&geen=1#>

11. Джансугурова Л.Б., Макашев Е.К., Хусаинова Э.М., Капышева У.Н., Бахтиярова Ш.К., Чередниченко О.Г., Калекешов А.М., Муратова Ф., Джантаева К.Б., Жаксымов Б.И., Корганбаева А.А., Амиргалиева А.С. Исследование здоровья населения Мангистауской области Казахстана и профилактика выявленных

нарушений. Методические рекомендации. Алматы. 2017. С.38.

12. Зайцева Г.А., Овселян В.А., Паныков В.Н., Фетищева Н.Ю. Иммунологические, биохимические и цитогенетические показатели у лиц, подвергшихся воздействию малых доз ионизирующей радиации. Современные проблемы природопользования, охотоведения и звероводства. 2004. № 1. С. 17-19. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/immunologicheskie-biohimicheskie-i-tsitogeneticheskie-pokazateli-u-lits-podvergshih-sya-vozdeystviyu-malyh-doz-ioniziruyushey>

13. Засорин Б.В. Иммунобиологический статус населения региона Западного Казахстана. Медицинский журнал Западного Казахстана. 2016. Т. 3. № 51. С. 15-17. <https://cyberleninka.ru/article/n/immunobiologicheskiy-status-naseleniya-regiona-zapadnogo-kazahstana>

14. Ильинских Н.Н., Ильинских И.Н., Бочаров Е.Ф. Цитогенетический гомеостаз и иммунитет. Новосибирск: Наука, Сиб. отд-ние. 1986. С. 256.

15. Ильинских Н.Н., Ильинских Е.Н., Ильинских И.Н., Янковская А.Е., Саушкин С.А. Гигиеническая оценка состояния окружающей среды в нефтегазоносном районе на основе цитогенетического и молекулярно-генетического методов. Гигиена и санитария. 2017. Т.96. №2. С.121-124. <https://cyberleninka.ru/article/n/gigienicheskaya-otsenka-sostoyaniya-okruzhayushey-sredy-v-neftegazonosnom-rayone-na-osnove-tsitogeneticheskogo-i-molekulyarno>

16. Капышева У.Н., Алтынова Н.К., Хусаинова Э.М., Джангалина Э.Д., Бахтиярова Ш.К., Жунусова Г.С., Амиргалиева А.С., Чередниченко О.Г. и др. Влияние пестицидного загрязнения на состояние здоровья жителей населенных пунктов, расположенных вблизи бытовых хранилищ стойких органических загрязнителей. Методические рекомендации. Алматы «Қазақ университеті». 2020. С.96. ISBN 978-601-04-4798-1.

17. Капышева У.Н., Бахтиярова Ш.К., Жаксымов Б.И. Влияние многолетнего пестицидного загрязнения окружающей среды на здоровье человека. Международный журнал фундаментальных и прикладных исследований. 2019. №3. С. 55-60.

18. Клесарева Е.А., Афанасьева О.И., Тюрина А.В., Ежов М.В., Покровский С.Н. Факторы гуморального иммунитета и образование новых бляшек в ранее непораженных сегментах сонных артерий у больных с преждевременной манифестацией ИБС. Международная конференция «Спорные и нерешённые вопросы кардиологии». 2022. С. 9.

19. Ковальчук Л.С., Ковальчук П.Н. Оптимизация реабилитации пациентов при постковидном синдроме в результате включения озонотерапии. Международная конференция «Спорные и нерешённые вопросы кардиологии». 2022. С. 51-52

20. Лоторева Ю.А. Изучение клеточного иммунитета у лиц с инфекционным синдромом иммунной недостаточности, проживающих в экологически неблагоприятном регионе // Здоровье и болезнь. 2008. Т. 8. № 74. С. 66-69.

21. Макашев Е.К., Капышева У.Н., Бахтиярова Ш.К., Калекешов А.М., Жаксымов Б.И., Корганбаева А.А. Определение уровня соматического здоровья у населения Атырауской области. Известия НАН РК.

2015. №6 (312). С. 159-164.

22. Назар П., Шевченко Е., Осадчая О., Левон М. Иммунный статус спортсменов при физической нагрузке. Наука в Олимпийском спорте. Киев: Нац. ун-в. физ. восп. и спорта. 2014. №1. С. 37-41.

23. Сашенков С.Л., Журило О.В., Мельников И.Ю., Колупаев В.А., Комарова И.А. Особенности параметров иммунной системы в зависимости от вида спорта // Российский иммунологический журнал. Москва: Некоммерч. Партнерство «Росс.н.общ.иммунологов». 2017. Т. 11. №2 (20). С. 221-223.

24. Сидоренко Г.И., Румянцев Г.И., Новиков С.М. Актуальные проблемы изучения воздействия факторов окружающей среды на здоровье населения. Гигиена и санитария. 1998. № 4. С.3-9. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/aktualnye-problemy-izucheniya-vozdeystviya-faktorov-okruzhayushey-sredy-na-zdorovie-naseleniya>

25. Узбеков Д.Е., Кайрханова Ы.О., Хоши М.М., Чайжунусова Н.Ж., Шабдарбаева Д.М., Саякенов Н.Б., Албасова С.А., Толегенов М.М., Рахыпбеков Т.К. Влияние радиационного излучения на иммунную систему (обзор литературы). Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016. Т. 8. № 4. С. 538-541.

26. Хаитов Р.М., Игнатъева Г.Л., Сидорович И.Г. Иммунология. М.: Медицина. 2000. С. 432. URL: [https://cpkmed.ru/materials/EI\\_Biblio/AktualDoc/allergologij-a-i-immunologija/4.pdf](https://cpkmed.ru/materials/EI_Biblio/AktualDoc/allergologij-a-i-immunologija/4.pdf)

27. Шортанбаев А.А., Кожанова С.В., Битанова Э.Ж., Лоторева Ю.А. Роль экофакторов химической природы в формировании иммунодефицитных состояний // Здоровье и болезнь. 2009. Т. 4. № 80. С. 27-31.

28. Arando-Anzaldo A. Evidence for an altered kinetics of DNA excision-repair in cells infected by herpes simplex virus type 1. Acta virologica. 1992. № 36(5). P. 417-427.

29. Askari V.R., Yahyazadeh R., Rahimi V.B. Immunotherapy as an emerging and promising tool against viral infections. Viral Infections and Antiviral Therapies. 2023. № 26. P. 625-651. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-91814-5.00004-0>.

30. Auer J., Keller U., Schmidt M., Ott O., Fietkau R., Distel L.V. Individual radiosensitivity in a breast cancer collective is changed with the patients' age. Radiol Oncol. 2014. № 48(1). P. 80-86.

31. Bakhtmutsky M.V., Joiner M.C., Jones T.B., Tucker J.D. Differences in cytogenetic sensitivity to ionizing radiation in newborns and adults. Radiat Res. 2014. № 181(6). P. 605-16.

32. Bakhtiyarova Sh., Zhaksymov B., Kapysheva U., Cherednichenko O. Cytogenetic changes in schoolchildren residing in ecologically adverse regions of Kazakhstan. Periodico Tchê Quimica. 2020(17). Vol.35. P. 1137-1147. <https://journals.indexcopernicus.com/api/file/viewbyfileid/1023653.pdf>

33. Bakhtiyarova Sh.K., Kapysheva U.N., Zhaksymov B.I. Analysis of morbidity of adolescent population of priaralia. Of the national academy of sciences of the republic of Kazakhstan series of biological and medical. Almaty. 2018. Vol.5. № 329. P. 58 - 62.

34. Carrano P.S., Natarjan A.T. Considerations for population monitoring using cytogenetic techniques.

Mutation Research/Genetic Toxicology. 1988. № 204(3). P. 379-406. [https://doi.org/10.1016/0165-1218\(88\)90036-5](https://doi.org/10.1016/0165-1218(88)90036-5).

35. Cherednichenko O., Bakhtiyarova Sh., Zhaksymov B., Kapysheva U., Pilyugina A. Karyological abnormalities in the buccal epithelium of the oral cavity of humans after COVID-19. Periódico Tchê Quimica. 2022. № 19. P. 43-53. DOI:10.52571/PTQ.v19.n40.2022.05\_Чередниченко\_pgs\_43\_53.pdf.

36. Fortunato E.A., Dell'Aquila M.L., Deborah H. Specific chromosome 1 breaks induced by human cytomegalovirus. Spector PNAS. 2000. № 97(2). P. 853-858. <https://doi.org/10.1073/pnas.97.2.853>

37. George S., Viswanathan R., Sapkal G.N. Molecular aspects of the teratogenesis of rubella virus // Biological Research. 2019. № 52. P. 47. <https://doi.org/10.1186/s40659-019-0254-3>.

38. Ghazi Alsbeih, Rafa S. Al-Meer, Najla Al-Harbi, Sara Bin Judia, Muneera Al-Buhairi a, Nikki Q. Venturina, Belal Mofteh. Gender bias in individual radiosensitivity and the association with genetic polymorphic variations. Radiotherapy and Oncology. 2016. № 119( 2). P. 236-243.

39. Gershenson S.M. Viruses as environmental mutagenic factors. Mutation Research/Reviews in Genetic Toxicology. 1986. № 167(3). P. 203-213. [https://doi.org/10.1016/0165-1110\(86\)90030-8](https://doi.org/10.1016/0165-1110(86)90030-8).

40. Ilyinskikh N., Ilyinskikh I., Ilyinskikh E. Infectious mutagenesis: Cytogenetic effects in human and animal cells as well as immunoreactivity induced by viruses, bacteria, and helminthes. Paperback, Lap Lambert Academic Publishing. 2012. № 224.

41. Khan S.R., Van der Burgh A.C., Peeters R.P., Van Hagen P.M., Dalm V.A., Chaker L. Determinants of Serum Immunoglobulin Levels: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Immunol. 2021. № 12. P.664526. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.664526>

42. Leite S.T., Silva M.B., Pepato M.A., Souto F.J., Santos R.A., Bassi-Branco C.L. Increased frequency of micronuclei in the lymphocytes of patients chronically infected with hepatitis B or hepatitis C virus. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz. 2014. № 109. P. 15-20. <https://doi.org/10.1590/0074-0276140183>.

43. Listi F., Candore G., Modica M. A, Russo M., Di Lorenzo G., Esposito-Pellitteri M., et al. A study of serum immunoglobulin levels in elderly persons that provides new insights into B cell immunosenescence. Annals of the New York Academy of Sciences. 2006. № 1089. P. 487-95. <https://doi.org/10.1196/annals.1386.013>

44. Mezzani L., Robert Ch., Classe M., Da Costa B., Mondini M., Clémenson C., Alfaro A., Mordant P., Ammari S., Le Goffic R., Deutsch E. Low Doses of Radiation Increase the Immunosuppressive Profile of Lung Macrophages During Viral Infection and Pneumonia. International Journal of Radiation Oncology. Biology. Physics. 2021. № 110 (5). P. 1283-1294. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2021.03.022>

45. Minotti Ch., Tirelli F., Barbieri E., Giaquinto C., Donà D. How is immunosuppressive status affecting children and adults in SARS-CoV-2 infection? A systematic review. Journal of Infection. 2020. № 81(1). P. 61-66. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.026>.

46. Moorheard P.S., Nowell P.C., Mellman W.J. et al. Chromosome preparation of leucocytes cultured from

human peripheral blood. *Experimental Cell Research*. 1960. № 20(3). P.613-616. [https://doi.org/10.1016/0014-4827\(60\)90138-5](https://doi.org/10.1016/0014-4827(60)90138-5)

47. *Nicholos W.W., Levan A., Aula P., Norrby E.* Chromosome damage associated with the measles virus in vitro. *Hereditas*. 1965. № 54. P. 101-118. <https://doi.org/10.1111/j.1601-5223.1965.tb02008.x>

48. *Nurzhanova A., Kalugin S., Zhambakin K.* Obsolete pesticides and application of colonizing plant species for remediation of contaminated soil in Kazakhstan. *Environmental Science and Pollution Research*. 2013. Vol 20(4). P. 2054-2063.

49. *Obiandu C., Okerengwo A.A., Dapper D.V.* Levels of serum immunoglobulins in apparently healthy children and adults in Port Harcourt, Nigeria. *Niger J Physiol Sci*. 2013. №28(1). P.23-27. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23955402/>

50. *Rae D.T., Trobridge G.D.* Retroviral Genotoxicity. *Gene Therapy - Tools and Potential Applications*. 2013. DOI: 10.5772/52530.

51. *Shah S., Singaraju S., Bertin E. T., Singaraju M., Sharma A.* Quantification of micronuclei in exfoliated cells of human immunodeficiency virus AIDS-infected female patients. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2019. № 23(2). P. 301. [https://doi.org/10.4103/jomfp.JOMFP\\_251\\_17](https://doi.org/10.4103/jomfp.JOMFP_251_17).

52. *Tentsov Yu.Yu., Zuev V.A., Rzhainova A.A., Schevchenko A.M., Bukrinskaya A.G.* Influenza virus genetic sequences in the blood of children with congenital pathology of the CNS. *Arch Virol*. 1989. № 108. P. 301-306.

53. *de la Torre J.C., Oldstone M.B.* Selective disruption of growth hormone transcription machinery by viral infection. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. 1992. № 89(20). P. 9939-9943. <https://doi.org/10.1073/pnas.89.20.9939>

#### References:

1. *Baleva A.E., Sipyagina I.N., Yakovleva N.M., Karakhan N.I., Egorova Z.K., Zemlyanskaya L.S.* Immunologicheskie osobennosti narushenii u detei, prozhivayushchikh v regionakh s razlichnym urovnem radionukliidnogo zagryazneniya posle avarii na Chernobyl'skoi AES [Immunological features of disorders in children living in regions with different levels of radionuclide contamination after the accident at the Chernobyl nuclear power plant]. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii* [Russian bulletin of perinatology and pediatrics], 2015, 60(3), pp. 81-88. <https://www.ped-perinatology.ru/jour/article/view/211>

2. *Bakhtiyarova Sh.K., Zhaksymov B.I., Cherednichenko O.G., Kapysheva U.N.* Sostoyaniye somaticheskogo zdorov'ya starshikh klassov gorodskikh i sel'skikh shkol ekologicheskii neblagopriyatnykh regionov RK [The state of somatic health of senior classes in urban and rural schools in environmentally unfavorable regions of the Republic of Kazakhstan]. *Almaty «Kazak universiteti»* [Almaty "Kazakh University"], 2020, pp. 63. ISBN 978-601-04-5084-4.

3. *Berkinbaev G.D.* Monitoring stoykikh organicheskikh soyedineniy v okruzhayushchey srede v Kazakhstane [Monitoring of persistent organic compounds in the environment in Kazakhstan]. *Ekologiya i promyshlennost' Kazakhstana* [Ecology and industry of Kazakhstan], 2012, 4, pp. 36-41.

4. *Bigaliev A.B., Shalabaeva K.Z., Shimshikov B.E., Kobegenova S.S., Adilova L.M., Kozhakhmetova A.N., Sharakhmetov S., Burkhanova M.N.* Ekologo-geneticheskaya otsenka posledstviy vliyaniya radiatsii na zagryaznennykh territoriyakh [Ecological and genetic assessment of the consequences of radiation in contaminated areas]. *Vavilovskiy zhurnal genetiki i selektsii* [Vavilov Journal of Genetics and Breeding], 2020, 24(7), pp. 794-801. DOI 10.18699/VJ20.675

5. *Bulanov N.M., Bliuss O.B., Munblit D.B., Necliudov N.A., Butnaru D.V., Kodzoeva Kh.B., Nadinskaia M.Iu., Zaikin A.A.* Dizain nauchnykh issledovaniy v meditsine [Research design in medicine]. *Sechenovskiy vestnik* [Sechenov bulletin], 2021, 1, pp. 4-17. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2021.12.1.4-17>

6. *Byakhova M. M., Sycheva L. P., Zhurkov V. S., Gel'shtein V. S., Sukhareva I. V., Shishkina L. I., Mashinnoe E. A.* Kariologicheskie i immunologicheskie pokazateli u detei v usloviyakh razlichnogo zagryazneniya atmosfernogo vozdukh [Karyological and immunological parameters in children under conditions of various atmospheric air pollution]. *Gigiena i sanitariya* [Hygiene and sanitation], 2010, 3, pp. 9-11. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/kariologicheskie-i-immunologicheskie-pokazateli-u-detey-v-usloviyah-razlichnogo-zagryazneniya-atmosfernogo-vozduha>

7. *Vdovichenko G.D., Zhukov E.I., Kabirova V.A., et al.* Effektivnye dozy ioniziruyushchego izlucheniya naseleniya Almaty [Effective doses of ionizing radiation of the population of Almaty]. *Vestnik NAN RK* [Bulletin of the NAS of the RK], 2000, 5, pp. 17

8. *Gubitskaya E.G., Akhmatullina N.B., Vsevolodov E.B., Vishnevskaya S.S., Sharipov I.K., Cherednichenko O.G.* Chastota aberratsii khromosom u zhitel'ei raionov, prilegayushchikh k Semipalatinskomu ispytatel'nomu yadernomu poligonu [The frequency of chromosome aberrations in residents of areas adjacent to the Semipalatinsk nuclear test site]. *Genetika* [Genetics], 1999, 6, pp. 842-846.

9. *Dzhansugurova L.B., Mit' N.V., Zhubanova A.A., Nesterova S.G., Inelova E.Zh., Zhumabekov E.Zh., Shadenova E.A., et al.* Otsenka riska tekhnogennogo vliyaniya na naselenie kazakhstanskoi chasti Prikaspiya [Assessment of the risk of technogenic impact on the population of the Kazakh part of the Caspian Sea]. *Kazak universiteti* [Kazakh university], 2017, 184.

10. *Dzhansugurova L.B., Tashenova A.A., Zhapbasov R.Zh., Beketov K.N., et al.* Opredelenie genotoksicheskogo potentsiala prioritetnykh zagryaznitelei nazemnykh i vodnykh ekosistem Ile-Balkhashskogo regiona, izuchenie deistviya tekhnogennykh faktorov na geneticheskii status naseleniya i zhitovnykh [Determination of the genotoxic potential of priority pollutants of terrestrial and aquatic ecosystems in the Ile-Balkhash region, study of the effect of technogenic factors on the genetic status of the population and animals]. *Monografiya* [Monograph], 2012, 176p. <https://nabr.kz/bookView/view/?brld=1549687&simple=true&green=1#>

11. *Dzhansugurova L.B., Makashev E.K., Khusainova E.M., Kapysheva U.N., Bakhtiyarova Sh.K., Cherednichenko O.G., Kalekeshov A.M., Muratova F., Dzhantaeva K.B., Zhaksymov B.I., Korganbaeva A.A.,*

Amirgalieva A.S. Issledovaniye zdorov'ya naseleniya Mangystauskoy oblasti Kazakhstana i profilaktika vyyavlennykh narusheniy [Study of the health of the population of the Mangystau region of Kazakhstan and prevention of identified violations]. *Metodicheskiye rekomendatsii. Almaty* [Methodological recommendations. Almaty], 2017, pp. 38.

12. Zaitseva G.A., Ovsepyan V.A., Pan'kov V.N., Fetishcheva N.Yu. Immunologicheskie, biokhimicheskie i tsitogeneticheskie pokazateli u lits, podvergshih'sya vozdeystviyu malykh doz ioniziruyushchei radiatsii [Immunological, biochemical and cytogenetic parameters in individuals exposed to low doses of ionizing radiation]. *Sovremennyye problemy prirodopol'zovaniya, okhotovedeniya i zverovodstva* [Modern problems of nature management, hunting and fur farming], 2004, 1, pp. 17-19. <https://cyberleninka.ru/article/n/immunologicheskie-biohimicheskie-i-tsitogeneticheskie-pokazateli-u-lits-podvergshih'sya-vozdeystviyu-malykh-doz-ioniziruyushchey>

13. Zasorin B.V. Immunobiologicheskiy status naseleniya regiona Zapadnogo Kazakhstana [Immunobiological status of the population of the region of Western Kazakhstan]. *Meditsinskii zhurnal Zapadnogo Kazakhstana* [Medical journal of Western Kazakhstan], 2016, 3(51), pp. 15-17. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/immunobiologicheskiy-status-naseleniya-regiona-zapadnogo-kazahstana>

14. Il'inskikh N.N., Il'inskikh I.N., Bocharov E.F. Tsitogeneticheskiy gomeostaz i immunitet [Cytogenetic homeostasis and immunity]. *Nauchnoe izdanie Novosibirsk: Nauka* [Scientific edition Novosibirsk: Science], 1986, 256p.

15. Il'inskikh N.N., Il'inskikh E.N., Il'inskikh I.N., Yankovskaya A.E., Saushkin S.A. Gigienicheskaya otsenka sostoyaniya okruzhayushchei sredy v neftegazonosnom raione na osnove tsitogeneticheskogo i molekulyarnogeneticheskogo metodov [Hygienic assessment of the state of the environment in an oil and gas bearing area based on cytogenetic and molecular genetic methods]. *Gigiena i sanitariya* [Hygiene and sanitation], 2017, 96(2), pp.121-124. <https://cyberleninka.ru/article/n/gigienicheskaya-otsenka-sostoyaniya-okruzhayushchey-sredy-v-neftegazonosnom-rayone-na-osnove-tsitogeneticheskogo-i-molekulyarno>

16. Kapysheva U.N., Altynova N.K., Khusainova E.M., Dzhangalina E.D., Bakhtiyarova Sh.K., Zhunusova G.S., Amirgalieva A.S., Cherednichenko O.G., et al. Vliyaniye pestitsidnogo zagryazneniya na sostoyaniye zdorov'ya zhiteley naselennykh punktov, raspolozhennykh vblizi byvshikh khranilishch stoykikh organicheskikh zagryazniteley [The influence of pesticide pollution on the health of residents of settlements located near former storage facilities for persistent organic pollutants]. *Metodicheskiye rekomendatsii. Almaty «Kazakh universiteti»* [Methodological recommendations. Almaty "Kazakh University"], 2020, pp.96. ISBN 978-601-04-4798-1.

17. Kapysheva U.N., Bakhtiyarova Sh.K., Zhaksymov B.I. Vliyaniye mnogoletnego pestitsidnogo zagryazneniya okruzhayushchey sredy na zdorov'ye cheloveka [The influence of long-term pesticide pollution of the environment on human health]. *Mezhdunarodnyy zhurnal fundamental'nykh i prikladnykh issledovaniy* [International

Journal of Fundamental and Applied Research], 2019, №3, pp. 55-60.

18. Klesareva E.A., Afanasyeva O.I., Tyurina A.V., Ezhov M.V., Pokrovsky S.N. Faktory gumoral'nogo immuniteta i obrazovaniye novykh blyashek v raneye neporazhennykh segmentakh sonnykh arteriy u bol'nykh s prezhdvremennoy manifestatsiyey IBS [Factors of humoral immunity and the formation of new plaques in previously unaffected segments of the carotid arteries in patients with premature manifestation of ischemic heart disease]. *Mezhdunarodnaya konferentsiya «Spornyye i nereshonnyye voprosy kardiologii»* [International conference "controversial and unresolved issues in cardiology"], 2022. p. 9.

19. Kovalchuk L.S., Kovalchuk P.N. Optimizatsiya reabilitatsii patsiyentov pri postkovidnom sindrome v rezul'tate vklucheniya ozonoterapii [Optimization of rehabilitation of patients with post-Covid syndrome as a result of the inclusion of ozone therapy]. *Mezhdunarodnaya konferentsiya «Spornyye i nereshonnyye voprosy kardiologii»* [International conference "controversial and unresolved issues of cardiology"], 2022. pp. 51-52.

20. Lotoreva Yu.A. Izuchenie kletchnogo immuniteta u lits s infektsionnym sindromom immunnou nedostatochnosti, prozhivayushchikh v ekologicheski neblagopoluchnom regione [The study of cellular immunity in individuals with infectious immune deficiency syndrome living in an ecologically unfavorable region]. *Zdorov'e i bolezn'* [Health and disease], 2008, 8 (74), pp. 66-69.

21. Makashev E.K., Kapysheva U.N., Bakhtiyarova Sh.K., Kalekeshov A.M., Zhaksymov B.I., Korganbaeva A. Opredeleniye urovnya somaticheskogo zdorov'ya u naseleniya Atyrauskoy oblasti [Determination of the level of somatic health among the population of the Atyrau region]. *Izvestiya NAN RK* [Proceedings of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan], 2015, №6 (312), pp. 159-164

22. Nazar P., Shevchenko E., Osadchaya O., Levon M. Immunnyy status sportsmenov pri fizicheskoy nagruzke [Immune status of athletes during physical activity]. *Nauka v Olimpiyskom sporte. Kiyev:Nats.univ.fiz.vosp.i sporta* [Science in Olympic sports. Kyiv: National University of Physical Education and Sports], 2014, №1. pp. 37-41.

23. Sashenkov S.L., Zhurilo O.V., Melnikov I.Yu., Kolupaev V.A., Komarova I.A. Osobennosti parametrov immunnou sistemy v zavisimosti ot vida sporta [Features of the parameters of the immune system depending on the type of sport]. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal. Moskva: Nekommerch. Partnerstvo «Ross.n.obshch.immunologov»* [Russian Immunological Journal. Moscow: Nekommerch. Partnership "Russian Scientific General Immunologists"], 2017, vol. 11, №2 (20), pp. 221-223.

24. Sidorenko G I., Rumyantsev G.I., Novikov S.M. Aktual'nye problemy izucheniya vozdeystviya faktorov okruzhayushchei sredy na zdorov'ye naseleniya [Actual problems of studying the impact of environmental factors on public health]. *Gigiena i sanitariya* [Hygiene and sanitation], 1998, 4, pp. 3-9. <https://cyberleninka.ru/article/n/aktualnye-problemy-izucheniya-vozdeystviya-faktorov-okruzhayushchey-sredy-na-zdorovie-naseleniya>

25. Uzbekov D.E., Kairxanova Y.O., Khoshi M.M.,

Chaizhunusova N.Zh., Shabdarbaeva D.M., Sayakenov N.B., Arbasova S.A., Tolegenov M.M., Pakhyrbekov T.K. Vliyaniye radiatsionnogo izlucheniya na immunnuyu sistemu (obzor literatury) [Effect of Radiation on the Immune System (Literature Review)]. *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy* [International Journal of Applied and Basic Research], 2016, 8 (4), pp. 538-541.

26. Khaitov R.M., Ignat'eva G.L., Sidorovich I.G. Immunologiya [Immunology]. *Meditcina* [Medicine], 2000,

432. [https://cpkmed.ru/materials/El\\_Biblio/AktualDoc/allergologija-i-immunologija/4.pdf](https://cpkmed.ru/materials/El_Biblio/AktualDoc/allergologija-i-immunologija/4.pdf)

27. Shortanbaev A.A., Kozhanova S.V., Bitanova E.Zh., Lotoreva Yu.A. Rol' ekofaktorov khimicheskoi prirody v formirovaniy immunodefitsitnykh sostoyanii [The role of ecofactors of chemical nature in the formation of immunodeficiency states]. *Zdorov'e i bolezni* [Health and disease], 2009, 4(80), pp. 27-31.

#### Сведения об авторах:

**Чередниченко Оксана Геннадьевна** – канд. биол. наук по специальности генетика, РГП на пхв «Институт генетики и физиологии» Комитет науки Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан, г.Алматы, Казахстан. Почтовый адрес: Республика Казахстан, 050060 г. Алматы пр. аль-Фараби, 93. E-mail: cherogen70@mail.ru, Телефон: +77059541482

**Демченко Георгий Анатольевич** – доктор медицинских наук, РГП на ПХВ «Институт генетики и физиологии» КН МНВО РК, г. Алматы, Республика Казахстан. Почтовый адрес: Республика Казахстан, Почтовый адрес: Республика Казахстан, 050060, г. Алматы, пр. аль-Фараби,93. E-mail: georgiidemchenko@mail.ru, Телефон: +77772436041

**Капышева Уззира Наурызбаевна** - доктор биологических наук, профессор, РГП на пхв «Институт генетики и физиологии» Комитет науки Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан, г. Алматы, Республика Казахстан. Почтовый адрес: Республика Казахстан, 050060, г.Алматы, пр. аль-Фараби,93., E-mail: unzira@inbox.ru , Телефон: +77779600084

**Бахтиярова Шолпан Кадирбаевна** - кандидат биологических наук, РГП на пхв «Институт генетики и физиологии» Комитет науки Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан, 050060, г. Алматы, ул.аль-Фараби,93, Республика Казахстан. Почтовый адрес: Республика Казахстан, г.Алматы E-mail: bifara.66@mail.ru , Телефон: +77052756860

**Пилюгина Анастасия Леонидовна** – магистр естественных наук, РГП на пхв «Институт генетики и физиологии» Комитет науки Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан, г.Алматы, Казахстан. Почтовый адрес: Республика Казахстан, 050060 г. Алматы пр. аль-Фараби, 93. E-mail: labgenmon@mail.ru, Телефон: +77773868729

**Кожаниязова Улбосин Нурғалиевна** – PhD доктор по специальности «физиология», РГП на ПХВ «Институт генетики и физиологии» КН МНВО РК, г. Алматы, Республика Казахстан. Почтовый адрес: Республика Казахстан, 050000, г. Алматы, пр. аль-Фараби,93. E-mail: ulbossin\_88@mail.ru, Телефон: +77021053351

**Жақсымов Болатбек Исаұлы** - магистр естественных наук, РГП на пхв «Институт генетики и физиологии» Комитет науки Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан, г. Алматы, Республика Казахстан. Почтовый адрес: Республика Казахстан, 050060, г.Алматы, пр. аль-Фараби,93, E-mail: bolat\_kaz@inbox.ru, Телефон: +7 7025275405

**Койбасова Лаура Улановна** – кандидат биологических наук, РГП на ПХВ «Институт генетики и физиологии» КН МНВО РК, г. Алматы, Республика Казахстан. Почтовый адрес: Почтовый адрес: Республика Казахстан, 050000, г. Алматы, пр. аль-Фараби,93. E-mail: laura.koibasova74@mail.ru, Телефон: +77071121974

#### Контактная информация:

\***Чередниченко Оксана Геннадьевна** - Заведующая лабораторией Генетического мониторинга, Институт генетики и физиологии КН МНВО РК, г. Алматы, Республика Казахстан.

**Почтовый индекс:** Республика Казахстан, 050000, г. Алматы, пр. аль-Фараби, д. 93.

**E-mail:** cherogen70@mail.ru

**Телефон:** 8-705-954-14-82

Получена: 29 Марта 2024 / Принята: 01 Июня 2024 / Опубликовано online: 30 Июня 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.3.006

УДК 611.018.4-053.8-055.1(574.41)

## ЭРОЗИВНЫЙ ЭЗОФАГИТ У ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА (ПЯТИЛЕТНИЙ ПЕРИОД НАБЛЮДЕНИЯ)

**Дмитрий Ю. Латышев<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-0014-2581>

**Юрий Ф. Лобанов<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-6284-1604>

**Николай А. Дорохов<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-3823-6276>

**Ирина Ю. Болденкова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-9775-2636>

**Гульнара Б. Тайорозова<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-8450-9204>

**Алия Р. Алимбаева<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-5082-4636>

**Назым М. Аильбаева<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-1700-9696>

**Айжан Ж. Абылгазинова<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-1894-0709>

**Данара М. Иманмадиева<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-7772-9727>

**Динара О. Ахметжанова<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-0000-2535>

**Ернар Е. Даирбеков<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-5522-7312>

**Арайлым А. Капанова<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-5660-1460>

<sup>1</sup> Алтайский Государственный медицинский университет,  
г. Барнаул, Российская Федерация;

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

### Резюме

**Введение.** Распространенность ГЭРБ может варьировать от 8,8 до 33,1%, а заболеваемость имеет неуклонную тенденцию к росту во всех регионах мира. Так в недавних эпидемиологических исследованиях обнаружен рост распространенности ГЭРБ в Западной Европе и Северной Америке на 4% в год. В Азии за период 1989/1990 -1999/2000 годах частота эрозивного эзофагита увеличилась с 2,0% до 8,4%. Значительно меньше данных получено о распространенности ГЭРБ в детском возрасте. По некоторым данным, частота выявления рефлюкс-эзофагита у детей с заболеваниями пищеварительной системы может составлять от 8,7% до 17%. В одном из исследований показан рост эрозивно-язвенных форм в структуре эзофагита у детей за 5 лет - с 12,5% в 2005 году до 30,5% в 2010 году.

**Цель.** Определить динамику распространенности рефлюкс-эзофагита у детей школьного возраста с симптомами диспепсии за пятилетний период наблюдения.

**Материалы и методы.** В ретроспективное исследование включено 2935 детей. Исследование проведено по результатам работы городского эндоскопического кабинета г. Барнаула за 2018- 2022 годы. *Критерии включения:* Возраст с 7 до 18 лет; Первичное проведение фиброгастроуденоскопии; Наличие диспепсических жалоб; Информированное согласие на проведение эндоскопического исследования. Учитывалось наличие эндоскопических признаков катарального и эрозивного эзофагита. В случае наличия эрозивного эзофагита определялась стадия заболевания по Лос-Анжелесской классификации. Анализировали такие показатели, как доля больных с признаками заболевания в году, ежегодный абсолютный прирост/убыль, ежегодные темпы прироста/убыли

**Результаты.** Доля больных с эндоскопическими признаками эзофагита в период с 2018 по 2022 год снизилась с 68,8% до 50,9%. При этом, доля больных с эрозивным эзофагитом на протяжении пяти лет практически не менялась, составляя от 26, 8% до 30,5% в разные годы. В структуре эрозивного эзофагита отмечается рост доли больных с более легкой формой эрозивного эзофагита (стадия А) с 58,7% до 79,1% и снижение больных с более тяжелыми (стадиями В и С) с 59,9% до 20,9%

**Выводы:** Среди больных с симптомами диспепсии доля больных с эрозивным эзофагитом при пятилетнем наблюдения не менялась. Отмечаются изменения в структуре эрозивного эзофагита с ростом доли больных с эзофагит стадии от А и снижение доли больных с эзофагитом стадии В и С.

**Ключевые слова:** гастроэзофагельная рефлюксная болезнь, дети, эрозивный эзофагит, распространенность.

## Abstract

**EROSIVE ESOPHAGITIS IN SCHOOL-AGE CHILDREN  
(FIVE-YEAR OBSERVATION PERIOD)****Dmitrii Yu. Latyshev**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0014-2581>**Yurii F. Lobanov**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6284-1604>**Nikolai A. Dorokhov**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3823-6276>**Irina Yu. Boldenkova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9775-2636>**Gulnara B. Taiorazova**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8450-9204>**Aliya R. Alimbayeva**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5082-4636>**Nazym M. Ailbayeva**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1700-9696>**Aizhan Zh. Abylgazinoва**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1894-0709>**Danara M. Imanmadiyeva**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-7772-9727>**Dinara O. Ahmetzhanova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0000-2535>**Yernar Ye. Dairbekov**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5522-7312>**Arailym A. Kapanova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5660-1460><sup>1</sup> Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation;<sup>2</sup> Semey Medical University, Semey, Republic of Kazakhstan.

**Introduction** The prevalence of GERD can vary from 8.8 to 33.1%, and the incidence has been steadily increasing in all regions of the world. Thus, recent epidemiological studies have found an increase in the prevalence of GERD in Western Europe and North America by 4% per year. In Asia, during the period 1989/1990 -1999/2000, the incidence of erosive esophagitis increased from 2.0% to 8.4%. Significantly less data has been obtained on the prevalence of GERD in childhood. According to some data, the frequency of detection of reflux esophagitis in children with diseases of the digestive system can range from 8.7% to 17%. One study showed an increase in erosive-ulcerative forms in the structure of esophagitis in children over 5 years - from 12.5% in 2005 to 30.5% in 2010.

**Objective.** To determine the dynamics of the prevalence of reflux esophagitis in school-age children with symptoms of dyspepsia over a five-year observation period.

**Materials and methods.** The retrospective study included 2935 children. The study was conducted based on the results of the work of the city endoscopy room in Barnaul for 2018-2022. Inclusion criteria: Age from 7 to 18 years; Primary fibrogastroduodenoscopy; Presence of dyspeptic complaints; Informed consent to conduct an endoscopic examination. The presence of endoscopic signs of catarrhal and erosive esophagitis was taken into account. In the case of the presence of erosive esophagitis, the stage of the disease was determined according to the Los Angeles classification. Indicators such as the proportion of patients with signs of the disease per year, annual absolute increase/decrease, and annual growth/decrease rates were analyzed.

**Results.** The proportion of patients with endoscopic signs of esophagitis in the period from 2018 to 2022 decreased from 68.8% to 50.9%. At the same time, the proportion of patients with erosive esophagitis remained virtually unchanged over five years, ranging from 26.8% to 30.5% in different years. In the structure of erosive esophagitis, there is an increase in the proportion of patients with a milder form of erosive esophagitis (stage A) from 58.7% to 79.1% and a decrease in patients with more severe forms (stages B and C) from 59.9% to 20.9%.

**Conclusions.** Among patients with symptoms of dyspepsia, the proportion of patients with erosive esophagitis did not change during a five-year follow-up. Changes in the structure of erosive esophagitis were noted with an increase in the proportion of patients with esophagitis stage A and a decrease in the proportion of patients with esophagitis stages B and C.

**Key words:** gastroesophageal reflux disease, children, erosive esophagitis, prevalence.

## Түйіндеме

**МЕКТЕП ЖАСЫНДАҒЫ БАЛАЛАРДАҒЫ ЭРОЗИЯЛЫҚ ЭЗОФАГИТ  
(БЕС ЖЫЛДЫҚ БАҚЫЛАУ)****Дмитрий Ю. Латышев**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0014-2581>**Юрий Ф. Лобанов**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6284-1604>**Николай А. Дорохов**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3823-6276>**Ирина Ю. Болденкова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9775-2636>**Гульнара Б. Тайоразова**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8450-9204>



**Алия Р. Алимбаева<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-5082-4636>

**Назым М. Аильбаева<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-1700-9696>

**Айжан Ж. Абылгазинова<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-1894-0709>

**Данара М. Иманмадиева<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-7772-9727>

**Динара О. Ахметжанова<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-0000-2535>

**Ернар Е. Даирбеков<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-5522-7312>

**Арайлым А. Капанова<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-5660-1460>

<sup>1</sup> Алтай мемлекеттік медицина университеті, Барнаул қ., Ресей Федерациясы;

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

**Кіріспе.** ГЭРА таралуы 8,8-ден 33,1% - ға дейін өзгеруі мүмкін, ал сырқаттанушылық әлемнің барлық аймақтарында тұрақты өсу үрдісіне ие. Сонымен, соңғы эпидемиологиялық зерттеулерде Батыс Еуропа мен Солтүстік Америкада Герд таралуының жылына 4% - ға өсуі анықталды. Азияда 1989/1990 -1999/2000 жылдар кезеңінде эрозиялық эзофагиттің жиілігі 2,0% - дан 8,4% - ға дейін өсті. Балалық шақта Герд таралуы туралы айтарлықтай аз деректер алынды. Кейбір мәліметтерге сәйкес, ас қорыту жүйесі аурулары бар балаларда рефлюкс эзофагит анықтау жиілігі 8,7%-дан 17% - ға дейін болуы мүмкін. Зерттеулердің бірінде 5 жыл ішінде балалардағы эзофагит құрылымындағы эрозиялық ойық жара формаларының өсуі көрсетілген-2005 жылы 12,5% - дан 2010 жылы 30,5% - ға дейін.

**Мақсат.** Бес жылдық бақылау кезеңінде диспепсия белгілері бар мектеп жасындағы балаларда рефлюкс-эзофагиттің таралу динамикасын анықтаңыз.

**Материалдар мен әдістер.** Ретроспективті зерттеуге 2935 бала қатысты. Зерттеу Барнаул қалалық эндоскопиялық кабинетінің 2018 - 2022 жылдардағы жұмыс нәтижелері бойынша жүргізілді. Қосу критерийлері: 7 жастан 18 жасқа дейін; Фиброгастроуденоскопияны бастапқы жүргізу; Диспепсиялық шағымдардың болуы; Эндоскопиялық зерттеу жүргізуге ақпараттандырылған келісім. Катаральды және эрозиялық эзофагиттің эндоскопиялық белгілерінің болуы ескерілді. Эрозиялық эзофагит болған жағдайда Лос-Анджелес классификациясы бойынша аурудың сатысы анықталды. Жыл сайынғы ауру белгілері бар науқастардың үлесі, жыл сайынғы абсолютті өсім/кему, жыл сайынғы өсу/кему қарқыны сияқты көрсеткіштер талданды.

**Нәтижелер.** Эзофагиттің эндоскопиялық белгілері бар науқастардың үлесі 2018-2022 жылдар аралығында 68,8% - дан 50,9% - ға дейін төмендеді. Сонымен қатар, эрозиялық эзофагитпен ауыратын науқастардың үлесі бес жыл ішінде іс жүзінде өзгерген жоқ, әр жылдары 26,8% - дан 30,5% - ға дейін. Эрозиялық эзофагит құрылымында эрозиялық эзофагиттің жеңіл түрімен ауыратын науқастар үлесінің өсуі (а сатысы) 58,7% - дан 79,1% - ға дейін және неғұрлым ауыр (В және С сатылары) науқастардың 59,9% - дан 20,9-ға дейін төмендеуі байқалады%.

**Қорытынды:** диспепсия белгілері бар науқастар арасында эрозиялық эзофагитпен ауыратын науқастардың үлесі бес жылдық бақылауда өзгерген жоқ, эрозиялық эзофагит құрылымында а сатысы эзофагитпен ауыратын науқастардың үлесінің өсуімен және В және С сатысы эзофагитпен ауыратын науқастардың үлесінің төмендеуі байқалады.

**Түйінді сөздер:** гастроэзофагельді рефлюкс ауруы, балалар, эрозиялық эзофагит, таралуы.

#### **Для цитирования / For citation / Дәйексөз үшін:**

Латышев Д.Ю., Лобанов Ю.Ф., Дорохов Н.А., Болденкова И.Ю., Тайоразова Г.Б., Алимбаева А.Р., Аильбаева Н.М., Абылгазинова А.Ж., Иманмадиева Д.М., Ахметжанова Д.О., Даирбеков Е.Е., Капанова А.А. Эрозивный эзофагит у детей школьного возраста (пятилетний период наблюдения) // Наука и Здравоохранение. 2024. Т.26 (3). С. 54-62. doi 10.34689/SH.2024.26.3.006

Latyshev D.Yu., Lobanov Yu.F., Dorokhov N.A., Boldenkova I.Yu., Taiorazova G.B., Alimbayeva A.R., Ailbayeva N.M., Abylgazinova A.Zh., Imanmadiyeva D.M., Ahmetzhanova D.O., Dairbekov Ye.Ye., Kapanova A.A. Erosive esophagitis in school-age children (five-year observation period) // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2024. Vol. 26(3), pp. 54-62. doi 10.34689/SH.2024.26.3.006

Латышев Д.Ю., Лобанов Ю.Ф., Дорохов Н.А., Болденкова И.Ю., Тайоразова Г.Б., Алимбаева А.Р., Аильбаева Н.М., Абылгазинова А.Ж., Иманмадиева Д.М., Ахметжанова Д.О., Даирбеков Е.Е., Капанова А.А. Мектеп жасындағы балалардағы эрозиялық эзофагит (бес жылдық бақылау) // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2024. Т.26 (3). Б. 54-62. doi 10.34689/SH.2024.26.3.006

#### **Введение**

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – распространенное заболевание, при котором заброс содержимого желудка в пищевод приводит к появлению симптомов и/или осложнений [30]. Согласно последнему метаанализу, опубликованному в 2018 году,

общемировая распространенность ГЭРБ составляет 13,3 % [25]. Данных о распространенности ГЭРБ у детей и подростков значительно меньше, по данным Okimoto E. и соавт. распространенность ГЭРБ у лиц до 20 лет составляет 4,4%, что составляет примерно треть от показателя у взрослых (11,6%) [33]. Artanti D. и соавт.

сообщают о частоте ГЭРБ у подростков 12-18 лет от 10,9% до 32,9% [21]. В целом, распространенность ГЭРБ может варьировать от 8,8 до 33,1%, а заболеваемость имеет неуклонную тенденцию к росту во всех регионах мира [8,23]. Так в недавних крупных эпидемиологических исследованиях обнаружен рост распространенности ГЭРБ в Западной Европе и Северной Америке на 4% в год. В Азии за период 1989/1990 - 1999/2000 годов частота эрозивного эзофагита увеличилась с 2,0% до 8,4%. При этом, несмотря на более широкое использование антисекреторных препаратов и антирефлюксных операций годовая смертность при ГЭРБ повысилась с 0,18/100000 в 1987 году до 0,46/100000 в 2000 году [14]. Последний метаанализ показал, что распространенность ГЭРБ в Северной Америке была значительно выше в исследованиях, проведенных после 1995 года, чем в исследованиях, проведенных до 1995 года, аналогичным образом, в шести исследованиях, проведенных в Восточной Азии, распространенность ГЭРБ была значительно выше в исследованиях, проведенных в период с 2000 по 2004 год и в период с 2005 по 2009, чем с 1995 по 1999 год. Такая же тенденция отмечалась при анализе восьми исследований, проведенных в Европе [24]. *Lu T.L. и соавт.* в работе 2022 года показали, что распространенность ГЭРБ в Китае также растет, от 6,0% в начале XXI века до 10,6% на момент изучения [31]. *Chen M.J. и соавт.* сообщили, что в период 2000-2007 гг. показания к эндоскопии, вызванной ГЭРБ, со временем увеличились [22]. Большинство исследований динамики распространенности ГЭРБ проводились с применением опросников, основными критериями ГЭРБ в этом случае служили, как правило, наличие регулярной изжоги и/или регургитации. Оценка динамики распространенности эрозивного эзофагита и других форм осложненной рефлюксной болезни затруднена из-за необходимости проведения эндоскопических исследований и преимущественно возможна в группах у пациентов с гастроэнтерологическими симптомами. Косвенным признаком роста распространенности осложненных форм ГЭРБ заметный рост заболеваемости пищевода Барретта и аденокарциномы пищевода. Так, в Нидерландах за период 1996-2003 г.г зарегистрировали двукратное увеличение частоты пищевода Барретта и трехкратное – аденокарциномы пищевода. [14]. Еще меньше данных получено о динамике распространенности ГЭРБ у детей. По некоторым данным, частота выявления рефлюкс-эзофагита у детей с заболеваниями пищеварительной системы может составлять от 8,7% до 17% [1]. В работе *Загорского С.Э.* показано, что у детей с симптомами диспепсии при проведении эндоскопии визуальные признаки эзофагита наблюдаются у 18,8% детей и подростков, из них у 30,5% имеются эрозивные поражения. По данным этого же автора, при практически равной частоте эндоскопических признаков рефлюкс-эзофагита, удельный вес эрозивно-язвенных поражений в его структуре значительно вырос за 5 лет - с 12,5% в 2005 г. до 30,5% в 2010 г [7].

**Цель исследования.** Определить динамику распространенности рефлюкс-эзофагита у детей школьного возраста с симптомами диспепсии за пятилетний период наблюдения

#### **Материалы и методы**

В ретроспективное исследование включено 2935 детей. Исследование проведено на основании стандартизованных протоколов эндоскопического исследования по результатам работы городского эндоскопического кабинета г. Барнаула за 2018-2022 годы. Все эндоскопические исследования проводились одним врачом-эндоскопистом высшей квалификационной категории.

#### *Критерии включения:*

1. Возраст с 7 до 18 лет;
2. Первичное проведение фиброгастродуоденоскопии;
3. Наличие диспепсических жалоб;
4. Информированное согласие на проведение эндоскопического исследования.

Данным критериям в 2018 году соответствовало 820 детей, в 2019 – 701 детей в 2020 - 493 детей, в 2021 – 477 детей и в 2022 - 444 ребенка. Учитывалось наличие признаков катарального и эрозивного эзофагита. В случае наличия эрозивного эзофагита определялась стадия заболевания по Лос-Анжелесской классификации. При оценке результатов, анализировали такие показатели, как доля больных с признаками заболевания, абсолютный прирост/убыль, темпы прироста/убыли. Для более точной оценки применяли метод укрупнения интервала и скользящей средней. Полученные данные обработаны статистически с использованием пакета прикладных программ «Statistica v.6.1» («StatSoft Inc.»). Анализ значимости различий качественных признаков проведен с помощью критерия  $\chi^2$ . Различия при  $p < 0,05$  расценивали как значимые.

#### **Результаты**

Доля больных с эзофагитом (с учетом случаев эрозивного и катарального эзофагита) в начале наблюдения в 2018 году составила 564 /820 (68,8%), в 2019 и 2020 годах, значительной динамики не отмечалось: в 2020 году доля больных с эзофагитом составила 498/701 (69,4%), абсолютный прирост 2,2%, а в 2020 году – 342/493 (69,4%), абсолютная убыль 1,6%, в 2021 году отмечалась наибольшая абсолютная убыль 17,8%, доля больных составила в 2021 году 246/477 (51,6%), а в 2022 году – 226/444 (50,9%), незначительная абсолютная убыль 0,7%. В целом, на протяжении 5 лет отмечается снижение доли больных с эзофагитом с 68,8% до 50,9% ( $\chi^2 = 38.528$ ,  $p < 0,01$ ). Результаты представлены в Таблице 1.

Доля больных с эрозивным эзофагитом (с учетом эпителизированных и неэпителизированных эрозий) в 2018 году составила 250/820 (3,5%) с 2019 по 2021 годы отмечалась уменьшение доли больных с эрозиями пищевода, абсолютная убыль составляла от 2,9% до 0,1%, регистрировались темпы снижения в разные годы от 9,5% до 0,4%, в 2022 году отмечался небольшой абсолютный прирост в 3,0%, с темпом прироста в 11,2%. (Таблица 2)

Таблица 1.

**Эзофагит: динамика по годам 2018-2022 гг.**

(Table 1. Esophagitis: dynamics by years 2018-2022).

Годы	Эзофагит	Абсолютный прирост/ (убыль)	Показатель наглядности, %	Показатель роста (снижения) %	Темп роста (снижения), %	Значение 1% прироста	Метод укрупнения интервала	Метод скользящей средней
2018	68.8	-	100.0	-	-	-	69.9	69.6
2019	71.0	2.2	103.2	103.2	3.2	0.7		69.7
2020	69.4	-1.6	100.9	97.7	-2.3	0.7	60.5	64.0
2021	51.6	-17.8	75.0	74.4	-25.6	0.7		57.3
2022	50.9	-0.7	74.0	98.6	-1.4	0.5	50.9	47.1

Таблица 2.

**Эрозивный эзофагит: динамика по годам 2018-2022 гг.**

(Table 2. Erosive esophagitis: dynamics by years 2018-2022).

Год	Эрозивный эзофагит	Абсолютный прирост/ (убыль)	Показатель наглядности, %	Показатель роста (снижения), %	Темп роста (снижения), %	Значение 1% прироста	Метод укрупнения интервала	Метод скользящей средней
2018	30.5	-	100.0	-	-	-	29.1	30.0
2019	27.6	-2.9	90.5	90.5	-9.5	0.3		28.3
2020	26.9	-0.7	88.2	97.5	-2.5	0.3	26.9	27.1
2021	26.8	-0.1	87.9	99.6	-0.4	0.3		27.8
2022	29.8	3.0	97.7	111.2	11.2	0.3	29.8	29.1

В 2018 году среди больных с неэпителизированными эрозиями, стадия А по Лос-Анжелесской классификации составила 31/53 (58,5%) в 2019 году зафиксирована абсолютная убыль 8,5%, но в последующие годы отмечался абсолютный прирост доли больных с эрозивным эзофагитом

стадии А от 1, 1% до 22,1%, темпы прироста в разные годы составили от 1,4%. до 44,2%. С 2018 года доля больных с эрозивным эзофагитом стадии А среди с 2018 по 2022 годы возросла с 31/53 (58,0%) до 34/43 (79,1%) ( $\chi^2 = 4.598$ ,  $p = 0,030$ ). Результаты в Таблице 3.

Таблица 3.

**Эрозивный эзофагит стадия А по Лос-Анжелесской классификации: динамика по годам 2018-2022 гг.**

(Table 3. Erosive esophagitis stage A according to the Los Angeles classification: dynamics by years 2018-2022).

Год	Стадия А	Абсолютный прирост / (убыль)	Показатель наглядности, %	Показатель роста (снижения), %	Темп роста (снижения), %	Значение 1% прироста	Метод укрупнения интервала	Метод скользящей средней
2018	58.5	-	100.0	-	-	-	54.3	51.7
2019	50	-8.5	85.5	85.5	-14.5	0.6		60.2
2020	72.1	22.1	123.2	144.2	44.2	0.5	75.0	66.7
2021	78	5.9	133.3	108.2	8.2	0.7		76.4
2022	79.1	1.1	135.2	101.4	1.4	0.8	79.1	80.2

Максимальная доля больных с эрозивным эзофагитом стадии В и С отмечалась в начале наблюдения в 2018 году - 22/53 (59,6%). В последующие годы отмечался абсолютная убыль от 8,3% до 19,7% в

отдельные года, максимальный темп снижения отмечен в 2020 году - 41,4%. В целом доля больных с эрозивным эзофагитом стадия В и С снизилась от 22/53 (59,5%) до 9/43 (20,9%) ( $\chi^2 = 4.598$ ,  $p = 0,033$ ). (Таблица 4).

Таблица 4.

**Эрозивный эзофагит стадия В и С по Лос-Анжелесской классификации: динамика по годам 2018-2022 гг.**

(Table 4. Erosive esophagitis Visa stage according to the Los Angeles classification: dynamics by years 2018-2022.).

Год	Стадия В+С	Абсолютный прирост / (убыль)	Показатель наглядности, %	Показатель роста (снижения), %	Темп роста (снижения), %	Значение 1% прироста	Метод укрупнения интервала	Метод скользящей средней
2018	59.5	-	100.0	-	-	-	53.5	61.2
2019	47.6	-11.9	80.0	80.0	-20.0	0.6		45.0
2020	27.9	-19.7	46.9	58.6	-41.4	0.5	23.8	31.7
2021	19.6	-8.3	32.9	70.3	-29.7	0.3		22.8
2022	20.9	1.3	35.1	106.6	6.6	0.2	20.9	18.8

**Обсуждение результатов**

Современная социально-демографическая ситуация требует комплексного анализа причин неблагоприятных тенденций в состоянии здоровья детей. Исследования

должны быть направлены не столько на изучение детской заболеваемости, сколько на выявление факторов риска и ранних неблагоприятных преморбидных изменений, что позволит принять меры, в полной мере отвечающие

принципам профилактической медицины, сохранить и укрепить здоровье подрастающего поколения [15]. Наряду с решением проблемы улучшения показателей здоровья и снижения заболеваемости на популяционном уровне, целесообразнее говорить о резервах здоровья на индивидуальном уровне, с определенным прогнозируемым периодом развития. В связи с этим разработаны новые подходы, основанные на комплексном и интегрированном рассмотрении феномена «конституции» человека. Концепция типологии конституции основана на том, что многие характеристики организма тесно связаны друг с другом [12,13].

На современном этапе патология желудочно-кишечного тракта занимает основное место в структуре заболеваний педиатрической популяции [15]. Большинство авторов подчеркивают приоритет генетической отягощенности в развитии заболеваний желудочно-кишечного тракта и отмечают, что образ жизни и сложившиеся стереотипы пищевого поведения являются основными факторами, определяющими быстрое распространение заболеваний желудочно-кишечного тракта у детей и подростков [9,11,28].

Гастро-эзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ)- одно из самых распространенных заболеваний пищеварительной системы, которым страдает 30% взрослого населения развитых стран [10,26].

Несмотря на высокую частоту встречаемости в гастроэнтерологии и известную тенденцию к «омоложению» ГЭРБ, распространенность этого заболевания у детей изучалась редко. В Международном консенсусе по педиатрической ГЭРБ (2009) было отмечено еще одно положение о том, что популяционные исследования симптомов рефлюкса у детей недостаточны и являются приоритетными для будущих исследований [36].

В разных странах было проведено множество исследований по изучению распространенности ГЭРБ у детей, данные которых противоречивы из-за различий в методах и определениях [27,32,34,29].

По данным исследований, проведенных в нашей стране, распространенность ГЭРБ у детей варьировала в пределах 8,7-49% [18,4,5]. В США эрозивный эзофагит был выявлен у 12,4% детей, прошедших эндоскопию [35].

По данным крупных российских детских гастроинтестинальных клиник, частота рефлюкс-эзофагита у детей с заболеваниями органов пищеварения составляет 1,9-23% [2,16] и у 15-95% детей с другими кислото-зависимыми заболеваниями [3,6]. В спектре хронических воспалительных заболеваний пищеварительной системы изолированный эзофагит составляет 1,5%; чаще воспаление пищевода ассоциируется с заболеваниями других органов: при гастрите сочетанные заболевания пищевода встречаются у 15% детей и у 38,1% детей с гастродуоденитом [19,20]. При исследовании детей и подростков с заболеваниями желудочно-кишечного тракта эндоскопически положительная ГЭРБ была выявлена у трети пациентов, причем катаральная – в 24,8% случаев, а эрозивно-язвенный рефлюкс-эзофагит - в 5,6% случаев [17].

Оценка динамики распространенности эрозивного эзофагита во взрослой и особенно детской популяциях

затруднена, поскольку требует проведения эндоскопических исследований, оценка возможна в отдельных группах пациентов с гастроэнтерологическими симптомами. В целом большинство исследований сообщают о динамическом росте распространенности ГЭРБ в том числе осложненных форм, в том числе и у детей. Так в работе Загорского С.Э. [7] сообщено о росте детей с эрозивным эзофагитом с 12,5% в 2005 г. до 30,5% в 2010 г. В нашей работе проведена оценка динамики распространенности эзофагита среди впервые обследованных детей с симптомами диспепсии за пятилетний период наблюдения. Установлено, что доля больных с эндоскопическими признаками эзофагита (катарального и эрозивного) в период с 2018 по 2022 год снизилась с 68,8% до 50,9%. При этом, в отличие от данных Загорского С.Э. [7] доля больных с эрозивным эзофагитом на протяжении пяти лет практически не менялась, составляя от 26,8% до 30,5% в разные годы. В структуре эрозивного эзофагита произошли некоторые изменения: отмечается рост доли больных с более легкой формой эрозивного эзофагита (стадия А) с 58,7% до 79,1% и снижение больных с более тяжелыми (стадиями В и С) с 59,9 % до 20,9%. Для уточнения полученных данных требуются дальнейшие наблюдения.

**Заключение.** Среди больных с симптомами диспепсии доля больных с эрозивным эзофагитом при пятилетнем наблюдении не менялась, составляя от 26,8% до 30,5%. Отмечаются изменения в структуре эрозивного эзофагита с ростом доли больных с эзофагитом стадии от А от 58,1% до 79,1% и снижение доли больных с эзофагитом стадии В и С с 59,5% до 20,9%.

**Вклад авторов:** Тайорозова Г.Б., Аильбаева Н.М., Латышев Д.Ю., Болденкова И.Ю., Абылгазинова А.Ж., Иманмадиева Д.М., Ахметжанова Д.О., Даирбеков Е.Е., Капанова А.А. - поиск литературы, написание драфт версии, описательная часть, набор данных, переписка с редакцией журнала. Алимбаева А.Р., Лобанов Ю.Ф., Дорохов Н.А. - научное руководство, внесение замечаний в драфт версию, утверждение итоговой версии.

**Финансирование:** Сторонними организациями финансирования не осуществлялось.

**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.

#### **Литература:**

1. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Бельмер С.В. и др. Клинические рекомендации «Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей». Профессиональная ассоциация «Союз педиатров России», 2016. – 37 с.

2. Баланова, О.П., Чибыева Л.Г., Васильев Н.Н. Характеристика гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в различных этнических группах, проживающих в условиях Севера. Международный полярный год: достижения и перспективы развития циркумполярной медицины: Матер. Всерос. конф. с международ. участ. - Архангельск, 2009.-С. 407-412.

3. Бельмер С.В. Гастроэнтерология детская и взрослая: точка зрения педиатра. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2011. Т.56, №4. С. 6 - 9.
4. Войтенкова О.В. Питание детей и развитие желудочно-кишечной патологии. Актуальные проблемы подростковой и школьной медицины: Сб. науч. статей. - Хабаровск: Изд-во ДВГМУ, 2011. С.21-22.
5. Гнусаев С.Ф., Иванова И.И., Апенченко Ю.С. Диагностика гастроэзофагеального рефлюкса при заболеваниях верхних отделов пищеварительного тракта у детей (пособие для врачей). - М., 2003.- 40 с.
6. Гриневич В.Б., Саблин О.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и ее внепищеводные проявления: современные представления о диагностике и лечении - СПб.: Береста, 2004. - 172 с.
7. Загорский С.Э., Коржик А.В., Фурса Т.Ю., Печковская Е.В. Эпидемиологические аспекты гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в детском возрасте в условиях крупного промышленного города. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, 2013, №5, С.17-22.
8. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Лапина Т.Л., Сторонова О.А., Зайратьянц О.В. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020. 30(4): 70–97. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97>
9. Кузнецов, В. Д., Кузнецова Л. М., Зубцов Ю. Н. Предпочтения в выборе продуктов питания у современных школьников. Актуальные проблемы педиатрии: Сб. матер. XV Конгр. педиатров России с междунар. участ. - М., 2011.- 467.
10. Лабезник Л.Б., Машарова А.А., Бородин Д.С. и др. Результаты многоцентрового исследования «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России» (МЭГРЕ). Тер. Архив. 2011. №1. С.45-50.
11. Мамчиц Л.П., Карташева Н.В., Дорофеева С.М. Питание как важнейший фактор, определяющий состояние здоровья подростков. Актуальные проблемы педиатрии: Сб. матер. XV Конгр. педиатров России с междунар. участ. - М., 2011.- 549 с.
12. Николаев В.Г. Актуальные вопросы биомедицинской и клинической антропологии: Мат-лы междунар. науч. конф. Томск - Красноярск: Изд-во КГУ, 1996. - 103 с.
13. Николаев В.Г., Гребенникова В.В., Ефремова В.П. Онтогенетическая динамика индивидуально-типологических особенностей организма человека - Красноярск, 2001. - 172 с.
14. Онучина Е.В., Козлов Н.М., Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у лиц пожилого возраста: учебное пособие. ГБОУ ВПО, 2020г.С.17-22.
15. Островская В., Бельская А. Диагностика заболеваний органов пищеварения при диспансеризации детей школьного возраста. Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей: Матер. Юбилейн. XV Междунар. Конгр. детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. - М., 2008. - С. 15.
16. Приворотский В.Ф., Лупнова Н.Е. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей (проект стандартов диагностики и лечения). Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей: матер. XIV конгр. детских гастроэнтерологов России. - М., 2007. - С.75-90.
17. Семенюк А.Е., Санникова Н.Е. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и Нр-ассоциированный хронический гастрит у детей и подростков. Альманах клинич. медицины. 2006. №14. С.101-107.
18. Фуголь, Д.С., Лобанов Ю.Ф., Масютин С.А. Распространенность симптомов ГЭРБ среди подростков Барнаула. Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей: Матер. XVII Конгр. детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. - М., 2010. С.69 - 70.
19. Щербаков П.Л. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей. Рус. мед. журн. 2007. №1. С.42-48.
20. Щербаков, П.Л. Современные проблемы подростковой гастроэнтерологии. Педиатрия. 2010. Т. 89, №2. С. 6 - 11.
21. Artanti D., Hegar B., Kaswandani N. et al. The gastroesophageal reflux disease questionnaire in adolescents: what is the best cutoff score. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2019. 22(4):341–349
22. Chen M.J., Lee Y.C., Chiu H.M., Wu M.S., Wang H.P., Lin J.T. Time trends of endoscopic and pathological diagnoses related to gastroesophageal reflux disease in a Chinese population: eight years single institution experience. *Dis Esophagus.* 2010. 23:201-207.
23. El-Serag H.B. Time trends of gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007. 5:17-26
24. El-Serag H.B., Sweet S., Winchester C.C., Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut.* 2014. 63:871-880.
25. Eusebi L.H., Ratnakumaran R., Yuan Y., Solaymani Dodaran M., Bazzoli F., Ford A.C. Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: a meta-analysis. *Gut.* 2018. 67(3):430–40. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-313589
26. Fock K.M., Talley N.J., Fass R. et al. Asia-Pacific consensus on the management of gastroesophageal reflux disease: update / *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2008. Vol.23, N1. P.8-22.
27. Gerson L.B., Kahrilas P.J., Fass R. Insights Into Gastroesophageal Reflux Disease-Associated Dyspeptic Symptoms. *Clinical gastroenterology and hepatology.* 2011. V. 9, №10. P. 824-833.
28. Gilger M.A., El-Serag H.B., Gold B.D., Dietrich C.L., Tsoi V.M. et al. Prevalence of Endoscopic Findings of Erosive Esophagitis in Children: A Population-based Study. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* 2008. 47(2), 141–146. doi: 10.1097/mpg.0b013e31815eeabe
29. Gunasekaran T.S., Dahlberg M., Ramesh P., Namachivayam G. Prevalence and associated features of gastroesophageal reflux symptoms in a Caucasian-predominant adolescent school population. *Dig. Dis. Sci.* 2008. Vol.53, N9. P. 2373-2379.
30. Katz Ph.O., Dunbar K.B., Schnoll-Sussman F.H., Greer K.B., Yadlapati R., Spechler S.J. ACG Clinical Guideline for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. PMID: 34807007 PMID:PMC8754510 DOI:10.14309/ajg.000000000001538.

31. Lu T.L., Li S.R., Zhang J.M., Chen C.W. Meta-analysis on the epidemiology of gastroesophageal reflux disease in China. *World J Gastroenterol.* 2022 Dec 7. 28(45):6410-6420. doi: 10.3748/wjg.v28.i45.6410. PMID: 36533111

32. Martigne L., Delaage P.H., Thomas-delecourt F. Prevalence and Management of Gastro-Oesophageal Reflux (GOR) in Children and Adolescents in France: Results of a Cross-Sectional Study // *Gastroenterology.* - 2009. - V.136, № 5, Suppl. 1. - P. A429-A429.

33. Okimoto E. et al. Prevalence of gastroesophageal reflux disease in children, adults, and elderly in the same community. *J Gastroenterol Hepatol.* 2015. PMID: 25611309.

34. Park H. Functional gastrointestinal disorders and overlap syndrome in Korea. *Journal of gastroenterology and hepatology.* 2011. V. 26, S.3.-P.12-14.

35. Pleyer C., Locke G., Choung R.S. Observer Bias in the Diagnosis of Gastroesophageal Reflux Disease and Functional Dyspepsia. *American journal of gastroenterology.* 2011. V. 106, S. 2. - P. S38-S39.

36. Sherman P.M., Hassall E., Fa-gundes-Neto U. et al. A global, evidence-based consensus on the definition of gastroesophageal reflux disease in the pediatric population. *Am. J. Gastroenterol.* 2009. Vol.104, N5. P. 12781295.

#### References: [1-20]

1. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Bel'mer S.V. i dr., *Klinicheskie rekomendatsii «Gastroezofageal'naya refluksnaya bolezn' u detei»* [Epidemiological aspects of gastroesophageal reflux disease in childhood in a large industrial city]. *Professional'naya assotsiatsiya «Soyuz pediatrov Rossii»* [Professional Association "Union of Pediatricians of Russia"], 2016. pp.37. [in Russian]

2. Balanova O.P., Chibyeva L.G., Vasil'ev H.H. *Kharakteristika gastroezofageal'noi refluksnoi bolezn'i v razlichnykh etnicheskikh gruppakh, prozhivayushhikh v usloviyakh Severa* [Characteristics of gastroesophageal reflux disease in various ethnic groups living in the North]. *Mezhdunarodnyi polyarnyi god: dostizheniya i perspektivy razvitiya tsirkumpolyarnoi meditsiny: Mater. Vseros. konf. s mezhdunarod, uchast.* [International Polar Year: achievements and prospects for the development of circumpolar medicine], Arhangel'sk, 2009. pp.407-412. [in Russian]

3. Bel'mer C.B. *Gastroenterologiya detskaya i vzroslyaya: tochka zreniya pediatra* [Gastroenterology for children and adults: The pediatrician's point of view]. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii.* [Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics]. 2011. №56, №4. pp.6 - 9. [in Russian].

4. Vojtenkova, O.V. *Pitanie detei i razvitie zheludochno-kishechnoi patologii* [Nutrition of children and the development of gastrointestinal pathology]. *Aktual'nye problemy podrostkovo i shkol'noi meditsiny: Sb. nauch. statei* [Current problems of adolescent and school medicine], 2011, pp.21-22. [in Russian]

5. Gnusaev S.F., Ivanova I.I., Apenchenko Ju.S. *Diagnostika gastroezofageal'nogo refluksa pri zabolevaniyakh verhnikh otdelov pishhevaritel'nogo trakta u detei* [Diagnosis of gastroesophageal reflux in diseases of

the upper digestive tract in children]. *Posobie dlja vrachei* [A manual for doctors], M, 2003, 40 p. [in Russian]

6. Grinevich V.B., Sablin O.A. *Gastroezofageal'naya refluksnaya bolezn' i ee vnepishhevodnye proyavleniya: sovremennye predstavleniya o diagnostike i lechenii* [Gastroesophageal reflux disease and its extraesophageal manifestations: modern concepts of diagnosis and treatment]. - SPb.: Beresta, 2004, 172 p. [in Russian].

7. Zagorskii S.E., Korzhik A.V., Fursa T.Yu., Pechkovskaya E.V. *Epidemiologicheskie aspekty gastroezofageal'noi refluksnoi bolezn'i v detskom vozraste v usloviyakh krupnogo promyshlennogo goroda* [Epidemiological aspects of gastroesophageal reflux disease in childhood in a large industrial city]. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* [Experimental and clinical gastroenterology], 2013, №5, pp.17-22. [in Russian]

8. Ivashkin V.T., Maev I.V., Truhmanov A.S., Lapina T.L., Storonova O.A., Zajrat'janc O.V. i dr. *Rekomendatsii Rossiiskoi gastroenterologicheskoi assotsiatsii po diagnostike i lecheniyu gastroezofageal'naya refluksnaya bolezn'* [Recommendations of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease]. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii.* [Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.], 2020. 30(4):pp.70-97. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97> [in Russian].

9. Kuznecov, V. D., Kuznecova L. M., Zubcov Ju. N. *Predpochteniya v vybore produktov pitaniya u sovremennykh shkol'nikov* [Preferences in the choice of food among modern schoolchildren]. *Aktual'nye problemy pediatrii: Sb. mater. XV Kongr. pediatrov Rossii s mezhdunar. uchast.* [Current problems of pediatrics], M., 2011. 467 p. [in Russian]

10. Labeznik L.B., Masharova A.A., Borodin D.S i dr. *Rezultaty mnogotsentrovogo issledovaniya «Epidemiologiya gastroezofageal'noi refluksnoi bolezn'i v Rossii»* [The results of the multicenter study "Epidemiology of gastroesophageal reflux disease in Russia"]. *Ter. Arhiv.* [Therapeutic Archive], 2011, №1, pp.45-50. [in Russian].

11. Mamchic L.P., Kartasheva N.V., Dorofeeva S.M. *Pitanie kak vazhneishij faktor, opredelyayushhii sostoyanie zdorov'ya podrostkov* [Nutrition as the most important factor determining the health status of adolescents]. *Aktual'nye problemy pediatrii: Sb. mater. XV Kongr. pediatrov Rossii s mezhdunar. uchast* [Current problems of pediatrics: Collection of materials of the XV Congress of Pediatricians of Russia with international participation], 2011, №5, pp.549. [in Russian]

12. Nikolaev V.G. *Aktual'nye voprosy biomeditsinskoi i klinicheskoi antropologii: [Topical issues of biomedical and clinical anthropology]. Mat-ly mezhdun. nauch. konf.* [Materials of the international scientific conference]. Tomsk – Krasnoyarsk, *Izd-vo KGU*, 1996, pp.103. [in Russian]

13. Nikolaev V.G., Grebennikova V.V., Efremova V.P. *Ontogeneticheskaya dinamika individual'no-tipologicheskikh osobennostei organizma cheloveka* [Ontogenetic dynamics of individual typological features of the human body]. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* Krasnojarsk, 2001. 103 p. [in Russian]

14. Onuchina E.V., Kozlov N.M., Gastroezofageal'naya refluksnaya bolezni' u lits pozhilogo vozrasta: uchebnoe posobie. GBOU VPO [Gastroesophageal reflux disease in the elderly: a textbook], 2020, pp.17-22. [in Russian].

15. Ostrovskaja B., Bel'skaja A Diagnostika zabolevani organov pishhevarenija pri dispanserizatsii detei shkol'nogo vozrasta [Diagnosis of diseases of the digestive system during the medical examination of school-age children]. *Aktual'nye problemy abdominal'noi patologii u detei: Mater. Yubilein. XV Mezhdunar. Kongr. detskikh gastroenterologov Rossii i stran SNG.* [Actual problems of abdominal pathology in children: Mater. Anniversary. XV International. Congr. pediatric gastroenterologists of Russia and CIS countries.], 2008, pp.15. [in Russian].

16. Privorotskij V.F., Luppova N.E. Gastroezofageal'naya refluksnaya bolezni' u detei (proekt standartov diagnostiki i lecheniya) [Gastroesophageal reflux disease in children (draft standards for diagnosis and treatment)]. *Aktual'nye problemy abdominal'noi patologii u detei: mater. XIV kongr. detskikh gastroenterologov Rossii.* [Actual problems of abdominal pathology in children: mater. XIV cong. pediatric gastroenterologists of Russia], 2007, №5, pp.75-90. [in Russian].

17. Semenjuk A.E., Sannikova N.E. Gastroezofageal'naya refluksnaya bolezni' i N-rassotsirovannyi khronicheski gastrit u detei i podrostkov [Gastroesophageal reflux disease and Hp-associated chronic gastritis in children and adolescents]. *All'manakh klinich. meditsiny* [Almanac clinic. medicine.], 2006, №14, pp.101-107. [in Russian].

18. Fugol' D.S., Lobanov Ju.F., Masjutin S.A. Rasprostranennost' simptomov GJeRB sredi podrostkov Barnaula [Prevalence of GERD symptoms among Barnaul adolescents]. *Aktual'nye problemy abdominal'noi patologii u detei: Mater. XVII Kongr. detskikh gastroenterologov Rossii i stran SNG.* [Actual problems of abdominal pathology in children: Mater. XVII Cong. pediatric gastroenterologists of Russia and CIS countries], 2010, pp.69-70. [in Russian].

19. Shherbakov P.L. Gastroezofageal'naya refluksnaya bolezni' u detei [Gastroesophageal reflux disease in children]. *Rus. med. zhurn* [Russian Medical Journal], 2007, №1, pp.42-48. [in Russian].

20. Shherbakov, P.L. Sovremennye problemy podrostkovoi gastroenterologii [Modern problems of adolescent gastroenterology]. *Pediatriya* [Pediatrics], 2010, 89, №2, pp.6-11. [in Russian].

#### Информация об авторах:

**Латышев Дмитрий Юрьевич** - кандидат медицинских наук, ассистент кафедры педиатрии № 2 Педиатрического факультета Алтайского государственного медицинского университета (АГМУ), г. Барнаул.

**Лобанов Юрий Фёдорович** - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики детских болезней Института педиатрии Алтайского государственного медицинского университета (АГМУ), г. Барнаул.

**Дорохов Николай Алексеевич** - кандидат медицинских наук, Гематолог, Доцент кафедры педиатрии с курсом ДПО, ФГБОУ ВО АГМУ, город Барнаул (2007-2021 гг.) Врач-гематолог, КГБУЗ АККЦОМД, город Барнаул (2013-2024 гг.)

**Болденкова Ирина Юрьевна** - кандидат фармакологических наук, доцент, кафедра фармации, ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, г. Барнаул, Россия

**Тайоразова Гульнара Болатовна** – ассистент кафедры педиатрии и медицинской реабилитологии имени Д.М. Тусуповой НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.

**Алимбаева Алия Рахметуллиновна** – ассоциированный профессор, заведующая кафедрой педиатрии и медицинской реабилитологии имени Д.М. Тусуповой НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.

**Аильбаева Назым Муратбековна** – ассистент кафедры педиатрии и медицинской реабилитологии имени Д.М. Тусуповой НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.

**Абылгазинова Айжан Жаксыкелдыевна** – PhD, ассистент кафедры педиатрии и медицинской реабилитологии имени Д.М. Тусуповой НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.

**Иманмадиева Данара Муварияковна**– ассистент кафедры педиатрии и медицинской реабилитологии имени Д.М. Тусуповой НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.

**Ахметжанова Динара Оралгазыевна** – PhD, ассистент кафедры педиатрии и медицинской реабилитологии имени Д.М. Тусуповой НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.

**Даирбеков Ернар Ертуганович** – ассистент кафедры педиатрии и медицинской реабилитологии имени Д.М. Тусуповой НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.

**Капанова Арайлым Алибековна** – ассистент кафедры педиатрии и медицинской реабилитологии имени Д.М. Тусуповой НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.

#### Контактная информация:

**Тайоразова Гульнара Болатовна** – ассистент кафедры педиатрии и медицинской реабилитологии имени Д.М. Тусуповой НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.

**Почтовый адрес:** Республика Казахстан, F18P0F8, г. Семей, ул. Сосновая 37.

**E-mail:** gulnar-taiorazov@mail.ru

**Телефон:** 8 775 5512040

Получена: 31 Января 2024 / Принята: 18 Мая 2024 / Опубликовано online: 30 Июня 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.3.007

ЭОЖ 612.396.2-616.12-612.388.195

## СИМПАТИКАЛЫҚ ГИПЕРАКТИВАЦИЯ КЕЗІНДЕ β-АДРЕНОБЛОКАТОР МЕТОПРОЛОЛДЫҢ, АМФ ЖӘНЕ АДЕНОЗИННІҢ МЕТАБОЛИТИКАЛЫҚ ӘСЕРЛЕРІ

**Бақытбек С. Советов<sup>1</sup>**, <http://orcid.org/0000-0001-9291-558>

**Рауза Р. Олжаева**, <https://orcid.org/0000-0001-5363-7679>

**Нурбек С. Смаилов<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-4513-4614>

**Ынкар О. Кайрханова<sup>1</sup>**, <http://orcid.org/0000-0001-9533-1723>

**Динара Д. Муртазина<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-5447-0794>

**Каламкас Т. Сыдыкова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-5726-2568>

**Раушан Т. Динжуманова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-8730-2404>

**Айжан Ж. Абылгазинова<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-1894-0709>

<sup>1</sup> «Семей медицина университеті» КеАҚ, Биохимия және химиялық пәндер кафедрасы, Семей қ., Қазақстан Республикасы.

<sup>2</sup> «Семей медицина университеті» КеАҚ, Д.М. Түсіпова атындағы педиатрия және медициналық оңалту кафедрасы, Семей қ., Қазақстан Республикасы.

### Түйіндеме

**Өзектілігі:** Қазіргі уақытта кардиологияда жүрек-қан тамырлары ауруларын емдеудің адекватты әдістерін жасау үшін симпатикалық гиперактивация кезінде байқалатын бейімделу процестерінің бұзылу механизмдерін анықтау өте маңызды. Көптеген зерттеулер көрсеткендей, миокардтың ишемиясы жүректе адреналиннің мөлшері жоғарылауымен қатар жүреді. Миокард ишемиясының аумағында оның концентрациясы фондық мәліметтермен салыстырғанда 1,5-2 есе, ал жүректен алыс аумақтарда – 1,4-1,6 есе артық болады. Сонымен қатар бүйрек үсті бездерінде адреналиннің мөлшерінің күрт төмендеуі байқалады. Бұл жүрек бұлшық етіндегі адреналиннің бүйрек үсті безілік табиғаты бар екенін дәлелдейді [2].

**Зерттеу мақсаты:** Пуринды нуклеотидтер метаболиттерінің (АМФ және аденозин) және селективті β1-адреноблокатор метопрололдың симпатикалық гиперактивация кезіндегі әсерін зерттеу.

**Материалдары мен әдістері.** Зерттеулер дене салмағы 225 (95% СА:203-238) грамм болатын, 3-3,5 айлық, аталық 160 ақ егеуқұйрықтарға жүргізілді. Жануарлар 3 серияларға бөлінді. Негізгі зерттеу әдістері: Глутатионредуктаза (ГР) және глутатионпероксидазаның (ГПО) белсенділігі С.Н. Власова және авторлар әдісі бойынша анықталды. Биохимиялық зерттеу әдістері қолданылды. Ақуыздың сандық мөлшері Lowry әдісі бойынша анықталды. Фосфор қышқылының мөлшері калибровкалы сызық бойынша есептелді. Аденозинмонофосфатдезаминазаның (АМФ-дезаминаза) және аденозиндезаминазаның белсенділігін С.О. Тапбергенов әдісімен анықталды. МДА мөлшерін анықтау Uchiyama M., Mihara M. әдісі бойынша, диенді конъюгаттарды анықтау В.Б. Гаврилов және авторлар әдісі бойынша жүргізілді.

**Зерттеу нәтижелері.** Адреналин тәрізді, метопролол, лейкоциттердің, лимфоциттердің жалпы санының арттырады, Т-супрессорлар, НСТ санын төмендетеді. Қан сары суында гипердреналинемия AMPD, AD, 5'Н және ГПО белсендірілуін тудырады, ДК деңгейін жоғарылатады. Қан сары суында AD белсенділігінің біршама жоғарылауы салдарынан «В» коэффициенті (AD/AMPD белсенділігінің қатынасы) артады. Осыған дейін анықталғандай, «В» коэффициентінің жоғарылауы симпатикалық гиперактивация кезінде иммунитеттің Т- и В-бөліктерінің функционалды өзара байланысының күшеюін дәлелдейді. Адреналин тәрізді, кардиоселективті β1-блокатор метопролол, қан сары суында AMPD, AD және 5'Н ферменттерінің белсендірілуін тудырады, В коэффициенті және ДК деңгейін жоғарылатады, бірақ адреналиннен ерекшелігі, метопролол ГПО және каталаза белсенділігін төмендетеді және МДА деңгейін азайтады.

**Қорытынды.** Алынған мәліметтерді сараптау симпатикалық гиперактивация кезінде, жүректе β1-адреноблокаданың да, көрсетілген дозада жануарларға АМФ пен аденозинді енгізудің де пероксидация процесін азайтатынын және соған адекватты түрде антиоксидантты қорғау ферменттерінің белсенділігін төмендететіні туралы қорытынды жасауға мүмкіндік береді.

**Түйінді сөздер:** адреналин, АМФ, аденозин, β1-блокатор метопролол, глутатионпероксидаза, каталаза, аденозиндезаминаза, АМФ деаминаза, 5-нуклеотидаза



## Abstract

**METABOLIC EFFECTS OF  $\beta$ -BLOCKERS METOPROLOL, AMP AND ADENOSINE IN SYMPATHETIC HYPERACTIVATION****Bakytbek S. Sovetov**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-9291-558>**Rauza R. Olzhaeva**, <https://orcid.org/0000-0001-5363-7679>**Nurbek S. Smailov**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4513-4614>**Ynkar O. Kairkhanova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9533-1723>**Dinara D. Murtazina**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5447-0794>**Kalamkas T. Sydykova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5726-2568>**Raushan T. Dinzhumanova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8730-2404>**Aizhan Zh. Abylgazinova**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1894-0709><sup>1</sup> NJSC "Semey Medical University", Department of Biochemistry and Chemical Disciplines, Semey, Republic of Kazakhstan;<sup>2</sup> NJSC "Semey Medical University", Department of Pediatrics and Medical rehabilitationology named after D.M. Tusupova, Semey, Republic of Kazakhstan.

**Relevance:** Currently, in cardiology, in order to develop adequate methods of treatment of cardiovascular diseases, it is very important to establish the mechanisms of violation of adaptive processes observed in sympathetic hyperactivation. As many studies show, myocardial ischemia is accompanied by a significant increase in the content of adrenaline in the heart. In the area of myocardial ischemia, its concentration increases by more than 1.5-2 times compared with background data; in remote areas of the heart – by 1.4-1.6 times. At the same time, there is a progressive decrease in the content of adrenaline in the adrenal glands. This indicates mainly the adrenal origin of adrenaline in the muscles of the heart [2].

**Purpose of the study:** To study the effect of purine nucleotide metabolites (AMP and adenosine) and the selective  $\beta$ 1-adrenergic blocker metoprolol on sympathetic hyperactivation.

**Materials and methods.** The study was conducted on 160 male albino rats, aged 3–3.5 months, weighing 225 (95% SA: 203–238) grams. The experiment was divided into 3 series.

Main research methods: The activity of glutathione reductase (GR) and glutathione peroxidase (GPO) was determined according to the method of S.N. Vlasova and co-authors. Biochemical research methods were used. The amount of protein was determined by the Lowry method. The amount of phosphoric acid was calculated from the calibration graph. The activity of adenosine monophosphate deaminase (AMP deaminase) and adenosine deaminase was determined according to the method of S.O. Tapbergenova. The determination of the amount of MDA was carried out according to the method of Uchiyama M., Mihara M., diene conjugates according to the method of V.B. Gavrilov and co-authors.

**The results of the study.** Like adrenaline, metoprolol increases the total number of white blood cells, lymphocytes, reduces the number of T-suppressors, HCT. In serum, hyperadrenalinemia causes activation of AMPD, AD, 5'H and GPO, increases the level of PC. Due to a slight increase in blood pressure activity in the blood serum, the ratio "B" (ratio of blood pressure / AMPD activity) increases. As previously established, an increase in the "B" coefficient indicates an increase in the functional interaction of T- and B-links of immunity in sympathetic hyperactivation. Metoprolol, an adrenaline-like cardioselective  $\beta$ 1 blocker, causes activation of the enzymes AMPD, BP and 5H in the blood serum, increases the level of factor B and PK, but unlike adrenaline, metoprolol reduces the activity of GPO and catalase and reduces the level of MDA.

**Conclusion.** Analysis of the data obtained allows us to conclude that during sympathetic hyperactivation, both  $\beta$ 1-adrenergic blockade in the heart and the administration of AMP and adenosine to animals at the indicated dose reduce the process of peroxidation and adequately reduce the activity of antioxidant defense enzymes.

**Keywords:** Adrenaline, AMP, adenosine,  $\beta$ 1-blocker metoprolol, glutathione peroxidase, catalase, adenosine deaminase, AMP deaminase, 5-nucleotidase.

## Резюме

**МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ  $\beta$ -АДРЕНОБЛОКАТОРА  
МЕТОПРОЛОЛА, АМФ И АДЕНОЗИНА  
ПРИ СИМПАТИЧЕСКОЙ ГИПЕРАКТИВАЦИИ****Бақытбек С. Советов**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-9291-558>**Рауза Р. Олжаева**, <https://orcid.org/0000-0001-5363-7679>**Нурбек С. Смаилов**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4513-4614>**Ынкар О. Кайрханова**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-9533-1723>**Динара Д. Муртазина**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5447-0794>

**Каламкас Т. Сыдыкова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-5726-2568>

**Раушан Т. Динжуманова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-8730-2404>

**Айжан Ж. Абылгазинова<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-1894-0709>

<sup>1</sup> НАО «Медицинский университет Семей», Кафедра биохимии и химических дисциплин, г. Семей, Республика Казахстан;

<sup>2</sup> НАО «Медицинский университет Семей», Кафедра педиатрии и медицинской реабилитологии имени Д.М. Тусуповой, г. Семей, Республика Казахстан.

**Актуальность:** В настоящее время в кардиологии для разработки адекватных методов лечения сердечно-сосудистых заболеваний весьма актуальным является установление механизмов нарушения адаптационных процессов наблюдаемых при симпатической гиперактивации. Как показывают многие исследования, ишемия миокарда сопровождается значительным увеличением содержания адреналина в сердце. В зоне ишемии миокарда его концентрация повышается более чем в 1,5-2 раза по сравнению с фоновыми данными; в отдаленных от нее участках сердца – в 1,4-1,6 раза. Одновременно с этим наблюдается прогрессирующее снижение содержания адреналина в надпочечниках. Это свидетельствует в основном о надпочечниковом происхождении адреналина в мышцах сердца [2].

**Цель исследования:** Изучение влияния метаболитов пуриновых нуклеотидов (АМФ и аденозин) и селективного β1-адреноблокатора метопролола при симпатической гиперактивации.

**Материалы и методы.** Исследование было проведено на 160 белых крысах-самцах в возрасте 3–3,5 месяцев с массой тела 225 (95% СА: 203–238) граммов. Эксперимент были разделены на 3 серии.

Основные методы исследования: Активность глутатионредуктазы (ГР) и глутатионпероксидазы (ГПО) определяли по методу С.Н. Власовой и соавторов. Использовались биохимические методы исследования. Количество белка определяли методом Lowry. Количество фосфорной кислоты рассчитывали по калибровочному графику. Активность аденозинмонофосфатдезаминазы (АМФ-дезаминаза) и аденозиндезаминазы определяли по методу С.О. Тапбергенова. Определение количества МДА проводили по методу Uchiyama M., Mihara M., диеновых конъюгатов по методу В.Б. Гаврилова и соавторов.

**Результаты исследования.** Подобно адреналину, метопролол увеличивает общее количество лейкоцитов, лимфоцитов, уменьшает количество Т-супрессоров, НСТ. В сыворотке гиперадреналинемия вызывает активацию АМРД, АД, 5'Н и ГПО, повышает уровень ПК. За счет незначительного повышения активности АД в сыворотке крови увеличивается соотношение «В» (соотношение активности АД/АМФД). Как установлено ранее, увеличение коэффициента «В» свидетельствует об усилении функционального взаимодействия Т- и В-звеньев иммунитета при симпатической гиперактивации. Метопролол, адреналиноподобный кардиоселективный β1-блокатор, вызывает активацию ферментов АМРД, АД и 5'Н в сыворотке крови, повышает уровень фактора В и ПК, но в отличие от адреналина метопролол снижает активность ГПО и каталазы и снижает уровень МДА.

**Заключение.** Анализ полученных данных позволяет сделать вывод, что при симпатической гиперактивации как β1-адреноблокада в сердце, так и введение животным АМР и аденозина в указанной дозе уменьшают процесс перекисного окисления и адекватно снижают активность ферментов антиоксидантной защиты.

**Ключевые слова:** адреналин, АМФ, аденозин, β1-блокатор метопролол, глутатионпероксидаза, каталаза, аденозиндезаминаза, АМР-дезаминаза, 5-нуклеотидаза.

#### **Дәйексөз үшін/ For citation/ Для цитирования:**

Советов Б.С., Олжаева Р.Р., Смаилов Н.С., Кайрханова Ы.О., Муртазина Д.Д., Сыдыкова К.Т., Динжуманова Р.Т., Абылгазинова А.Ж. Симпатикалық гиперактивация кезінде β-адреноблокатор метопрололдың, АМФ және аденозиннің метаболитикалық әсерлері // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2024. Т.26 (3). Б. 63-72. doi 10.34689/SH.2024.26.3.007

Sovetov B.S., Olzhaeva R.R., Smailov N.S., Kairkhanova Y.O., Murtazina D.D., Sydykova K.T., Dinzhumanova R.T., Abylgazinova A.Zh. Metabolic effects of β-blockers metoprolol, AMP and adenosine in sympathetic hyperactivation // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2024. Vol.26 (3), pp. 63-72. doi 10.34689/SH.2024.26.3.007

Советов Б.С., Олжаева Р.Р., Смаилов Н.С., Кайрханова Ы.О., Муртазина Д.Д., Сыдыкова К.Т., Динжуманова Р.Т., Абылгазинова А.Ж. Метаболические эффекты β-адреноблокатора метопролола, АМФ и аденозина при симпатической гиперактивации // Наука и Здравоохранение. 2024. Т.26 (3). С. 63-72. doi 10.34689/SH.2024.26.3.007

#### **Өзектілігі**

Көптеген зерттеулер көрсеткендей, миокардтың ишемиясы жүректе адреналиннің мөлшері жоғарылауымен қатар жүреді. Миокард ишемиясының аумағында оның концентрациясы фондық мәліметтермен салыстырғанда 1,5 -2 есе, ал жүректен алыс аумақтарда – 1,4-1,6 есе артық болады. Сонымен

қатар бүйрек үсті бездерінде адреналиннің мөлшерінің күрт төмендеуі байқалады. Симпато-адреналды жүйенің активациясы жүректің ишемиялық ауруының дамуын қиындататыны белгілі. Ал катехоламиндердің жоғары деңгейі миокард инфарктысының қайталап даму және кенет өлімнің қауіп факторы болып табылады. Симпатикалық гиперактивация кезінде

синусты тахикардия, функционалды экстрасистолия, кардиалгиялар, қан қысымының эпизодты көтерілуі, гипергидроз, митралды клапанның пролапсы және түрлі вегетативті белгілер көрініс береді. Кардиологиялық практикада ішкі симптоматикалық белсенділігі болмайтын кардиоселективті  $\beta$ -блокаторға баса назар аударылады. Бұл талапқа сәйкес келетін метопролол болып табылады [4].

Метопролол (Metoprolol) – 1 - (Изопропиламино) – 3 - [пара-(метоксиэтил) фенокси] – 2 - пропанол. Бұл жоғары қан қысымын, жүрекке қан ағымының нашарлауына байланысты кеудедегі ауырсынуды және жүрек соғу жиілігінің қалыпты емес жылдамдығымен байланысты бірқатар жағдайларды емдеу үшін қолданылатын дәрі түрі. Сонымен қатар төмен дозаларда жүректің  $\beta_1$ -адренорецепторларын тежей отыра, аденозинтрифосфаттан (АТФ-тан) циклды аденозинмонофосфаттың (цАМФ-тың) катехоламиндер ынталандырған түзілуін төмендетеді, жасушаішілік  $Ca^{2+}$  ағынын азайтады, жүректің ишемиялық ауруын, жүрек қағысының бұзылуын емдеу үшін қолданылады [6].

Симпатикалық гиперактивация тек адреналиннің ферментті емес тотығу өнімдерінің қарқынды түзілуімен ғана қатар жүрмейді. Сонымен қатар, адреналин, жасушалардың АТФ-ты пайдалануын жылдамдата отыра, оның метаболизміне және аденозинмонофосфат (АМФ) пен аденозин (АД) деңгейінің жоғарылауына ықпал етеді.

Жасушалар деңгейінде реттеуші жүйе ретінде пуринді нуклеотидтер және олардың туындылары (АТФ, АДФ, АМФ, аденозин, инозин, цАМФ) қызмет ететіні белгілі, олардың құрамды бөліктері модуляторлар қызметін атқарады немесе жүйке-бұлшық еттік, секреторлы және басқа да физиологиялық функциялардың универсалды жасушаішілік реттеушілері, энергетикалық алмасу және иммунды жүйе реттеушілері қызметін атқарады. Пуринді нуклеотидтер циклының ферменттері, атап айтқанда АМФ-дезаминаза (Е1), 5'-нуклеотидаза (Е2) және аденозиндезаминаза (Е3), АМФ, аденозин және инозин сияқты өзгешелік жасушаішілік модуляторлардың деңгейін бақылайды [8].

Аденозин – рибозаға (рибофураноза)  $\beta$ -N9-гликозидтік байланыс арқылы қосылған адениннен тұратын нуклеозид. Кейбір ферменттердің, АТФ және нуклеин қышқылдарының бөлігі және өте қысқа шығарылу кезеңі бар эндогенді нуклеозид болып табылады. Аденозиннің алмасуы эритроциттерде және қан тамырларының эндотелий жасушаларында айналымда болатын ферменттердің қатысуымен дезаминдену жолымен жүреді, ең алдымен белсенді емес инозинге, одан ары қарай фосфорлану арқылы аденозинмонофосфатқа дейін айналуы жүреді. Плазмадан аденозиннің  $T_{1/2}$  1 минуттан кем. Метаболиттер түрінде бүйрек арқылы шығарылады (негізгі соңғы өнім – зәр қышқылы).

Аденозинді тамыраушы енгізу қазіргі кезде пароксизмальды қарыншауысты тахикардияны емдеудің неғұрлым тиімді әдісі болып есептеледі.

Шығарылатын калий тогының жоғарылауы мембраналық потенциалдың гиперполяризациясын

тудырады және соның есебінен синусты түйіннің спонтанды деполяризациясын төмендетеді. Кардиомиоциттерде аденозинді рецепторлардың ынталандырылуы калий каналдарын белсендіреді және қорытынды шығарылатын  $K^{+}$ -ток мембранады гиперполяризациялайды (автоматизм төмендейді).

Аденозин миокардтың ишемияға және гипоксияға бейімделуінде маңызды рөл атқарады [28]. Жүрекке антиаритмиялық әсер көрсете отыра, аденозин [10] катехоламиндер индуцирлеген аtriоventрикулярлы өткізгіштікті баяулатады [1,3]. Жүректің  $\beta$ -адренорецепторлары арқылы әсер ете отыра, аденозин кардиалды жиырылғыштықты төмендетеді. Аденозиннің А1-рецепторлары агонистерінің прекоңдиционерленуі тәуелді механизмнің А(2А) рецепторлары арқылы жасушалық иммунды жауапты тежейді [26].

Бета-адреноблокаторлар жүрек-қан тамырлары ауруларын емдеуде маңызды рөл атқарады және антиангинальды, антиаритмиялық және гипотензивті препараттар ретінде кеңінен қолданылады [12]. Басым антиангинальды әсеріне байланысты бета-адреноблокаторлар барлық функционалды кластағы тұрақты стенокардияларды емдеу үшін пайдаланылады. Сонымен қатар бұл препараттардың жүректің ишемиялық ауруларының жедел түрлерін емдеудегі тиімділігі де дәлелденген. Бета-адреноблокаторлар гипотензивті және антиаритмиялық әсер көрсететіндіктен, оларды артериалды гипертензияларды, жүрек ырғағының әртүрлі бұзылыстарын, жүрек жиырылуының жиілігін бақылау үшін қолданады. Бета-адренорецепторларды тежеудің оң әсері созылмалы жүрек жетіспеушілігі бар науқастарда да дәлелденген. Мұндай науқастарда бета-адреноблокаторлар гемодинамиканың жақсаруына ықпал етеді [29].

Бета-адреноблокаторлар миокардтың, қан тамырларының және басқа мүшелер мен тіндердің бета-адренорецепторларының бәсекелес блокадын тудырады. Миокардтың бета1-адренорецепторларының блокадасы миокардтың жиырылғыштығын және жүрек соғысының жиілігін азайтады, ритм жүргізушісінің қозуын төмендетеді, жүректің өткізгіш жүйесі бойынша импульстың тасымалдануын баяулатады. Бүйректің юкстагломерулярлы аппаратының бета1-адренорецепторларының блокадасы нәтижесінде рениннің секрециясы тежеледі. Бета 2-адренорецепторлардың блокадасы перифериялық вазоконстрикция, бронхоспазм, гипергликемия тәрізді белгілердің пайда болуына әкеледі [5].

Бета-адреноблокаторлардың антиишемиялық белсенділігі жүрек жиырылуының жиілігі, миокардтың жиырылғыштығы және систолиялық артериалды қысымның төмендеуі арқылы көрініс береді [14]. Жүрек жиырылуының жиілігін төмендеті отыра, бета-адреноблокаторлар дисатоланы ұзартады және соған сәйкес коронарлы перфузияның уақытын ұлғайтады. Бұл препараттардың антиоксидантты әсері бар, олар катехоламиндердің әсерінен май тіндерінен бос май қышқылдарының бөлінуін тежеу есебінен миокардтың метаболизмін жақсартады [24]. Бета-адреноблокаторлардың әсерінен сол жақ қарыншаның

қызметі жақсарды, оның қуысының көлемі азаяды және шығару фракциясы жоғарылайды [7,9].

**Зерттеу мақсаты:** Пуринды нуклеотидтер метаболиттерінің (АМФ және аденозин) және селективті  $\beta$ 1-адреноблокатор метопрололдың симпатикалық гиперактивация кезіндегі әсерін зерттеу.

#### Зерттеу материалдары және әдістері

Зерттеулер дене салмағы 225 (95% СА:203-238) грамм болатын, 3-3,5 айлық, аталық 160 ақ егеуқұйрықтарға жүргізілді. Егеуқұйрықтар Коммерциялық емес акционерлік қоғамы «Семей медицина университетінің» ғылыми-зерттеу зертханасының виваринде негізгі ем-дәм тәртібіне және су құбыры суына қол жетімді жағдайда ұсталды. Тәжірибе ғылыми мақсатта қолданылатын жануарларды қорғау бойынша Европалық парламенттің Директивасына сәйкес, Семей қаласының Мемлекеттік медицина университетінің Этикалық комитетінде қарастырылып, бекітілді (№2 хаттама 20.02.2016ж.). Жануарлар 3 серияларға бөлінді: 1-ші серия - Интактты жануарлар (бақылау); Интактты жануарларға 0,1 мг АМФ енгізілді, 10 күн (қосынды доза 1 мг); Интактты жануарларға 0,1 мг аденозин енгізілді, 10 күн (қосынды доза 1 мг); Интактты жануарларға зерттеуге дейін 60минут бұрын 4 мг/кг дозасында адреналин ішперде ішіне енгізілді; 2-ші серия - Интактты жануарлар (бақылау); Интактты жануарларға зерттеуге дейін 60минут бұрын 4 мг/кг дозасында адреналин ішперде ішіне енгізілді; АМФ және аденозин 0,1 мг дозада (қосынды доза 1 мг) енгізілді, 10 күн және тәжірибенің соңғы күні зерттеуге дейін 60минут бұрын 4 мг/кг дозасында адреналин ішперде ішіне енгізілді. 3-ші серия - Интактты жануарлар (бақылау); Интактты жануарларға зерттеуге дейін 60минут бұрын 4 мг/кг дозасында адреналин ішперде ішіне енгізілді; Интактты жануарларға 25 мг/кг дозада метопролол *per os* енгізілді, 2 күн; 25 мг/кг дозада метопролол *per os* енгізілді, 2 күн. Келесі күні зерттеуге дейін 60минут бұрын 4 мг/кг дозасында адреналин ішперде ішіне енгізілді.

Зерттеу топтарындағы тәжірибелік жануарлардың бауыры және жүрегінен гомогенаттар дайындалды.

Негізгі зерттеу әдістері: Глутатионредуктаза (ГР) және глутатионпероксидазаның (ГПО) белсенділігі С.Н. Власова және авторлар әдісі бойынша анықталды. Биохимиялық зерттеу әдістері қолданылды. Ақуыздың сандық мөлшері Lowry әдісі бойынша анықталды. Фосфор қышқылының мөлшері калибровкалы сызық бойынша есептелді. Аденозинмонофосфатдезаминазаның (АМФ-дезаминаза) және аденозиндезаминазаның белсенділігін С.О. Тапбергенов әдісімен анықталды. МДА мөлшерін анықтау *Uchiyama M., Mihara M.* әдісі бойынша, диенді конъюгаттарды анықтау *В.В. Гаврилов және авторлар* әдісі бойынша жүргізілді.

Тәжірибелік жануарларда иммунологиялық статусты бағалау үшін перифериялық қанда лейкоциттердің және лимфоциттердің жалпы саны есептелді. Хелперлі (ТФУ-РОК) және супрессорлы (ТФЧ-РОК) белсенділігі бар CD3 лимфоциттердің мөлшерін *Limatiyuil S., Shore A. және авторлар* әдісі бойынша есептелді. Т және В лимфоциттердің мөлшері *Jondal V. және авторлардың* розеткатүзуші тесттерінің

көмегімен анықталды. CD20+ лимфоциттердің мөлшері *A.G. Ehlenberger et al.* әдісі бойынша комплементтің С3+компонентіне рецептор бойынша анықталды.

Лейкоциттердің миограциясының тежелу реакциясы (РТМЛ) *Clausen J.E.* әдісі бойынша анықталды. НСТ-тест *Б.С. Нагоев, М.Г. Шубич* әдісі бойынша жүргізілді.

**Материалды статистикалық өңдеу әдістері.** Зерттеу жұмысының сандық нәтижелерін статистикалық талдау SPSS Statistics, 20 версия компьютерлік бағдарламасының көмегімен жүргізілді. Графикалық суреттер үшін SPSS, 20 версия және Microsoft Excel 2010 пакеттері қолданылды.

Сандық деректерді талдау барысында визуальды бағалаумен және Шапиро-Уилко критерийін қолданумен іріктеудегі белгінің таралу дұрыстығына тексеру жүргізілді. Белгінің таралуы қалыпты болған жағдайда орташа мән 95% сенім аралықты (95% СА) немесе стандартты ауытқуды (SD) сипаттаумен арифметикалық орташа мәнмен - М (орташа) көрсетілді. Егер белгілердің таралуы қалыптыдан өзгеше болса, орталық шама ретінде медиана (Me) мен кватиль аралық интервалдар (Q1, Q3) пайдаланылды.

Сипаттамалық статистика, тең емес іріктеулер үшін параметрлік емес критерийлер (Манна-Уитни, Краскела –Уоллиса) пайдаланылды. Банферони түзетулерімен қол жеткізілген маңыздылық деңгейін көрсетумен ANOVA дисперсиялық талдамасы, жұп емес таңдаулар үшін параметрлік критерийлер, апостериорлық салыстырулар үшін t Даннеттың критерийі қолданылды (2- жақты).

#### Зерттеу нәтижелері және талқылау.

Адреналинді 4 мг/кг дозада, зерттеуге 60 минут қалғанда енгізу арқылы жасалған симпатикалық гиперактивация лейкоциттердің, лимфоциттердің жалпы санының артуымен, Т-супрессорлар, РТМЛ және НСТ санының төмендеуімен сипатталатыны анықталды (Кесте 1).

Адреналин тәрізді, метопролол, лейкоциттердің, лимфоциттердің жалпы санының арттырады, Т-супрессорлар, НСТ санын төмендетеді.

Қан сары суында гипердреналинемия AMPD, AD, 5'Н және ГПО белсендірілуін тудырады, ДК деңгейін жоғарылатады.

Қан сары суында AD белсенділігінің біршама жоғарылауы салдарынан «В» коэффициенті (AD/AMPD белсенділігінің қатынасы) артады. Осыған дейін анықталғандай, «В» коэффициентінің жоғарылауы симпатикалық гиперактивация кезінде иммунитеттің Т-и В-бөліктерінің функционалды өзара байланысының күшеюін дәлелдейді.

Адреналин тәрізді, кардиоселективті  $\beta$ 1-блокатор метопролол, қан сары суында AMPD, AD және 5'Н ферменттерінің белсендірілуін тудырады, В коэффициенті және ДК деңгейін жоғарылатады, бірақ адреналиннен ерекшелігі, метопролол ГПО және каталаза белсенділігін төмендетеді және МДА деңгейін азайтады (кесте 2).

Зерттеудің келесі серияларында біз симпатикалық гиперактивациясы бар жануарларға метопролол, АМР және аденозин енгізген кезде иммунды статустың жағдайын зерттедік (Кесте 3).

Кесте 1.

**Адреналин және метопролол енгізген кездегі иммунды статусың жағдайы.**

(Table 1. Condition of immune status during administration of adrenaline and metoprolol).

Көрсеткіш	Бақылау n=20	Адреналин n=15	Метопролол n=15
Лейкоциттер (10 <sup>9</sup> /л) жалпы саны	7,20±0,48	9,35±0,12*	8,75±0,40*
Лимфоциттер %	41,40±2,39	40,93±3,02	39,33±1,62
Лимфоциттер, абс. мөлшері мкл, 10 <sup>9</sup> /л	2,79±0,46	3,77±0,14*	3,43±0,19*
Т-лимфоциттер %	38,47±1,67	36,73±1,94	40,00±1,46
Т-лимфоциттер абс. мөлшер мкл	1,12±0,12	1,38±0,10	1,37±0,08
Т-хелперлер %	22,47±3,04	20,07±1,32	20,27±1,49
Т-хелперлер абс. мөлшер мкл	0,66±0,07	0,76±0,05	0,69±0,05
Т-супрессорлар %	14,53±2,54	15,47±1,92	15,73±1,85
Т-супрессорлар абс. мөлшер мкл	0,77±0,40	0,55±0,08*	0,53±0,06*
В лимфоциттер %	21±2,09	20,53±1,87	18,47±1,67
В-лимфоциттер абс. мөлшер мкл	0,63±0,13	0,77±0,08	0,63±0,07
РТМЛ ФГА %	21±2,01	15,47±1,87*	20,93±2,45
Фаг-з %	46,80±3,16	46,67±3,34	44,13±3,44
Фаг.саны	3,90±2,12	2,51±0,38	2,25±0,23
НСТ	7,53±1,08	4,40±1,62*	5,40±1,10*
ЦИК	76,55±8,00	82,16±3,32	80,34±4,37

Ескерту: \* - p&lt;0.05 бақылаумен салыстырғанда

Кесте 2.

**Адреналин және метопролол енгізген кезде пуринді нуклеотидтер алмасуы және антиоксидантты жүйе ферменттері белсенділігінің өзгерулері.**

(Table 2. Changes in the metabolism of purine nucleotides and the activity of enzymes of the antioxidant system when adrenaline and metoprolol are administered)

Көрсеткіш	Бақылау n=20	Адреналин n=15	Метопролол n=15
AD мкмоль/мг мин	532,60±26,20	1309,09±150,49*	1912,37±36,17*
AMPD мкмоль/мг мин	419,83±54,68	558,29±50,35*	691,14±29,60*
5'Н мкмоль/мг мин	27,49±1,31	37,54±3,02*	48,99±0,57*
А коэффициенті (5'Н/AMPD)	0,06±0,02	0,07±0,05	0,07±0,02
В коэффициенті (AD/ AMPD)	1,26±0,27	2,34±0,40*	2,76±0,02*
ГР мкмоль NADPH /г мин	3,54±0,58	3,54±0,36	4,47±0,55
ГПО мкмоль тотық. глутатион/г мин	469,7±30,74	570,09±15,20*	253,80±18*
Каталаза моль/л мин	81,62±4,54	80±2,63	59,91±5,29*
МДА нмоль/л	0,73±0,11	0,63±0,05	0,39±0,05*
ДК менш. бірл./мл	1,18±0,23	1,60±0,13*	2,06±0,20*

Ескерту: \* - p&lt;0.05 бақылаумен салыстырғанда

Гиперадреналемияға дейін екі күн аралығында жануарларға 25 мг/кг дозада енгізілген метопролол лейкоциттердің, Т-супрессорлардың санын төмендетеді, РТМЛ жоғарылатады. Жануарларға 100 мкг қосынды доза түрінде күніне 10 күн аралығында рег ос енгізілген АМР және аденозин белгілі-бір дәрежеде, метопролол тәрізді, адреналиннің иммунды статус көрсеткіштеріне әсерлерін өзгертеді: лейкоциттердің, Т-лимфоциттердің және Т-супрессорлардың жалпы санын төмендетеді, РТМЛ деңгейін арттырады.

Симпатикалық гиперактивациясы бар жануарларға алдын-ала 25 мг/кг дозада енгізілген метопролол қан сары суында пуринді нуклеотидтер алмасуы және антиоксидантты жүйе ферменттерінің белсенділіктерінің келесі өзгерістеріне әкеледі (кесте 4).

Симпатикалық гиперактивациясы бар жануарларға метопрололды енгізген соң, қан сары суында пуриндер метаболизмі ферменттерінің белсенділігі жоғарылайды AD, AMPD, 5'Н, антиоксидантты жүйе ферменттерінің (ГР, ГПО, каталаза) белсенділігі төмендейді және МДА деңгейі азаяды (кесте 4).

Метопролол тәрізді, аденозинмен қосынды түрде АМР енгізу (қосынды доза 100 мкг) гиперадреналемия кезінде пуриндер метаболизмі ферменттерінің AD, AMPD, 5'Н белсенділігін арттырады, ГПО, каталаза белсенділігін және МДА деңгейін төмендетеді. Алайда, β1-адреноблокатор метопрололдан ерекшелігі, АМФ және аденозинді енгізу қан сары суында ГР белсенділігін жоғарылатады.

Кесте 3.

**Симпатикалық гиперактивация кезінде жануарларға β1-адреноблокатор метопролол, АМФ және аденозин енгізген кездегі иммунды статус.**

(Table 3. Immune status when β1-adrenoblocker metoprolol, AMP and adenosine were administered to animals during sympathetic hyperactivation).

Көрсеткіш	Адреналин n=20	Адреналин+ метопролол n=20	Адреналин+АМФ және аденозин n=20
Лейкоциттер (10 <sup>9</sup> /л) жалпы саны	9,35±0,12	8,65±0,20*	8,10±0,45*
Лимфоциттер (%)	40,93±3,02	40,40±1,03	42,87±1,44
Лимфоциттер, абс. мөлшері мкл, 10 <sup>9</sup> /л	3,77±0,14	3,50±0,14	3,46±0,20
Т-лимфоциттер (%)	36,73±1,94	40,53±1,48	41,33±1,72*
Т-лимфоциттер абс. мөлшері мкл	1,38±0,10	1,42±0,09	1,43±0,09
Т-хелперлер (%)	20,07±1,32	21,67±1,31	22,73±1,37
Т-хелперлер абс. мөлшері мкл	0,76±0,05	0,75±0,05	0,83±0,08
Т-супрессорлар (%)	15,47±1,92	13,13±1,35	13,93±1,45
Т-супрессорлар абс. мөлшері мкл	0,55±0,08	0,46±0,04*	0,48±0,05*
В лимфоциттер (%)	20,53±1,87	19,87±1,48	19,80±1,51
В-лимфоциттер абс. мөлшері мкл	0,77±0,08	0,69±0,05	0,68±0,05
РТМЛ ФГА (%)	15,47±1,87	20,60±1,70*	19,80±1,46*
Фаг-з (%)	46,67±3,34	42,33±2,53	45±2,22
Фаг.саны	2,51±0,38	2,25±0,14	2,36±0,22
НСТ	4,40±1,62	5,0±1,19	5,27±1,20
ЦИК	82,16±3,32	79,39±4,66	82,21±5,26

Ескерту: \*- p<0.05 адреналинмен салыстырғанда

Кесте 4.

**Симпатикалық гиперактивацияда жануарларға β1-адреноблокатор метопролол, АМФ және аденозинді енгізген кезде қан сары суында пулинді нуклеотидтер алмасуы және антиоксидантты жүйе ферменттерінің белсенділіктерінің өзгерістері.**

(Table 4. Changes in purine nucleotide metabolism and activities of antioxidant system enzymes in blood serum when β1-adrenoblocker metoprolol, AMP and adenosine are administered to animals with sympathetic hyperactivation).

Көрсеткіш	Адреналин n=20	Адреналин + метопролол n=15	Адреналин+АМФ және аденозин n=15
AD мкмоль/мг мин	1309,09±150,49	2073,61± 2,23*	1765,30±40,81*
AMPD мкмоль/мг мин	558,29±50,35	760,65± 23,85*	644,49±30,35*
5'Н мкмоль/мг мин	37,54±3,02	51,38±0,76*	45,21±1,83*
А коэффициенті (5'Н/AMPD)	0,07±0,05	0,06±0,02	0,07±0,02
В коэффициенті (AD/ AMPD)	2,34±0,40	2,72±0,18	2,73±0,28
ГР мкмоль NADPH / г мин	3,54±0,36	2,95±0,29*	5,32±0,37*
ГПО мкмоль тотыққан глутатион/ г мин	570,09±15,20	244,73±10,36*	247,67±23,24*
Каталаза моль/л мин	80±2,63	51,69±4,96*	58,87±6,44*
МДА нмоль/л	0,63±0,05	0,27±0,02*	0,44±0,05*
ДК мөнш.бірл./мл	1,60±0,13	1,42±0,11	1,73±0,19

Ескерту: \*- p<0.05 адреналинмен салыстырғанда

Олай болса, симпатикалық гиперактивация кезінде қан сары суында жануарларға көрсетілген дозаларда β1-адреноблокатор метопрололды да, аденозинмен қосынды түрде АМФ енгізу де, белгілі-бір дәрежеде пероксидация процесін төмендетеді және соған адекватты түрде ГПО және каталаза белсенділігін азайтады, бірақ ГР белсенділігі белсендірілуі мүмкін.

Алынған мәліметтер симпатикалық гиперактивация әсерлерінің ерекшеліктерін, АМФ және аденозиннің иммунды статусқа, антиоксидантты қорғау жүйесіне және пулинді нуклеотидтер метаболизмі ферменттеріне әсерлерін толық көрсетеді.

Аденозин – антиаритмиялық әсер көрсетеді (әсіресе, қарыншауустілік тахиаритмияларда). AV-өткізгіштікті баяулатады, AV-түйіннің рефрактерлігін

арттырады, AV –түйінге қозудың қайта ену жолына кедергі жасайды, синусты түйіннің автоматизмін төмендетеді. Сонымен қатар қан тамырларын кеңейтуші әсер етеді, артериалды гипотензияны тудырады [15].

Жалпы, аденозиннің көптеген әсерлерінің пайда болуы өзгешелік аденозинді рецепторлардың белсендірілуіне байланысты. Әсер етуі – жедел түрде басталады. Өткізгіштің бұзылыстары, синусты брадикардия, тұрақсыз стенокардия, жүрек ақаулары, перикардит, гиповолемия, бронхиалды астмасы бар науқастарға аденозинді өте сақтықпен пайдаланады. Аденозинді пайдаланған кезде артериалды қысымды, жүрек қағысының жиілігін, ЭКГ бақылауын жүргізіп отыру қажет [11].

Аденозин миокардтың ишемияға және гипоксияға бейімделуінде маңызды рөл атқарады [27]. Жүрекке антиаритмиялық әсер көрсете отыра, аденозин катехоламиндер индуцирлеген атриовентрикулярлы өткізгіштікті баяулатады. Жүректің  $\beta$ -адренорецепторлары арқылы әсер ете отыра, аденозин кардиалды жиырылғыштықты төмендетеді. Аденозиннің А1-рецепторлары агонистерінің прекодиционерленуі тәуелді механизмнің А(2А) рецепторлары арқылы жасушалық иммунды жауапты тежейді [25].

Адреналин тәрізді, кардиоселективті  $\beta_1$ -блокатор метопролол, қан сары суында AMPD, AD және 5'Н ферменттерінің белсендірілуін тудырады, лейкоциттердің, лимфоциттердің жалпы санының арттырады, Т-супрессорлар, НСТ санын төмендетеді, В коэффиценті және ДК деңгейін жоғарылатады. Бірақ адреналиннен ерекшелігі, метопролол ГПО және каталаза белсенділігін төмендетеді және МДА деңгейін азайтады.

Пуринды нуклеотидтердің маңызы өте зор: олар жасушалық мембраналардың өткізгіштігіне, қан ұю процесіне, простагландиндердің бөлінуіне әсер етеді, сонымен қатар тотығу-тотықсыздану реакцияларына қатысады, НАД, НАДФ, ФАД коферменттерінің құрамына кіреді. Маңызды қызметтерінің қатарына нуклеин қышқылдарының синтезіне қатысуы, қан айналуын реттеуі, энергетикалық алмасуы процесіне реттеуші әсері жатады [13].

Жүрекке қосымша жүктеме артқанда немесе стресс кезінде катехоламиндердің артуында АТФ және креатинфосфат деңгейі төмендейді. Бұл өз кезегінде 5'-нуклеотидазаның белсендірілуіне және АМФ-тан аденозиннің түзілуінің артуына әкеледі [16].

Қанда оттегі деңгейінің төмендеуі миокардиоциттердің аденозинді синтездеуін ынталандырады, ол артериолаларға жетіп, олардың дилатациясын тудырады, қан ағымын арттырады, сол арқылы оттегінің жеткізілуін, АТФ және креатинфосфат синтезінің күшеюін қамтамасыз етеді. Бұл макроэрттер деңгейінің артуы 5'-нуклеотидазаны ингибиторлайды, аденозиннің бөлінуін төмендетеді [20]. Симпатикалық гиперактивациясы бар жануарларға метопрололды енгізген соң, қан сары суында лейкоциттердің, Т-супрессорлардың саны төмендейді, РТМЛ жоғарылайды, AD, AMPD, 5'Н белсенділігі артады, антиоксидантты жүйе ферменттерінің (ГР, ГПО, каталаза) белсенділігі төмендейді және МДА деңгейі азаяды.

Жануарларға 100 мкг қосынды доза түрінде енгізілген АМФ және аденозин белгілі-бір дәрежеде, метапролол тәрізді, лейкоциттердің, Т-лимфоциттердің және Т-супрессорлардың жалпы санын төмендетеді, РТМЛ деңгейін, пуриндер метаболизмі ферменттерінің AD, AMPD, 5'Н белсенділігін арттырады, ГПО, каталаза белсенділігін және МДА деңгейін төмендетеді. Алайда,  $\beta_1$ -адреноблокатор метопрололдан ерекшелігі, АМФ және аденозинді енгізу қан сары суында ГР белсенділігін жоғарылатады.

Жасушалық және гуморальды иммунитеттің негізін лимфоциттердің түрлі субпопуляциясындағы

нуклеотидті алмасу ферменттері белсенділігінің өзгеруі құрайтыны белгілі [18].

Пуринды нуклеотидтер АМФ және ГМФ биоэнергетикалық процестерде негізгі басты орын алады, олар нуклеин қышқылдарының құрылымдық компоненттері болып табылады, коферменттердің құрамына енеді.

Лимфоциттерде аденозиннің деңгейін бақылаушы ферменттер белсенділігінің бұзылыстары көптеген иммундыжетіспеушілік жағдайларға себеп болады, атап айтқанда АДА жетіспеушілігі Т- және В-лимфоциттердің қызметі бұзылуымен және мөлшері төмендеуімен, сонымен қатар CD3 лимфоциттердің қызметі бұзылуымен сипатталатын ауыр иммундыжетіспеушілік жағдайға әкеп соғады [23]. Олай болса, пуринды нуклеотидтер жүйесі иммунды жасушаларға реттеуші әсер етеді және адаптациялық иммунды механизмдерді қамтамасыз етеді.

Жоғарыда көрсетілген мәліметтердің барлығы симпатикалық гиперактивация кезінде қан сары суында  $\beta_1$ -адреноблокатор метопрололды да, аденозинмен қосынды түрде АМФ енгізу де гиперадреналинемия әсерінен туындаған пероксидация процесін төмендететінін және соған адекватты түрде ГПО және каталаза белсенділігін азайтатынын дәлелдейді.

Жасушалар деңгейінде реттеуші жүйе ретінде, пуринды нуклеотидтер және олардың туындылары (АТФ, АДФ, АМФ, аденозин, инозин, цАМФ) жүйке-бұлшық ет, секреторлы және басқа да физиологиялық қызметтер атқарып қана қоймай, сонымен қатар энергетикалық алмасу және иммунды жүйенің реттеушісі ретінде қызмет атқаратыны белгілі [17]. Әсіресе пуринды нуклеотидтер жүйесінің өкілі ретінде аденозин және цАМФ иммунды жүйе жасушаларының қызметін реттеуде маңызы зор. Лимфоциттерде аденозин ДНК репликациясын тежеп, пуриндер синтезін төмендетеді. Аденозиннің ингибиторлық белсенділігі лимфоциттердегі цАМФ деңгейінің артуымен қатар жүреді [19].

Көптеген зерттеулер пуринды нуклеотидтер алмасуы ферменттерінің белсенділігін зерттеу - ғылымның өзекті және алдыңғы қатарлы бағыты болып табылатындығын көрсетеді [22]. Аталған зерттеулер көптеген аурулардың патогенезін иммунобиохимиялық тұрғыдан түсіндіруге мүмкіндік береді. Өйткені, лимфоциттерде аденозиннің деңгейін бақылаушы ферменттердің белсенділігінің бұзылуы көптеген иммунды жетіспеушілік жағдайларды тудырады: аденозиндезаминазаның жетіспеушілігі ауыр иммунды жетіспеушілікті тудырып, Т және В лимфоциттердің санының және қызметінің бұзылуына әкеп соғады; 5'-нуклеотидазаның жетіспеушілігі жеңіл түрдегі иммунды жетіспеушілікті тудырады.

Пуринды қосылыстардың, аденозиннің және оның фосфорлы туындыларының (аденинді нуклеотидтердің) кардиомиоциттердегі белсенділігі ерекше назар аударуды қажет етеді. Бұл қосылыстардың маңызы-барлық тірі жүйелердің тіршілігіне қажетті энергияны түзуі және басқа түрге айналдыруы болып табылады. Аденозиннің қосылыстары барлық жасушаларда болады [4].

**Қорытынды**

Симпатикалық гиперактивация кезінде метопрололды енгізу арқылы  $\beta_1$ -адренорецепторларды тежеу, жүректе AD, AMPD және 5'H белсендірілуіне әкеледі, МДА және ДК мөлшері төмендейді және соған адекватты түрде ГР, ГПО және каталаза белсенділігі төмендейді.

Симпатикалық гиперактивациясы бар жануарларға AMP және аденозинді енгізу, жүректе зерттелетін көрсеткіштердің  $\beta_1$ -адреноблокатор метопрололды енгізген кездегіге ұқсас өзгерістеріне әкеледі. Бірақ,  $\beta_1$ -адреноблокатор метопрололдан ерекшелігі, аденозин және АМФ енгізу – ГР белсенділігінің артуына және аденозин мен AMP катаболизмі жағына қарай AD+AMPD/5'H белсенділіктері қатынастарының жоғарылауына әкеледі.

Алынған мәліметтерді сараптау симпатикалық гиперактивация кезінде, жүректе  $\beta_1$ -адреноблокаданың да, көрсетілген дозада жануарларға AMP пен аденозинді енгізудің де пероксидация процесін азайтатынын және соған адекватты түрде антиоксидантты қорғау ферменттерінің белсенділігін төмендететіні туралы қорытынды жасауға мүмкіндік береді.

**Авторлардың үлестері:** Барлық авторлар мақаланың бөлімдерін іздеуге, әдебиеттерге шолу жасауға және жазуға бірдей үлес қосты.

**Мүдделер қақтығысы:** Авторлар мүдделер қақтығысы жоқ деп мәлімдемейді.

**Қаржыландыру:** Бұл жұмысқа сырттан қаржыландыру болған жоқ. Авторлар бұл қолжазбаның түпнұсқа екенін және бұрын жарияланбағанын және қазіргі уақытта басқа жерде жариялау қарастырылмағанын мәлімдейді.

**Әдебиеттер:**

1. Алиев С.А. Глутатион как компонент антиоксидантной защитной системы в структурах головного мозга в норме и при пищевой депривации животных. Биологические науки. 2017. №1-3(27). С. 269-276.
2. Еремеев А.Г. Современные антиаритмические средства. Какой выбор у клинициста? Молодой ученый. 2018. №46(232). С. 80-86.
3. Козловский В.И., Зинчук В.В., Станкевич П.Б., Хлопицкий С. Роль аденозина в регуляции функций сердечно-сосудистой системы. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2007. №1(17). С. 49-53.
4. Литвицкий П.Ф., Мальцева Л.Д. Нарушения обмена белков, аминокислот и нуклеиновых кислот. Вопросы современной педиатрии. 2015. Т. 14, №1. С. 95-107.
5. Тапбергенов С.О. Механизмы адаптации и ферменты обмена адениловых нуклеотидов. Современные проблемы экологической физиологии: матер. науч.-практ. конф. – Алматы, 2008. –154 с.
6. Тапбергенов С.О. Тапбергенов Т.С. Ферменты метаболизма пуриновых нуклеотидов и иммунный статус при стрессорных состояниях разного происхождения. Успехи современного естествознания. М., 2007. №7. С. 92-93.
7. Тапбергенов Т.С. Возрастные особенности активности ферментов цикла пуриновых нуклеотидов в лимфоцитах при стрессе. Материалы науч.-практ.

конф., посв. 10-летию Республики Казахстан. Алматы, 2000. С. 345-248.

8. Abdelsaid M.A., El-Remessy A.B. S-glutathionylation of LMW-PTP regulates VEGF-mediated FAK activation and endothelial cell migration. J Cell Sci. 2012. №125. P. 4751–4760.

9. AbdulSalam S.F., Thowfeik F.S., Merino E.J. Excessive Reactive Oxygen Species and Exotic DNA Lesions as an Exploitable Liability. Biochemistry. 2016. №55(38). P. 5341-5352.

10. Antonioli L., Fornai M., Blandizzi C., Pacher P., Haskó G. Adenosine signaling and the immune system: When a lot could be too much. Immunol Lett. 2019. №205. P. 9-15.

11. Berndt C., Lillig C.H. Glutathione, Glutaredoxins, and Iron. Antioxid Redox Signal. 2017. №27(15). P. 1235-1251.

12. Chen W., Wu Y., Li L. et al. Adenosine accelerates the healing of diabetic ischemic ulcers by improving autophagy of endothelial progenitor cells grown on a biomaterial. Sci Rep. 2015. №5. P. 11594.

13. Chen Y. et al. Functional effects of enhancing or silencing adenosine A<sub>2b</sub> receptors in cardiac fibroblasts. Am J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2004. №287. P. 2478–2486.

14. Csoka B. et al. A<sub>2A</sub> adenosine receptors and C/EBP $\beta$  are crucially required for IL-10 production by macrophages exposed to Escherichia coli. Blood. 2007. №110. P. 2685–2695.

15. Fenouillet E., Mottola G., Kipson N., Paganelli F., Guieu R., Ruf J. Adenosine Receptor Profiling Reveals an Association between the Presence of Spare Receptors and Cardiovascular Disorders. Int J Mol Sci. 2019. №20(23). P. 5964.

16. Fredholm B.B., Chern Y., Franco R., Sitkovsky M. Aspects of the general biology of adenosine A<sub>2A</sub> signaling. Prog. Neurobiol. 2007. №83. P. 263–276.

17. Gessi S. et al. The A<sub>3</sub> adenosine receptor: an enigmatic player in cell biology. Pharmacol. Ther. 2008. №117. P. 123–140.

18. Haskó G., Antonioli L., Cronstein B.N. Adenosine metabolism, immunity and joint health. Biochem Pharmacol. 2018. №151. P. 307-313.

19. Haskó György et al. Adenosine receptors: therapeutic aspects for inflammatory and immune diseases. Nature reviews. Drug discovery. 2008. Vol.7(9). P. 759-770.

20. Jacobson K.A., Tosh D.K., Jain S., Gao Z.G. Historical and Current Adenosine Receptor Agonists in Preclinical and Clinical Development. Front Cell Neurosci. 2019. №13. P. 124.

21. Moffatt B.A., Ashihara H. Purine and pyrimidine nucleotide synthesis and metabolism. Arabidopsis Book. 2002. №1. P. 18.

22. Moran L., Gutteridge J., Quinlan G. Thiols in cellular redox signalling and control. Curr. Med. Chem. 2001. Vol. 8, №7. P. 763-772.

23. Naamani O., Chaimovitz C., Douvdevani A. Pharmacological preconditioning with adenosine A(1) receptor agonist suppresses cellular immune response by an A(2A) receptor dependent mechanism. Int Immunopharmacol. 2014. Vol. 20, №1. P. 205-212.



24. Porkka-Heiskanen T., Kalinchuk A.V. Adenosine, energy metabolism and sleep homeostasis. *Sleep Med Rev.* 2011. №15. P. 123–135.

25. Ryzhov S., Goldstein A.E., Biaggioni I., Feoktistov I. Cross-talk between G<sub>s</sub>- and G<sub>q</sub>-coupled pathways in regulation of interleukin-4 by A<sub>2B</sub> adenosine receptors in human mast cells. *Mol. Pharmacol.* 2006. №70. P. 727–735.

26. Singh L., Kulshrestha R., Singh N., Jaggi A.S. Mechanisms involved in adenosine pharmacological preconditioning-induced cardioprotection. *Korean J Physiol Pharmacol.* 2018. №22(3). P. 225–234.

27. Singh L., Virdi J.K., Maslov L.N., Singh N., Jaggi A.S. Investigating the possible mechanisms involved in adenosine preconditioning-induced cardioprotection in rats. *Cardiovasc Ther.* 2018. №36(3). P. 12328.

28. Su L.J., Zhang J.H., Gomez H., Murugan R., Hong X., Xu D., Jiang F., Peng Z.Y. Reactive Oxygen Species-Induced Lipid Peroxidation in Apoptosis, Autophagy, and Ferroptosis. *Oxid Med Cell Longev.* 2019. №1. P. 5080843.

29. Zhong H. et al. Activation of murine lung mast cells by the adenosine A<sub>3</sub> receptor. *J. Immunol.* 2003. №171. P. 338–345.

#### References: [1-7]

1. Aliev S.A. Glutation kak komponent antioksidantnoi zashhitnoi sistemy v strukturakh golovnogo mozga v norme i pri pishhevoi deprivatsii zhivotnykh [Glutathione as a component of the antioxidant defense system in brain structures in normal conditions and during food deprivation of animals]. *Biologicheskie nauki* [Biological Sciences] 2017. №1-3(27). pp. 269-276. [in Russian]

2. Ereemeev A.G. Sovremennye antiaritmicheskie sredstva. Kakoi vybor u klinitsista? [Modern antiarrhythmic drugs. What choice does the clinician have?]. *Molodoi*

*uchenyi* [Young scientist]. 2018. №46 (232). pp. 80-86. [in Russian]

3. Kozlovskij V.I., Zinchuk V.V., Stankevich P.B., Hlopickij S. Rol' adenozina v regulatsii funktsii serdechno-sosudistoi sistemy [The role of adenosine in the regulation of cardiovascular system functions]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* [Journal of Grodno State Medical University]. 2007. №1(17). pp.49-53. [in Russian]

4. Litvickij P.F., Mal'ceva L.D. Narusheniya obmena belkov, aminokislot i nukleinykh kislot [Disorders of protein, amino acid and nucleic acid metabolism]. *Voprosy sovremennoi pediatrii* [Issues of modern pediatrics]. 2015. T. 14, №1. pp. 95-107. [in Russian]

5. Tapbergenov C.O. *Mekhanizmy adaptatsii i fermenty obmena adenilovykh nukleotidov. Sovremennye problemy ekologicheskoi fiziologii: mater. nauch.-prakt. konf.* [Adaptation mechanisms and enzymes of adenyl nucleotide metabolism]. Almaty, 2008. 54 p. [in Russian]

6. Tapbergenov S.O. Tapbergenov T.S. Fermenty metabolizma purinovykh nukleotidov i immunnyi status pri stressornykh sostojaniyakh raznogo proiskhozhdeniya [Enzymes of purine nucleotide metabolism and immune status under stress conditions of various origins]. *Uspekhi sovremenno estestvoznaniya* [Advances of modern natural science]. M., 2007. №7. pp. 92-93. [in Russian]

7. Tapbergenov T.S. Vozrastnye osobennosti aktivnosti fermentov tsikla purinovykh nukleotidov v limfotsitah pri stresse [Age-related features of the activity of purine nucleotide cycle enzymes in lymphocytes under stress]. *Materialy nauch.-prakt. konf., posv. 10-letiyu Respubliki Kazahstan* [Scientific and practical materials. conf., dedicated 10th anniversary of the Republic of Kazakhstan]. Almaty, 2000. – pp. 345-248. [in Russian]

#### Контактная информация:

Советов Бақытбек Советұлы - PhD, и.о. доцента кафедры биохимии и химических дисциплин, НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 071403, г. Семей, ул. Абая 103.

E-mail: b.a.h.i.t@mail.ru

Телефон: 87769099697

Получена: 09 Ноября 2023 / Принята: 15 Мая 2024 / Опубликовано online: 30 Июня 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.3.008

УДК 616-036.864:674.031.657.25

## ИССЛЕДОВАНИЕ РАНОЗАЖИВЛЯЮЩИХ СВОЙСТВ СУБСТАНЦИИ НА ОСНОВЕ РАСТЕНИЯ ЖУЗГУН (G15) В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

**Женис Н. Сакуов<sup>1,2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-9885-3778>

**Жанагуль Р. Хасенбекова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-1472-9412>

**Карлыгаш С. Калиекова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-4163-6289>

**Индира К. Уызбаева<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-4282-4799>

**Акмарал А. Жантуреева<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-5063-6312>

**Гульнар Д. Жусупова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-7326-4002>

**Динар Ш. Таржанова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-3740-1874>

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

<sup>2</sup> Национальный Научный Центр Материнства и Детства, г. Астана, Республика Казахстан.

### Резюме

**Введение.** Использование лекарственных трав приобретает все большее значение как альтернативного лечения во многих странах для лечения ран и ожоговых травм. Растения из семейства Гречишных содержат биологические активные вещества различных классов природных соединений: флавоноиды, дубильные вещества, терпеноиды, аминокислоты, углеводы, микроэлементы, эфирные масла, что определяет их применение в народной медицине, как противовоспалительного средства и создает перспективы для дальнейшего экспериментального исследования.

**Цель исследования.** Оценка ранозаживляющего свойства субстанции G15, полученной из растения Жузгун семейства Гречишных на экспериментальной модели ожоговой раны у крыс.

**Материал и методы.** Субстанция предоставлена НИИ биоорганической химии ЕНУ имени Л.Н. Гумилева. На эмульсионной основе липодерма приготовлена мазь в 3-х концентрациях: 1%, 3% и 5% мази субстанции G.15. В качестве препаратов сравнения взяты 10% Метилурациловая мазь (производитель АОА «Биосинтез» Российская Федерация), Облепиховое масло (производитель ПК Фирма «Кызылмай» Республика Казахстан). Изучение ранозаживляющей активности субстанции *in vivo* проводили на модели ожоговой раны у крыс в 6 группах. Процесс регенерации ткани оценивали по срокам отторжения ожогового струпа, срокам эпителизации и полному заживлению раны на 1, 7, 14, 21 и 28-е сутки и результатам гистологического анализа среза тканей на 1, 15 и 30-е сутки исследования.

**Результаты.** Ранозаживление в опытных группах животных характеризовалось более лёгким течением процесса, купированием распространения некроза в глубокие слои кожи. В целом, наименьшие сроки заживления ожоговых ран отмечены при применении 5% мази субстанции и метилурациловой мази. Так в сравнении с контролем сроки заживления ран сократилось на 12,0 и 10,72 дней соответственно, менее выраженные данные в других опытных группах. Гистоморфологические исследования подтвердили динамику восстановления кожной ткани после ожога.

**Выводы.** Полученные данные свидетельствуют о том, что 5% мазь на основе субстанции G15 из растения Жузгун обладает ранозаживляющей активностью и превосходит по своей эффективности облепиховое масло, 1% и 3% мази субстанции и сопоставим по эффективности с метилурациловой мазью.

**Ключевые слова:** ожог, рана, субстанция Жузгун, регенерация.

### Abstract

## EXPERIMENTAL STUDY OF THE WOUND-HEALING PROPERTIES OF A SUBSTANCE BASED ON THE ZHUZGUN PLANT (G15)

**Zhenis N. Sakuov<sup>1,2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-9885-3778>

**Zhanagul R. Khassenbekova<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-1472-9412>

**Karlygash S. Kaliyekova<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-4163-6289>

**Indira K. Uyzbaeva<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-4282-4799>

**Akmaral A. Zhantureeva<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-5063-6312>

**Gulnara D. Zhussupova<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-7326-4002>

**Dinar Sh. Tarzhanova<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-3740-1874>

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

<sup>2</sup> National Scientific Center of Motherhood and Childhood, Astana, Republic of Kazakhstan.

**Introduction.** The use of medicinal herbs is becoming increasingly important as an alternative treatment in many countries for the treatment of wounds and burn injuries. Plants from the Buckwheat family contain biologically active substances: flavonoids, tannins, terpenoids, amino acids, carbohydrates, trace elements, essential oils, which determines its use in traditional medicine as an anti-inflammatory agent.

**Aim of the study.** Evaluation of the wound-healing properties of the G15 substance from the Zhuzgun of the Buckwheat family an experimental model of a burn wound in rats.

**Materials and methods.** The substance was provided L.N. Gumilyov Eurasian National University. An ointment was prepared of Lipoderm: 1%, 3% and 5% ointment of substance G15. 10% Methyluracil ointment, Sea Buckthorn oil were taken as comparison drugs. The study of the wound-healing activity of the substance was carried out on burn wound model in rats in 6 groups. The process of tissue regeneration was assessed by the timing of burn scab rejection, the timing of epithelization and complete healing on days 1, 7, 14, 21 and 28. Results of histological analysis on days 1, 15 and 30 of the study.

**Results.** Wound healing in the experimental groups of animals was characterized by an easier course of the process, stopping the spread of necrosis into the deep layers of the skin. In general, the shortest healing time for burn wounds was observed when using 5% and methyluracil ointment. So, in comparison with control, the wound healing time was reduced by 12,0 and 10,72 days, respectively, less pronounced data in other experimental groups. Histomorphological studies confirmed the dynamics of skin tissue restoration after a burn.

**Conclusions.** The data obtained indicate that 5% ointment based on the substance from Zhuzgun has wound-healing activity, is superior in its effectiveness to sea buckthorn oil, 1% and 3% ointment, and is comparable in effectiveness to methyluracil ointment.

**Key words:** burn, wound, substance Zhuzgun, regeneration.

Түйіндеме

## ЖҮЗГҮН ӨСІМДІГІНІҢ НЕГІЗІНДЕГІ СУБСТАНЦИЯСЫНЫҢ ЖАРАНЫ ЕМДЕУ ҚАСИЕТІН ЭКСПЕРИМЕНТТІК ЗЕРТТЕУ (G15)

**Женис Н. Сакуов**<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9885-3778>

**Жанагуль Р. Хасенбекова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1472-9412>

**Карлыгаш С. Калиева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4163-6289>

**Индира К. Уызбаева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4282-4799>

**Акмарал А. Жантуреева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5063-6312>

**Гульнар Д. Жусупова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-7326-4002>

**Динар Ш. Таржанова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3740-1874>

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

<sup>2</sup> Ана мен бала ұлттық ғылыми орталығы, Астана қ., Қазақстан Республикасы.

**Кіріспе.** Жаралар мен күйік жарақаттардың емінде дәрілік шөптерді қолдану көптеген елдерде альтернативті ем ретінде маңызы артып келуде. Қарақұмық тұқымдасының өсімдіктерінде табиғи қосылыстардың әртүрлі кластарындағы биологиялық белсенді заттар бар: флавоноидтар, таниндер, терпеноидтар, амин қышқылдары, көмірсулар, микроэлементтер, эфир майлары, бұл оның қабынуға қарсы зат ретінде дәстүрлі медицинада қолданылуын түсіндіреді және бұл өсімдіктерді одан әрі зерттеуге талпыныс береді.

**Зерттеу мақсаты.** Қарақұмық тұқымдасының Жүзгүн өсімдігінен алынған G15 субстанциясының жараны емдеу қасиетін егеуқұйрықтардағы күйік жарасының тәжірибелік үлгісі бойынша бағалау.

**Материалдар мен зерттеу әдістері.** G15 субстанциясын Л.Н.Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университетінің биорганикалық химия ғылыми-зерттеу институты ұсынған. Липодерм эмульсиясының негізінде 3 концентрацияда G.15 затының жақпа майы дайындалды: 1%, 3% және 5%. Салыстырмалы препараттар ретінде 10% Метилурацил жақпа майы (өндіруші Биосинтез, РФ), шырғанақ майы (Қызылмай ПК фирмасының өнімі, ҚР) алынды. Субстанцияның *in vivo* жараларды емдеу белсенділігін зерттеу 6 топтағы егеуқұйрықтардағы күйік жарасының үлгісінде жүргізілді. Тіндердің регенерация процесі 1, 7, 14, 21 және 28-ші күндерде күйік қабыршағынан тазалану, эпителизация және жараның толық жазылу мерзімдері және зерттеудің 1, 15 және 30-шы күндерінде тіндердің кесінділерінің гистологиялық талдау нәтижелері бойынша бағаланды.

**Нәтижелер.** Жануарлардың тәжірибелік топтарында жараның жазылуы терінің терең қабаттарына некроздың таралуын тоқтататын процестің жеңіл жүруімен сипатталды. Жалпы күйік жараларының ең қысқа жазылу уақыты заттың 5% жақпа майын және метилурацил жақпа майын қолданғанда байқалды. Сонымен, бақылаумен салыстырғанда жараның жазылу уақыты сәйкесінше 12,0 және 10,72 күнге қысқарды, ал басқа эксперименттік топтарда жара жазылу уақыты ұзағырақ болды. Гистоморфологиялық зерттеулер күйіктен кейін тері тінінің қалпына келу динамикасын растады.

**Қорытындылар.** Алынған мәліметтер Жүзгүн өсімдігінен алынған G15 субстанциясының негізіндегі 5% жақпа майы жараны емдейтін әрекетке ие және өзінің тиімділігі бойынша шырғанақ майынан, 1% және 3% субстанция жақпа майынан жоғары және тиімділігі жағынан метилурацил жақпа майымен салыстыруға болатынын көрсетеді.

**Түйінді сөздер:** күйік, жара, жүзгүн заты, регенерация.

**Для цитирования / For citation / Дәйексөз үшін:**

Сакуов Ж.Н., Хасенбекова Ж.Р., Калиева К.С., Уызбаева И.К., Жантуреева А.А., Жусупова Г.Д., Таржанова Д.Ш. Исследование ранозаживляющих свойств субстанции на основе растения Жузгун (G 15) в эксперименте // Наука и Здравоохранение. 2024. Т.26 (3). С. 73-81. doi 10.34689/SH.2024.26.3.008

Sakuov Zh.N., Khassenbekova Zh.R., Kaliyeva K.S., Uyzbaeva I.K., Zhantureeva A.A., Zhussupova G.D., Tarzhanova D.Sh. Experimental study of the wound-healing properties of a substance based on the Zhuzgun plant (G15) // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2024. Vol.26 (3), pp. 73-81. doi 10.34689/SH.2024.26.3.008

Сакуов Ж.Н., Хасенбекова Ж.Р., Калиева К.С., Уызбаева И.К., Жантуреева А.А., Жусупова Г.Д., Таржанова Д.Ш. Жузгун өсімдігінің негізіндегі субстанциясының жараны емдеу қасиетін эксперименттік зерттеу (G15) // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2024. Т.26 (3). Б. 73-81. doi 10.34689/SH.2024.26.3.008

**Введение**

На данный момент имеется широкий арсенал лекарственных средств для лечения ожоговых ран. Однако, в условиях антибиотикорезистентности микрофлоры ран и изменений иммунологической реакции организма, сопровождающихся длительным заживлением ран, поиск средств, стимулирующих регенерацию, остается актуальным. Одним из путей, при изыскании новых средств для лечения ран и ожоговых травм, может явиться изучение опыта народной медицины, разнообразный арсенал которой к настоящему времени, экспериментально, еще мало изучен. В научной литературе имеются сведения, указывающие на выраженную биологическую активность препаратов из целого ряда растений, в частности, на их ранозаживляющее действие. В состав фитопрепаратов входят биологически активные вещества, участвующие в различных биохимических реакциях, что обуславливает комплексное действие фитопрепаратов на течение раневого процесса [1].

Флора Казахстана насчитывает более 6000 видов растений, из которых около 150 используется в медицинской практике. В этой связи, перспективным является поиск и изучение новых источников ценных биологически активных соединений, на основе ранее малоизученных растительных веществ [3,5].

Одним из видов сырья для получения препаратов и биологически активных добавок является растение Жузгун из семейства Гречишных, из которого получена субстанция G15. Растения из семейства Гречишных содержат биологические активные вещества различных классов природных соединений: флавоноиды, дубильные вещества, терпеноиды, аминокислоты, углеводы, микроэлементы, эфирные масла [14], что определяет их применение в народной медицине как противовоспалительного средства и перспективным для дальнейшего исследования.

**Цель исследования.** Оценка ранозаживляющего свойства субстанции G15, полученной из растения Жузгун семейства Гречишных на экспериментальной модели ожоговой раны у крыс.

**Материал и методы.** Объект исследования - субстанция G15, выделенная из растения Жузгун безлистный, семейства Гречишных, представляющая собой порошок коричневого цвета, без запаха, малорастворимого в воде. Субстанция предоставлена НИИ биоорганической химии ЕНУ имени Л.Н. Гумилева. На эмульсионной основе липодерм приготовлена мазь в 3-х концентрациях: 1%, 3% и 5% мази субстанции G.15. Концентрация 5% оказалась окончательной, так как при

повышении концентрации более 5%, из-за высокого содержания в составе субстанции дубильных веществ, мазь становилась неоднородной и вязкой. Мазь была изготовлена совместно с «Terra Pharm».

В качестве препаратов сравнения взяты Метилурациловая мазь – 10% мазь для наружного и местного применения, желтоватого цвета (производитель АОО «Биосинтез» Российская Федерация), Облепиховое масло (производитель ПК Фирма «Кызылмай» Республика Казахстан).

В исследовании по изучению ранозаживляющей активности субстанции использовались белые беспородные крысы, обоего пола, массой 220-250 г. Все животные содержались в условиях вивария АО «Медицинский университет Астана» Министерства здравоохранения Республики Казахстан. Условия содержания животных соответствовали общепринятым нормам, на стандартном пищевом рационе, со свободным доступом к воде.

Работу с животными проводили с соблюдением принципов биоэтики, методических подходов к контролю качества экспериментов (одобрено этической комиссией НАО МУА, протокол №6 от 12.11.2015 года), а также в соответствии с положениями «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» [10,2]. Из эксперимента животные выводились путем передозировки изофлурана.

**Методы исследования.**

Изучение ранозаживляющей активности субстанции *in vivo* на модели ожоговой раны у крыс.

Для изучения ранозаживляющего свойства субстанции на спине у крыс выбривался участок шерсти размерами 5,0х5,0 см. Под изофлурановым наркозом на следующий день к выбритому участку прикладывалась плоскодонная колба с водой, нагретой до 100°C, диаметром 4,0 см, в течение 60 секунд [8]. В эксперимент были включены 54 животных, по 9 крыс в каждой группе. Местное лечение ожоговых ран проводили открытым методом: ежедневно, однократно мазь наносилась тонким слоем на рану. Экспериментальные животные были разделены на 6 групп:

- 1 группа - контрольная (местное лечение не проводилось);
- 2 опытная группа - получавшая лечение 1% мазью на основе субстанции G.15;
- 3 опытная группа – лечение 3% мазью G.15;
- 4 опытная группа – лечение 5% мазью G.15;
- 5 группа - сравнения с метилурациловой мазью;
- 6 группа - также сравнения с облепиховым маслом.

Динамику заживления ожоговых ран оценивали по срокам отторжения ожогового струпа, срокам эпителизации и полному заживлению раны. Через сутки после создания ожоговой раны, а также на 7, 14, 21, 28-е сутки, измерялась площадь ожога по методу Поповой, для этого к ожоговой ране прикладывался прозрачный трафарет, на который наносился контур раны. Затем рисунок переводился на миллиметровую бумагу, и подсчитывалась площадь раны. Динамику сокращения площади ожоговой раны оценивали в процентах ( $Y_t$ ) по следующей формуле:

$$Y_t = 100 \times (S_0 - S_t) / S_0$$

где,  $S_0$  - начальная площадь раны;

$S_t$  - площадь раны на день исследования  $t$ .

Процент сокращения площади раневой поверхности за сутки ( $\Delta S$ ) по отношению к предыдущему результату проводили по следующей формуле:

$$\Delta S = (S - S_n) \times 100 / S_{xt}$$

где  $S$  - площадь раны при предыдущем исследовании;

$S_n$  - площадь раны при данном измерении;

$t$  - число дней между измерениями.

Гистоморфологическое исследование ожоговой раны.

Образцы для морфологического исследования отбирали на 1, 15 и 30 сутки, чтобы в поле зрения попадали участки здоровой и поврежденной кожи. Гистологические препараты готовили по общепринятой методике [21]. Для этого иссеченные части фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, дегидратировали в растворах этанола с восходящей концентрацией и заливали в парафиновые блоки. Из парафиновых блоков делали срезы толщиной 5-7 микрон на полуавтоматическом микротоме, срезы окрашивали гематоксилин-эозином [7].

Статистическая обработка полученных данных.

Статистическая обработка проведена по стандартным методикам [13]. Достоверность численных данных оценивали, используя критерий Стьюдента. Различия между группами считались статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ .

#### Результаты.

Гистологическое исследование материала на 1-е сутки после нанесения термической травмы позволило определить глубину ожогового поражения соответствующей IIIA-IIIБ-степени клинической классификации ожогов с полным разрушением эпидермиса и соединительно тканной основы кожи. В подлежащих мягких тканях определялся протяженный коагуляционный мышечный некроз, местами распространяющийся до границы с жировой тканью.

Локальные изменения в ранах на 1-е сутки после формирования ожоговой модели во всех группах соответствовали 1 фазе раневого процесса: ожоговая рана была покрыта струпом, с признаками острого воспаления в виде отека, гиперемии, инфильтрации краев раны и окружающих тканей. В ходе лечения во всех группах до отпадения ожогового струпа различия в течении раневого процесса не было [6,9].

Так, в группе, где лечение проводили 5% мазью субстанции G15, отпадение ожогового струпа произошло на  $12,86 \pm 0,44$  сутки, в группе с метилурациловой мазью на  $13,57 \pm 0,46$  сутки, что имеет статистически значимые различия к данным контрольной группы ( $p < 0,05$ ).

В опытных группах, где применялись 1% и 3% мази субстанции G15 этот срок составил  $18,86 \pm 0,28$  и  $16,14 \pm 0,28$  дней соответственно, а в группе, где лечение проводили облепиховым маслом, ожоговый струп отпал на  $14,43 \pm 0,46$  день, что на 2-е суток позже в сравнение с опытной группой с 5% мазью субстанции. Все значения имеют статистически значимые различия по отношению к контролю (Таблица 1).

Таблица 1.

#### Динамика заживления ожоговых ран у лабораторных крыс разных групп (в днях) $M \pm m$ .

(Table 1. Dynamics of healing of burn wounds in laboratory rats of different groups (in days)  $M \pm m$ ).

Группы животных	Сроки отторжения струпа (дни)	Начало эпителизации (дни)	Полное заживление ран (дни)
Контроль	$24,0 \pm 0,78$	$25,0 \pm 0,33$	$41,86 \pm 0,28$
1% мазь субстанции	$18,86 \pm 0,28^{* \circ}$	$21,0 \pm 0,24^{* \circ}$	$38,86 \pm 0,28^{* \circ}$
3% мазь субстанции	$16,14 \pm 0,28^{* \circ}$	$18,14 \pm 0,28^{* \circ}$	$35,14 \pm 0,28^{* \circ}$
5% мазь субстанции	$12,86 \pm 0,44^{* \circ}$	$14,86 \pm 0,28^{* \circ}$	$29,86 \pm 0,28^{* \circ}$
Метилурациловая мазь	$13,57 \pm 0,46^*$	$16,14 \pm 0,28^*$	$31,14 \pm 0,28^*$
Облепиховое масло	$14,43 \pm 0,46^*$	$18,0 \pm 0,24^*$	$35,0 \pm 0,33^*$

Примечание: \* - статистически значимые отличия от контроля ( $p < 0,05$ )  
 $\wedge$  статистически значимые отличия с метилурациловой мазью ( $p < 0,05$ )  
 $\circ$  статистически значимые отличия с облепиховым маслом ( $p < 0,05$ )

Визуально при отслоении некротизированных тканей обнажалась раневая поверхность с умеренным серозно-фибринозным либо серозно-сукровичным отделяемым. В местах отторжения струпа обнаруживаются ярко-красные мелкозернистые грануляции. В группе контрольных животных, не получавших лечение, процесс отторжения струпа проходил крайне вяло, а если в отдельных участках и происходило отторжение струпа, то на обнаженной

поверхности имелись обильные сукровично-фибринозные или фибринозно-гнойные выделения. Макроскопическая характеристика ран различных групп животных на 14 сутки после нанесения травмы представлены в таблице 2.

С 14 по 20 сутки эксперимента различия в динамике заживления ожоговых ран между опытом и контролем, а также между опытными группами и группами сравнения неуклонно нарастают. Применение в качестве местного

лечения облепихового масла, 1% и 3% мази субстанции, приводило к некоторой отсрочке репаративных процессов по сравнению с 5% мазью субстанции и метилурациловой мазью, хотя по сравнению с контролем, эти опытные группы дают отчетливую положительную динамику. Микроскопия

показала, что в этих группах сохраняются в толще дермы множество сливающихся крупных, кистовидных полостей, выполненных серозной жидкостью. В дне раны определялся фибриноидный некроз, незрелая грануляционная ткань. В мышечной ткани сохраняются очаги некроза, воспаление.

Таблица 2.

**Макроскопическая характеристика ожоговых ран крыс на 14 сутки наблюдения.**

(Table 2. Macroscopic characteristics of burn wounds of rats on the 14th day of observation).

Признаки	Контрольная группа	1% мазь субстанции	3% мазь субстанции	5% мазь субстанции	Метил-урациловая мазь	Облепиховое масло
Сохранность ожогового струпа	Сохранен на большей части раневой поверхности	По краям раны сохраняется размягченный струп	По краям раны сохраняется размягченный струп	-	-	По краям раны сохраняется размягченный струп
Наличие гнойных масс	++	+	+	-	-	+
Состояние раневого дефекта	Покрыто фибринозно гнойным экссудатом	Покрыто фибринозно гнойным экссудатом	Бледно-розовое покрыто фибринозно гнойным экссудатом	Чистое содержит раневое отделяемое серозного характера	Чистое содержит раневое отделяемое серозного характера	Бледно-розовое покрыто фибринозно гнойным экссудатом
Наличие грануляции и их качество	-	-	Мелкозернистые грануляции у краев раны	Слегка кровоточащие грануляции полностью заполнили раневой дефект	Сливающиеся между собой островки мелкозернистых грануляции	Скучные грануляции у краев раны
Эпителизация	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует	Эпителиальный пласт розового цвета шириной 3-4 мм	Ширина эпителиального пласта 2-3 мм	Отсутствует

У животных, леченых 5% мазью субстанции и метилурациловой мазью на этом сроке наблюдалось полное очищение ран от некротизированных тканей. В краевых зонах раневого дефекта к 14 суткам опыта у крыс, леченных указанными препаратами, начинается активная эпителизация-растание пластов молодого эпителия под элементы фибринозного налета. Гистоморфология тканей в этих группах на 15 сутки показала положительную динамику репаративных процессов в ране. Отмечается отслоение эпидермиса с образованием полостей, заполненных клеточно-тканевым детритом. В глубоких слоях дермы определяется грануляционная ткань с множественными капиллярами с умеренным количеством лейкоцитов, значительным количеством фибробластов и фиброцитов.

К 20 суткам эксперимента во всех группах крыс, получавших местное лечение, наблюдались более высокие темпы заживления, что отразилось на скорости заполнения раневого дефекта грануляциями и на скорости эпителизации ожоговой поверхности (Таблица 3).

Так, на фоне лечения 5% мазью субстанции, метилурациловой мазью и облепиховым маслом площадь ран к 21 суткам после нанесения ожоговой раны сократилась на 72,8%, 64,9% и 59,44% соответственно по сравнению с исходной площадью и составила 244,43±36,68 мм<sup>2</sup>, 294,71±34,38 мм<sup>2</sup> и

349,29±48,81 мм<sup>2</sup>, что статистически значимо с контрольной группой животных 759,86±32,68 мм<sup>2</sup> (p<0,01). Однако, в сравнении с опытными группами, где лечение проводили 1% и 3% мази субстанции, это разница оказалась недостоверной.

Процент уменьшения площади раневой поверхности за сутки ΔS соответственно увеличился. В контрольной группе и при применении 1%, 3% мази субстанции данный показатель составил 0,66%, 2,6%, 2,9%. На фоне лечения 5% мази субстанции процент сокращения площади составил 3,4%, а в случае применения метилурациловой мази и облепихового масла 3,09% и 2,8% соответственно.

К 28 суткам эксперимента в опытных группах, где в качестве местного лечения использовались 5% мази субстанции Жузгун и метилурациловая мазь, процессы заживления идут лучше, чем в остальных группах, площадь ожоговых ран у животных, составили 20,86±3,85 мм<sup>2</sup> и 31,57±8,75 мм<sup>2</sup>, что статистически значимо с контролем (p<0,05) и в группах, где лечение проводили 1% и 3% мазями субстанции и облепиховым маслом (p<0,05) (Рисунок 1).

Макроскопический анализ на 28 сутки эксперимента у всех животных, леченых 5% мазью субстанции и метилурациловой мазью отмечает практически полную эпителизацию раневого дефекта. В группе, где лечение

проводилось облепиховым маслом, эпителизация отсутствует лишь в центральном участке раны. В группах на фоне лечения 1% и 3% мазями субстанции, к

этому сроку эксперимента, полной эпителизации не отмечалось. В контрольной группе к 28 суткам на ожоговой поверхности сохраняется струп.

Таблица 3.

### Динамика сокращения площади ожоговых ран у лабораторных крыс, (мм<sup>2</sup>).

(Table 3. Dynamics of reduction in the area of burn wounds in laboratory rats, (mm<sup>2</sup>).

Группы животных	Сроки исследования (дни)													
	1 сутки		7 сутки				14 сутки				21 сутки		28 сутки	
	ΔS%	Y <sub>t</sub> %	ΔS%	Y <sub>t</sub> %	ΔS%	Y <sub>t</sub> %	ΔS%	Y <sub>t</sub> %	ΔS%	Y <sub>t</sub> %	ΔS%	Y <sub>t</sub> %		
Контроль	883,0±5,84	845,29±12,68	0,6	4,2	826,71±25,47	0,4	6,3	759,86±32,68	0,66	13,9	555,43±18,25	1,3	37,0	
1% мазь субстанции	852,86±23,27	800,43±33,44 <sup>1</sup>	0,8	6,1	731,14±37,66 <sup>^</sup>	1,0	14,2	376,57±46,8 <sup>**1</sup>	2,6	55,8	187,71±33,82 <sup>**^</sup>	2,7	77,99	
3% мазь субстанции	851,43±13,98	802,57±22,35 <sup>1</sup>	0,8	5,7	724,71±26,3 <sup>^</sup>	1,06	14,8	316,71±35,52 <sup>**</sup>	2,9	62,8	183,71±2,01 <sup>**^</sup>	2,8	78,4	
5% мазь субстанции	898,43±22,2	851,71±29,03	0,7	5,2	481,29±47,22 <sup>**1</sup>	3,13	46,4	244,43±36,68 <sup>**</sup>	3,4	72,8	20,86±3,85 <sup>*1</sup>	3,4	97,68	
Метилурациловая мазь	840,71±22,62	825,43±21,86	0,2	1,8	525,57±48,15 <sup>**</sup>	2,6	37,5	294,71±34,38 <sup>**</sup>	3,09	64,9	31,57±8,75 <sup>**1</sup>	3,43	96,24	
Облепиховое масло	861,29±19,38	826,71±25,47	0,7	4,0	631,14±42,41 <sup>**</sup>	1,9	26,72	349,29±48,81 <sup>**</sup>	2,8	59,44	130,29±24,92 <sup>**^</sup>	3,0	84,87	

Примечание: \* статистически значимые отличия с контролем p<0,05, \*\* - p<0,01  
<sup>^</sup> статистически значимые отличия с метилурациловой мазью p<0,05  
<sup>1</sup> статистически значимые отличия с облепиховым маслом p<0,05

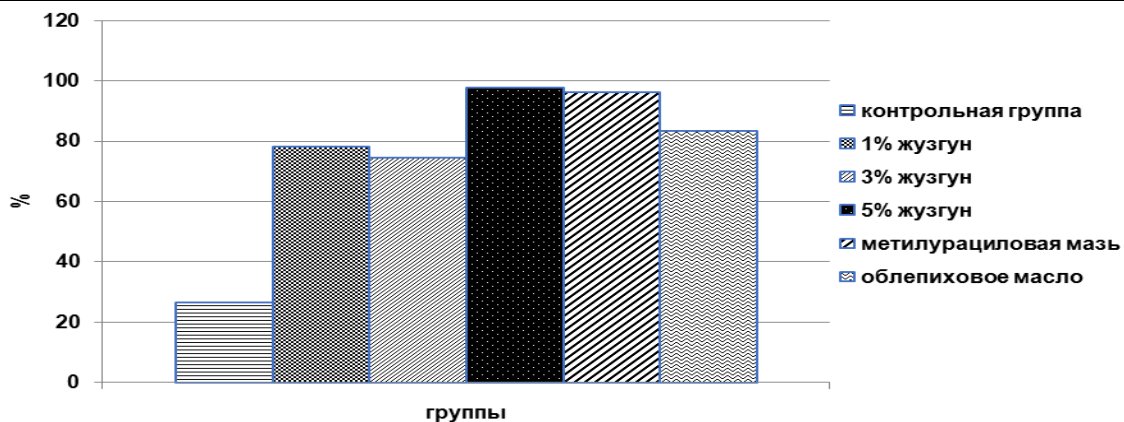


Рисунок 1. Динамика сокращения площади ожоговой раны на 28 сутки по сравнению с начальной площадью, % (p<0,05).

(Figure 1. Dynamics of reduction in the area of the burn wound on the 28th day compared to the initial area, % (p<0.05)).

Результаты макроскопического анализа находят подтверждение в гистоморфологии тканей термического ожога крыс, сделанной на 30-е сутки исследования. В гистологическом срезе раны контроля мы наблюдаем подрастание эпидермиса, в краях ожоговой раны неглубокий дефект с фибрином, лейкоцитами. В толще дермы разрастание соединительной ткани, липоматоз, умеренная лейкоцитарная инфильтрация. Зона некроза замещена соединительной и жировой тканью (Рисунок 2). Полное заживление раны произошло только к 40 дню [12,4,15].

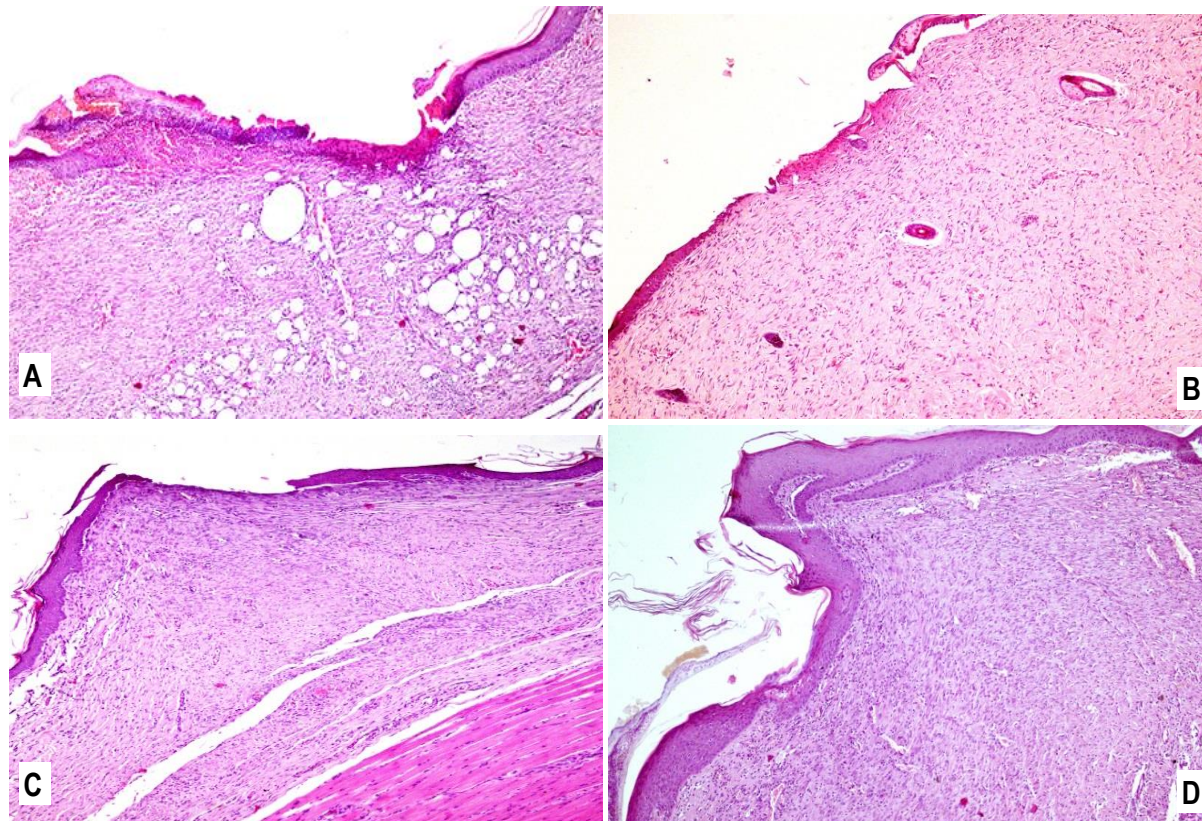
Применение исследуемых средств ускорило процесс заживления ожоговой раны с различной динамикой. Микроскопия тканей в опытных группах с лечением 1% и 3% мазью на 30-е сутки показала

полную эпителизацию ожогового дефекта, эпидермис с признаками кератоза и акантоза, на границе с дермой умеренное полнокровие сосудов, рассеянная лейкоцитарная инфильтрация, ткань дермы склерозирована. В глубоких слоях дермы умеренный отек, лейкоцитарная, лимфоцитарная инфильтрация, очаги фиброза. Полное заживление раны в этих группах происходило только к 38 дню исследования [20,17,15].

В группе, где местное лечение проводилось 5% мазью на 30-е сутки, определялась зрелая соединительная ткань, зона ожога с рубцовыми тканями, эпидермис в центре с небольшим дефектом, в дне раны лейкоцитарная инфильтрация. На границе с мышечной тканью фиброз и некроз сосудов, полнокровие, умеренный отек, лейкоцитарная,

лимфоцитарная инфильтрация. Данная картина характерна для гистоморфологии раны у крыс с метилурациловой мазью, где регенеративные процессы кожи проходили в аналогичной динамике. Процесс заживления раны в данной группе животных, происходил активнее, чем в других опытных группах и составил 29 дней. В другой группе сравнения с облепиховым маслом на 30-е сутки определяется полная эпителизация поверхности ожоговой раны.

Эпидермис продуцирует кератин, неравномерной толщины с акантатическими выростами. На границе с дермой множественные полнокровные капилляры. Зона некроза замещена зрелой грануляционной тканью с участками фиброза. Визуализируется отек мышечной ткани, сохраняются участки некроза отдельных мышечных клеток и окончательный процесс регенерации тканей происходил только к 35 дню (Рисунок 2).



**Рисунок 2. Ожоговая рана на 30-е сутки эксперимента. Окраска гематоксилин-эозин, ув x100**

**А - контрольная группа. Замещение зоны некроза соединительной и жировой тканью. В- 5 % мазь субстанции.**

**Небольшой дефект эпидермиса в центре ожоговой раны. С- метилурациловая мазь. D - облепиховое масло.**

*(Figure 2. Burn wound on the 30th day of the experiment. Hematoxylin-eosin staining, UV x100. A - control group. Replacement of the necrosis zone with connective and fatty tissue. B- 5% ointment substance. A small epidermal defect in the center of the burn wound.*

*C-methyluracil ointment. D - sea buckthorn oil).*

**Обсуждение.** Использование лекарственных трав приобретает все большее значение как альтернативное лечение во многих странах при различных заболеваниях. Хорошо известно, что лекарственные средства на основе растений применяются также в лечении ран и ожогов. По сравнению со стандартным лечением применение лекарственных растений имеет меньше побочных эффектов, менее токсично и экономически более эффективный вариант [19,16].

Предварительные исследования острой и хронической токсичности субстанции G15, полученной из растения *Calligonum arhyllum*, позволило отнести его к 5 классу токсичности, т.е. к разряду малотоксичных веществ [11], что позволило провести дальнейшие исследования по специфической активности субстанции. Применение мази на основе субстанции растения Жугун для лечения термического ожога показало позитивное действие на течение раневого процесса, имеющего гистоморфологическое подтверждение.

Динамика заживления ожоговой раны в опытных группах животных характеризовалась более лёгким течением процесса, купированием распространения некроза в глубокие слои кожи. В целом, наименьшие сроки заживления ожоговых ран отмечены при применении 5% мази субстанции и известного своими регенеративными свойствами метилурациловой мази. Так в сравнении с контролем сроки заживления ран сократились на 12,0 ( $p < 0,05$ ) и 10,72 ( $p < 0,05$ ) дней соответственно. В группах, где местное лечение проводилось 1%, 3% мазями субстанции и облепиховым маслом сроки заживления раны так же приводили к статистически значимому сокращению показателей по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ), но хуже, чем в группах, где лечение проводилось 5% мазью субстанции и метилурациловой мазью [18,15].

Гистоморфологически показано, что для опытной группы с 5% мазью характерно более равномерное созревание грануляционной ткани, отсутствие гнойно-некротических осложнений в процессе заживления,



ускорение темпов эпителизации, сокращение сроков заживления, что сопоставимо с показателями группы, получавшей лечение препаратом сравнения метилурациловой мазью. Данные гистологического исследования подтверждают противовоспалительный и регенеративный эффект растения Жузгун, что связано напрямую с биологически активными веществами входящими в его состав (флавоноиды, дубильные вещества, терпеноиды, аминокислоты, углеводы, микроэлементы, эфирные масла).

Исходя из вышеописанного, выраженность регенеративных процессов по группам распределилась следующим образом: 5% мазь  $\geq$  метилурациловая мазь > облепиховая мазь  $\geq$  3% мазь > 1% мазь > контроль (без лечения).

**Выводы.** Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что 5% мазь на основе субстанции G15 из растения Жузгун обладает ранозаживляющей активностью и превосходит по своей эффективности облепиховое масло, 1% и 3% мази субстанции и сопоставим по эффективности с метилурациловой мазью.

**Вклад авторов:** Сакуов Ж.Н., Хасенбекова Ж.Р., Калиекова К.С., Уызбаева И.К., Жантуреева А.А. - проведение эксперимента, фиксация и интерпретация первичных данных, написание статьи и статистическая обработка материала, переписка с редакцией журнала. Жусупова Г.Д., Таржанова Д.Ш. - научное руководство, внесение замечаний в драфт версию, утверждение итоговой версии.

**Финансирование:** Сторонними организациями финансирования не осуществлялось.

**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.

#### Литература:

1. Анапина Б.У., Мухамбетов Д.Д., Алозян Н.С. Динамика заживления ожоговых ран при применении олеогеля "Дарменин". Астана медициналық журналы. 2005. №2. С.163-166.

2. Европейская Конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях. Страсбург, 18 марта 1986 г. URL: <http://ecologysite.ru/norms/item/569> (дата обращения: 14.04.2014 г.).

3. Жумадилов Д.Ш., Барышев Б.Б., Мухамбетов Д.Д. Влияние оксим пиностробина (*Populus balsamifera*) на эффективность ранозаживляющего действия у экспериментальных животных. Астана медициналық журналы. 2014. №2. С.136-140.

4. Иванкова Ю.О., Абисалова И.Л., Локарев А.В. Морфологическая оценка эффективности мазей, содержащих фермент коллагеназу, на термический ожог в эксперименте. Фундаментальные исследования. 2012. № 8-2. С. 466-469.

5. Имамбаев М.С. Современное состояние казахстанской фитотерапии и фитотерапии. Фармация Казахстана. 2008. №10. С. 33-36.

6. Лебедева С.Н., Тыхеев А.А., Шалбуев Д.В., Тумурова Т.Б., Баяржаргал М., Жамсаранова С.Д. Оценка репаративной эффективности коллагеновых матриц на

модели термического ожога. Acta biomedica scientifica. 2022. 7(1): 220-231. doi: 10.29413/ABS.2022-7.1.25.

7. Меркулов Г.А. Курс патогистологической техники. Л.: Медицина, 1969. 424 с.

8. Парамонов Б.А., Чеботарев В.Ю. Методы моделирования термических ожогов кожи при разработке препаратов для местного лечения. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2002. 134(11): 593-597.

9. Писарева О.А., Кубышкин А.В., Бессалова Е.Ю., Макашиш Т.П., Фомочкина И.И., Чегодарь Д.В. Экспрессия маркеров апоптоза и воспаления в коже крыс при лечении экспериментальных термических ожогов наносеребром и его комбинацией с ингибитором протеиназ. Тихоокеанский медицинский журнал. 2020.(2):56-60. doi.org/10.34215/1609-1175-2020-2-56-60.

10. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях: учеб. пособие для системы медицинского и фармацевтического послевузовского образования. под ред. Каркищенко Н.Н., Грачева С.В. М.: Профиль. 2010. 358с.

11. Сакуов Ж.Н., Мухамбетов Д.Д., Гурицкая Г.М., Жусупова Г.Д., Терликпаева С.К. Определение острой токсичности субстанции растения рода *Calligonum*. Сборник избранных статей XX и XXI международных научно-практических конференции «Высокие технологии, фундаментальные и прикладные исследования в физиологии и медицине». Санкт-Петербург. 2016. С. 135-138.

12. Убайдуллаева В.У., Камбаров У.Р., Фаязов А.Ж., Юнусов Х.Э. Морфологический контроль заживления термических ожогов кожи в эксперименте. Вестник экстренной медицины, 2020, Т.13, №6. С.57-66.

13. Углов Б.А., Кательников Г.П. Основы статистического анализа и математического моделирования в медико-биологических исследованиях. Самара: Наука, 1994. 170 с.

14. Хамзина Г.С., Алижанов М.М., Сулейменов Е.М., Рахмадиева С.Б. Фитохимическое исследование *Calligonum tetrapertum*. Шоқан тағылымы -13 ғылыми конф. материалдары. Көкшетау. 2008. 70-73 б.

15. Abdulaziz S. Al-Roujayeey Naringenin improves the healing process of thermally-induced skin damage in rats. Journal of International Medical Research 2017. Vol. 45(2) 570-582.

16. Alqasoumi S.I., Yusufoglu H.S., Alam A. Antiinflammatory and wound healing activity of fagonia schweinfurthii alcoholic extract herbal gel on albino rats. African J Pharm Pharmacol. 2011. 5(17): 1996-2001.

17. Dandan Hao, Mahtab Nourbakhsh Recent Advances in Experimental Burn Models// Biology. 2021. 10(6), 526; doi.org/10.3390/biology10060526.

18. Davenport L. et al. A new model for standardising and treating thermal injury in the rat. Methods X. 2019. 6. 2021-2027.

19. Eyaldeva C.V., Neha D., Momin M., Sailee K., Gandhi S.S., Bhatt L.K. Wound healing efficacy of a poly herbal topical gel in rat models of excision wound, incision wound and thermal burn injury. Int J Pharm Sci & Res. 2022. 13(4): 1715-25. doi: 10.13040/IJPSR.0975-8232.13(4).1715-25.

20. Sharma R., Yeshwante S., Vallé Q., Hussein M.,

Thombare V., McCann S.M. et al. Rat Burn Model to Study Full-Thickness Cutaneous Thermal Burn and Infection. *J Vis Exp*. 2022. Aug 23;(186). doi: 10.3791/64345.

21. Wayt R., Maclarson T., Newman W. *Histology. Modern principles and methods*. Elsevier. 1996. 323 p.

#### References [1-14].

1. Anapina B.U., Muhambetov D.D., Apozjan N.S. Dinamika zashivleniya ozhogovykh ran pri primenenii oleogelya "Darmenin" [Dynamics of healing of burn wounds when using Darmenin oleogel]. *Astana meditsinalyrik zhurnaly* [Astana medical journals]. 2005. №2. pp.163-166. [in Russian]

2. Evropeiskaya Konventsiya o zashhite pozvonochnykh zhivotnykh, ispol'zuemykh dlya eksperimentov ili v inykh nauchnykh tselyakh Strasburg, 18 marta 1986 g. [European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental or Other Scientific Purposes Strasbourg, March 18, 1986 [Electronic resource]. Access mode] URL: <http://ecologysite.ru/norms/item/569> (accessed:14.04.2014 g.). [in Russian]

3. Zhumadilov D.Sh., Baryshev B.B., Muhambetov D.D. Vliyaniye oksim pinostrobin (Populus balsamifera) na effektivnost' ranozashivlyayushhego deistviya u eksperimental'nykh zhivotnykh [The influence of pinostrobin oxime (Populus balsamifera) on the effectiveness of wound healing in experimental animals]. *Astana meditsinalyrik zhurnaly* [Astana medical journals]. 2014. №2. pp.136-140. [in Russian]

4. Ivankova Ju.O., Abisalova I.L., Lokarev A.V. Morfoloicheskaya otsenka effektivnosti mazei, sodержashhikh ferment kollagenazu, na termicheskii ozhog v eksperimente [Morphological assessment of the effectiveness of ointments containing the enzyme collagenase on thermal burns in an experiment]. *Fundamental'nye issledovaniya* [Fundamental Research] 2012. № 8-2. pp. 466-469. [in Russian]

5. Imambaev M.S. Sovremennoe sostoyaniye kazakhstanskoi fitofarmakologii i fitoterapii [Current state of Kazakhstan phytopharmacology and herbal medicine]. *Farmatsiya Kazakhstana*. [Pharmacy of Kazakhstan]. №10. 2008. pp. 33-36. [in Russian]

6. Lebedeva S.N., Tyheev A.A., Shalbuev D.V., Tumurova T.B., Bajazhargal M., Zhamsaranova S.D. Otsenka reparativnoi effektivnosti kollagenovykh matrits na modeli termicheskogo ozhoga [Evaluation of the reparative effectiveness of collagen matrices in a thermal burn model]. *Acta biomedica scientifica*. 2022. 7(1): 220-231. doi: 10.29413/ABS.2022-7.1.25. [in Russian]

7. Merkulov G.A. *Kurs patogistologicheskoi tekhniki* [Pathohistological technique course]. L.: Medicina, 1969. 424p. [in Russian]

8. Paramonov B.A., Chebotarev V.Ju. Metody modelirovaniya termicheskikh ozhogov kozhi pri razrabotke preparatov dlya mestnogo lecheniya [Methods for modeling

thermal skin burns when developing drugs for local treatment]. *Byulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny* [Bulletin of experimental biology and medicine]. 2002. 134(11): 593-597. [in Russian]

9. Pisareva O.A., Kubyshekin A.V., Bessalova E.Ju., Makalish T.P., Fomochkina I.I., Chegodar' D.V. Ekspressiya markerov apoptoza i vospaleniya v kozhe krysa pri lechenii eksperimental'nykh termicheskikh ozhogov nanoserebrom i ego kombinatsiei s inhibitorom proteinaz [Expression of markers of apoptosis and inflammation in the skin of rats during the treatment of experimental thermal burns with nanosilver and its combination with a proteinase inhibitor]. *Tikhookeanskii meditsinskii zhurnal* [Pacific Medical Journal]. 2020 (2):56-60. doi.org/10.34215/1609-1175-2020-2-56-60. [in Russian]

10. *Rukovodstvo po laboratornym zhivotnym i al'ternativnym modelyam v biomeditsinskikh issledovaniyakh: ucheb. posobie dlya sistemy meditsinskogo i farmatsevticheskogo poslevuzovskogo obrazovaniya* [Guide to laboratory animals and alternative models in biomedical research: textbook. manual for the system of medical and pharmaceutical postgraduate education]. pod red. Karkishhenko N.N., Gracheva S.V. M.: Profil'. 2010. 358 p. [in Russian]

11. Sakuov Zh.N., Muhambetov D.D., Gurckaja G.M., Zhusupova G.D., Terlikpaeva S.K., Opređenje ostroi toksichnosti substantsii rasteniya roda Calligonum [Determination of acute toxicity of a substance from a plant of the genus Calligonum]. *Sbornik izbrannykh statej HH i XXI mezhdunarodnykh nauchno-prakticheskikh konferentsii «Vysokie tekhnologii, fundamental'nye i prikladnye issledovaniya v fiziologii i medicine»* [Collection of selected articles from the XX and XXI international scientific and practical conferences "High technologies, fundamental and applied research in physiology and medicine"]. Sankt-Peterburg. 2016. pp. 135-138. [in Russian]

12. Ubajdullaeva V.U., Kamilov U.R., Fajazov A.Zh., Junusov H.Je. Morfoloicheskii kontrol' zashivleniya termicheskikh ozhogov kozhi v eksperimente [Morphological control of the healing of thermal skin burns in an experiment]. *Vestnik ekstrennoi meditsiny* [Bulletin of Emergency Medicine]. 2020, tom 13, №6. pp.57-66 [in Russian]

13. Uglov B.A., Katel'nikov G.P. *Osnovy statisticheskogo analiza i matematicheskogo modelirovaniya v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh*. [Fundamentals of statistical analysis and mathematical modeling in biomedical research]. Samara: Science. 1994. 170 p. [in Russian]

14. Hamzina G.S., Alizhanov M.M., Sulejmenov E.M., Rahmadieva S.B. Fitokhimicheskoe issledovaniye Calligonum tetrapertum [Phytochemical study of Calligonum tetrapertum]. *Shokan tagylymy - 13 gylymi konferentsiya* [Materials 13 science conference «Shokan tagylymy»]. Kokshetau. 2008. pp. 70-73. [in Russian]

#### Контактная информация:

**Хасенбекова Жанагуль Рахимберлиевна** – заведующая учебно-исследовательской лаборатории кафедры фармакологии НАО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан.

**Почтовый адрес:** Республика Казахстан, 010000, г. Астана, ул. Сары-Арка 33.

**E-mail:** zhanagul.khassenbekova@gmail.com

**Телефон:** 8 777 772 78 16

Получена: 09 Февраля 2024 / Принята: 12 Июня 2024 / Опубликовано online: 30 Июня 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.3.009

УДК 612.42:616.37-02

## ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ ЛИМФАТИЧЕСКИХ СОСУДОВ КРЫС ПРИ ОСТРОМ ПАНКРЕАТИТЕ И ЕГО КОРРЕКЦИЯ

**Лаура У. Койбасова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9898-3580>

**Георгий А. Демченко**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9906-2700>

**Серик Н. Абдрешов**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8527-921X>

**Меруерт Х. Парманбекова**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5972-0403>

**Гульнур С. Жунусова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8642-9577>

**Балжан А. Джусипбекова**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0009-0006-8446-2465>

**Лейла М. Байболатова**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4951-585X>

<sup>1</sup> Институт генетики и физиологии КН МНВО РК, г. Алматы, Республика Казахстан;

<sup>2</sup> Казахский Национальный Женский педагогический университет, г. Алматы, Республика Казахстан;

<sup>3</sup> Казахский Национальный медицинский университет им. С. Асфендиярова, г. Алматы, Республика Казахстан.

### Резюме

**Введение.** Проблема панкреатита является одной из важнейших проблем современной медицины. Лимфатическая система, являясь неотъемлемой составной частью сердечно-сосудистой системы, вовлекается в патологический процесс. В основе клинической симптоматики острого панкреатита лежит целый ряд патофизиологических изменений, среди которых важную роль играет повреждение сосудистого эндотелия, что приводит к эндотелиальной дисфункции. В литературе недостаточно сведений о влиянии острого панкреатита на функции лимфатической системы, в частности на функциональное состояние лимфатических сосудов, также не изучены с этих позиций и методы коррекции с применением сорбентов растительного происхождения, что делает данное исследование актуальным.

**Цель.** Изучить сократительную активность лимфатических сосудов у крыс при экспериментальном остром панкреатите и коррекция функций эндотелия с помощью растительного сорбента на основе лигнина.

**Методы исследования.** Эксперименты были выполнены на крысах линии Вистар с использованием: установки для регистрации сократительной активности изолированных сосудов, состоящей из термостатической камеры, механотрона и регистрирующего прибора (механотрон 6Мх1Б, 6Мх2Б), биохимического анализатора GOBOSINTEGRA 400 и реографа «РЕО-Мицар».

**Результаты.** При остром панкреатите подавлялась сократительная активность изолированных лимфатических сосудов, вследствие угнетения адренорецепторов, находящихся в эндотелиальном слое. Применение сорбента лигнина восстанавливало сократительную функцию лимфатических сосудов посредством восстановления эндотелия, предположительно предотвращая инактивацию оксида азота. Действие сорбента нормализовало частотно-амплитудную характеристику сократительных ответов лимфатических сосудов у крыс, вследствие чего может улучшаться лимфообращение.

**Выводы.** При остром панкреатите и вследствие возникающей эндотелиальной дисфункции использование сорбента на основе лигнина эффективно и рентабельно. Сорбент целесообразно применять в комплексе с терапевтическими методами для лечения патологических состояний организма, в частности острого панкреатита.

**Ключевые слова:** экспериментальный острый панкреатит, лимфатические сосуды, эндотелий, сорбенты.

### Abstract

## ENDOTHELIAL DYSFUNCTION OF LYMPHATIC VESSELS IN RATS WITH ACUTE PANCREATITIS AND ITS CORRECTION

**Laura U. Koibasova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9898-3580>

**Georgy A. Demchenko**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9906-2700>

**Serik N. Abdreshov**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8527-921X>

**Meruert H. Parmanbekova**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5972-0403>

**Gulnur S. Zhunusova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8642-9577>

**Balzhan A. Dzhusipbekova**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0009-0006-8446-2465>

**Leila M. Baibolatova**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4951-585X>

<sup>1</sup> Institute of Genetics and Physiology of the SC MSHE RK, Almaty, Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup> Kazakh National Women's Pedagogical University, Almaty, Republic of Kazakhstan;

<sup>3</sup> Kazakh National Medical University named after S. Asfendiyarov, Almaty, Republic of Kazakhstan.

**Introduction.** The problem of pancreatitis is one of the most important problems of modern medicine. The lymphatic system, being an integral part of the cardiovascular system, is involved in the pathological process. The clinical symptoms of acute pancreatitis are based on a number of pathophysiological changes, among which damage to the vascular endothelium plays an important role, which leads to endothelial dysfunction. There is insufficient information in the literature about the effect of acute pancreatitis on the functions of the lymphatic system, in particular on the functional state of the lymphatic vessels, and correction methods using sorbents of plant origin have not been studied from this point of view, which makes this study relevant.

**Aim.** To study the contractile activity of lymphatic vessels in rats with acute pancreatitis and the correction of endothelial functions using a lignin-based plant sorbent.

**Research methods.** The experiments were carried out on Wistar rats using: an installation for recording the contractile activity of isolated vessels, consisting of a thermostatic chamber, a mechanotron and a recording device (mechanotron 6Mx1B, 6Mx2B), a GOBOS INTEGRA 400 biochemical analyzer and a REO-Mizar rheography.

**Results.** In acute pancreatitis, the contractile activity of isolated lymphatic vessels was suppressed due to inhibition of endothelial adrenergic receptors located in the endothelial layer. Application of lignin sorbent restored the contractile function of lymphatic vessels through endothelial restoration, presumably preventing nitric oxide inactivation. The action of the sorbent normalized the frequency-amplitude characteristics of contractile responses of lymphatic vessels in rats, as a result of which lymph circulation may improve.

**Conclusions.** In acute pancreatitis and as a result of emerging endothelial dysfunction, the use of lignin-based sorbent is effective and cost-effective. It is advisable to use the sorbent in combination with therapeutic methods for the treatment of pathological conditions of the body, in particular acute pancreatitis.

**Keywords:** *experimental acute pancreatitis, lymphatic vessels, endothelium, sorbents.*

Түйіндеме

## ЖЕДЕЛ ПАНКРЕАТИТ КЕЗІНДЕ ЕГЕУҚҰЙРЫҚТАРДЫҢ ЛИМФА ТАМЫРЛАРЫНЫҢ ЭНДОТЕЛИЙ ДИСФУНКЦИЯСЫ ЖӘНЕ ОНЫ ТҮЗЕТУ

**Лаура У. Койбасова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9898-3580>

**Георгий А. Демченко**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9906-2700>

**Серик Н. Абдрешов**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8527-921X>

**Меруерт Х. Парманбекова**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5972-0403>

**Гульнур С. Жунусова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8642-9577>

**Балжан А. Джусипбекова**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0009-0006-8446-2465>

**Лейла М. Байболатова**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4951-585X>

<sup>1</sup> ҚР ҒЖБМ ҒК Генетика және физиология институты, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup> Қазақ Ұлттық Қыздар педагогикалық университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>3</sup> С. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы.

**Кіріспе.** Панкреатит проблемасы қазіргі заманғы медицинаның маңызды мәселелерінің бірі болып табылады. Лимфа жүйесі жүрек-қан тамыр жүйесінің құрамдас бөлігі бола отырып, патологиялық процеске қатысады. Жедел панкреатиттің клиникалық симптомдары бір қатар патофизиологиялық өзгерістерге негізделген, олардың арасында эндотелий дисфункциясына әкелетін тамырлы эндотелийдің зақымдалуы маңызды рөл атқарады. Жедел панкреатиттің лимфа жүйесінің функцияларына, атап айтқанда лимфа тамырларының функционалдық жағдайына әсері туралы әдебиеттер де жеткіліксіз ақпарат бар және өсімдіктен сорбенттерді қолдану арқылы түзету әдістері осы тұрғыдан зерттелмеген, бұл зерттеуді өзекті етеді.

**Мақсаты.** Жедел панкреатит пен ауыратын егеуқұйрықтардағы лимфа тамырларының жиырылу белсенділігін зерттеу және лигнин негізіндегі өсімдік сорбенті арқылы эндотелий функцияларын түзету.

**Зерттеу әдістері.** Эксперименттер Вистар егеуқұйрықтарында жүргізілді. Зерттеу барысында оқшауланған тамырлардың жиырылу белсенділігін тіркеуге арналған қондырғы, биохимиялық анализатор GOBOS INTEGRA 400 және «РЕО-Мицар» реографы пайдаланды.

**Нәтижелер.** Жедел панкреатитте оқшауланған лимфа тамырларының жиырылу белсенділігі эндотелий қабатында орналасқан эндотелиальды адренергиялық рецепторлардың тежелуіне байланысты басылды. Лигнин сорбентін қолдану эндотелийді қалпына келтіру арқылы лимфа тамырларының жиырылу функциясын қалпына келтірді, нәтижесінде азот оксидінің инактивациясын болдырмауына әкелуі мүмкін. Сорбенттің әрекеті егеуқұйрықтардағы лимфа тамырларының жиырылу реакцияларының жиілік-амплитудалық сипаттамаларын қалыпқа келтірді, нәтижесінде лимфа айналымы жақсаруы мүмкін.

**Қорытындылар.** Жедел панкреатитте және пайда болған эндотелий дисфункциясының нәтижесінде лигнин негізіндегі сорбентті қолдану тиімді және үнемді. Сорбентті дененің патологиялық жағдайларын, атап айтқанда, жедел панкреатитті емдеу үшін терапевті кәдістер мен бірге қолданған жөн.

**Түйіндісөздер:** *эксперименталды жедел панкреатит, лимфа тамырлары, эндотелий, сорбенттер.*

**Для цитирования / For citation / Дәйек сөз үшін:**

Койбасова Л.У., Демченко Г.А., Абдрешов С.Н., Парманбекова М.Х., Жунусова Г.С., Джусипбекова Б.А., Байболатова Л.М. Эндотелиальная дисфункция лимфатических сосудов крыс при остром панкреатите и его коррекция // Наука и Здравоохранение. 2024. Т.26 (3). С. 82-90. doi 10.34689/SH.2024.26.3.009

Koibasova L.U., Demchenko G.A., Abdreshov S.N., Parmanbekova M.H., Zhunusova G.S., Dzhusipbekova B.A., Baibolatova L.M. Endothelial dysfunction of lymphatic vessels in rats with acute pancreatitis and its correction // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2024. Vol.26(3), pp. 82-90. doi 10.34689/SH.2024.26.3.009

Койбасова Л.У., Демченко Г.А., Абдрешов С.Н., Парманбекова М.Х., Жунусова Г.С., Джусипбекова Б.А., Байболатова Л.М. Жедел панкреатит кезінде егеу құйрықтардың лимфа тамырларының эндотелий дисфункциясы және оны түзету // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2024. Т.26 (3). Б. 82-90. doi 10.34689/SH.2024.26.3.009

**Введение**

Одной из актуальных проблем современной медицины является панкреатит. Основопологающим фактором, определяющим тяжесть заболевания и основной причиной ранней смерти является органная недостаточность. Панкреонекроз, являющийся первым этапом развития патологического процесса, способствует быстрому распространению токсинов в организме и их воздействию на органы-мишени (кишечник, легкие, печень и другие), превращая их в дополнительные источники интоксикации [4].

В настоящее время известно, что огромную роль в развитии острого панкреатита играет перекисное окисление липидов, которое приводит к развитию деструктивных изменений в мембранах различных клеток, нарушению их метаболизма и функции [21]. Одним из последствий острого панкреатита является развитие отека поджелудочной железы (отечный панкреатит) или первично асептического панкреонекроза (деструктивный панкреатит) с последующей воспалительной реакцией [12]. Известно также, что выброс медиаторов воспаления и активированных лейкоцитов при остром панкреатите способствует повреждению тканей и недостаточности многих органов, однако патофизиологические явления острого панкреатита до конца не изучены. Некоторые вазоактивные вещества связаны с нарушением микроциркуляции при остром панкреатите, включая оксид азота, брадикинин, эндотелины и фактор активации тромбоцитов [18,28,29]. Динамические изменения эндотелия выражаются в нарушении тонуса сосудов, синтезе или ингибировании факторов повреждения, пролиферации, фибринолиза и агрегации тромбоцитов. Также происходит выработка факторов, которые способствуют профилактике и лечению воспалительных заболеваний [10]. В развитии острого панкреатита роль оксида азота как медиатора воспаления до сих пор остается спорной и широко обсуждалась в других источниках [21, 27].

На сегодняшний день актуальны проблемы, связанные с поиском методов и путей, которые направлены на поддержание баланса между антиоксидантной и оксидативной системами. Уровень эндогенных антиоксидантов в эндотелиальном слое повышается при помощи приема антиоксидантных препаратов, статинов и регулярных физических упражнений. Все эти меры направлены на поддержание эндотелиальной функции. Некоторые исследования предполагают, что дисфункцию эндотелия можно предотвратить и даже обратить вспять с помощью

медикаментозного лечения, альтернативных методов лечения и изменения образа жизни [17,31]. Исследования с использованием структурных и функциональных модификаций лигнина показали его эффективность как антиоксиданта и противодиабетического средства [21].

Лимфатическая система является важной частью кровеносной и иммунной систем и играет важную роль в гомеостазе, контролируя объем внеклеточной жидкости и борясь с инфекцией. Очевидно, что потребуется дополнительная работа в сочетании с экспериментальной проверкой, чтобы прогрессировать и обновлять знания о функции лимфатической системы. По мере того, как наши знания и понимание функции данной системы расширяются, неизбежно появятся новые и более эффективные методы понимания механизмов возникновения патологических состояний. Как видно из обзора вышеизложенной литературы недостаточно сведений о влиянии острого панкреатита на функции лимфатической системы, в частности на функциональное состояние лимфатических сосудов, также не изучены с этих позиций и методы коррекции с применением сорбентов растительного происхождения, что делает данное исследование актуальным.

**Цель нашего исследования** - изучить сократительную активность лимфатических сосудов у крыс при остром экспериментальном панкреатите и коррекция функций эндотелия с помощью растительного сорбента на основе лигнина.

**Материал и методика исследований.**

**Дизайн исследования:** фундаментальный. Исследование было проведено в лаборатории физиологии лимфатической системы Института генетики и физиологии КН МНВО РК. Эксперименты выполнены на 40 половозрелых крысах линии Вистар массой 200 - 250 г. Все эксперименты с животными проводились в соответствии с Директивой 2010/63/ ЕС Европейского Парламента и Совета Европейского Союза от 22 сентября 2010 года об использовании лабораторных животных в научных целях. Данное исследование было одобрено локальной этической комиссией Института генетики и физиологии КН МНВО РК (протокол №4 от 18.12.2021г). Крыс разделили на 3 группы. Первую группу (10) составили контрольные крысы, которые находились на стандартном пищевом и водном режиме. Вторую группу (15) составили крысы с острым панкреатитом.

Модель острого панкреатита была разработана на мелких животных (крысах). Острый панкреатит моделировали введением в желудок крысам 4,0 мл

смеси 96% спирта в дозе 9 г/кг и 1,0 мл 10% камфорного масла. Крысы на исследование брали на 4–6 сутки от начала введения данной смеси [3,9,22]. В течение суток до эксперимента животные содержались на голодной диете. Третью группу (15) составили крысы, которым для коррекции выявленных нарушений при остром панкреатите использовали сорбент на основе лигнина, полученный из отходов хлопчатника, который вводился животным из расчета 0,6 гр. на 200 гр. массы тела один раз в сутки с пищей (Патент № 29745 от 15.04.2015).

**Сорбент на основе лигнина.** Сорбенты на основе лигнина – сложные полимерные соединения, содержащиеся в клетках сосудистых растений и некоторых водорослей. Эти соединения не являются самостоятельными веществами, а представляют собой смесь ароматических полимеров, характеризующихся родственными структурами. Обладают следующими фармакологическими эффектами: антиоксидантными, адсорбирующими, антидиарейными и т. д. Связывают различные микроорганизмы, продукты их биологической деятельности, экзогенные и эндогенные токсины, аллергены, тяжелые металлы, радиоизотопы и способствуют их выведению из организма.

Крыс наркотизировали 2%-ным раствором кетамина (80мг/кг) внутривенно, для извлечения изолированных препаратов лимфатических сосудов. Для подтверждения получения острого панкреатита в пробах лимфы определяли уровень  $\alpha$ -амилазы, глюкозы, инсулина, общего белка с помощью автоматического биохимического анализатора GOBOSINTEGRA 400. После наркотизации крыс препарировали и извлекали изолированные участки грудного лимфатического протока в верхней трети грудной клетки крыс (на уровне диафрагмы и выше уровня диафрагмы на 2 см). Для оценки функционального состояния эндотелия сосудов применяли реографический метод [8] с использованием реографа «РЕО-Мицар» (Россия). С помощью программного обеспечения определяли артериальное давление (АД), общее периферическое сопротивление (ОПС) [13], ударный объем крови (УО).

Сократительную активность изолированных лимфатических сосудов проводили на многоканальном миографе М-610 (Россия), состоящем из термостатической камеры, механотронов (Mechanotron 6Mx1B, 6Mx2B), регистрирующих устройств и компьютера с автоматической системой записи результатов [7,14] в соответствии с методикой [6,11]. В эксперименте использовали питательный раствор

Кребса для поддержания жизнедеятельности изолированных препаратов, имеющий следующий состав: NaCl-133,0; NaHCO<sub>3</sub>-16,3; NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>-1,38; KCl-5; CaCl<sub>2</sub>-2,5; MgCl<sub>2</sub>-0,1; глюкоза-7,8 мМ/литр, pH-7,4, температура +37° С. Данный раствор насыщали кислородом с помощью смеси 95% O<sub>2</sub> и 5% CO<sub>2</sub> и медленно пропускали через термостатическую камеру под давлением 80–90 мм рт.ст. Для индукции сократительного ответа использовали адреналин-гидрохлорид (1x10<sup>-7</sup>М-1x10<sup>-6</sup>М). В эксперименте соблюдался режим поддержания жизнеспособности выделенных препаратов, интервалы между введениями препаратов и последовательность промывания.

Результаты эксперимента обрабатывали методом вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента. Уровень значимости был установлен на уровне  $p \leq 0,05$  по t-критерию Стьюдента.

**Результаты исследований.**

Параметры (амплитуда и частота) спонтанных пред- и постфазных сокращений исследовали в контрольной группе крыс. Были зарегистрированы спонтанные ритмичные сокращения грудного лимфатического протока крыс на уровне диафрагмы и выше уровня диафрагмы на 2см. При этом частота спонтанных сократительных ответов лимфатических сосудов на уровне диафрагмы составляла в среднем 5,4±0,36 сокр./мин и амплитуда 7,5±0,69 мг, тогда как частота спонтанных сокращений грудного лимфатического сосуда выше уровня диафрагмы составила 3,6±0,32 сокр./мин и амплитуда 5,8±0,47 мг. При действии адреналина (1x10<sup>-7</sup>М) на лимфатические сосуды, извлеченного на уровне диафрагмы наблюдалось усиление частоты сокращений на 12,3±0,4 сокр./мин и амплитуды на 13,9 ±0,4мг соответственно. Тогда как изолированные грудные лимфатические сосуды, извлеченные из участка, выше диафрагмы также на действие адреналина в дозе (1x10<sup>-7</sup>М) отвечали усилением частоты сокращений на 10,7±0,36 сокр./мин и амплитуды на 12,0±0,4мг. В ответ на действие более высоких доз адреналина (1x10<sup>-6</sup>) наблюдалось дозозависимое повышение сократительной активности грудного лимфатического протока.

Параметры гемодинамики: артериального давления (АД), общего периферического сопротивления (ОПС), ударного объема крови (УО) были в пределах нормы, что перекликается с литературными данными [13] (табл.1).

Таблица 1.

**Изменение гемодинамических показателей у крыс после эндотелиальной дисфункции, \*p<0,05.**

(Table1. Changes in hemodynamic parameters in rats after endothelial dysfunction, \*p<0,05).

Показатели	Контроль	Опыт (острый панкреатит)	Коррекция
АД (сист), мм.рт.ст	114,2±11,9	120,6±11,7*	115,8±11,3
АД (дист), мм.рт.ст	64,5±7	75,6±9,3*	66±6,8
АД (сред), мм.рт.ст	88±10,2	100±18*	90±11,2
ОПС, Па/мл	984±65,3	1185±390*	996±62,8
УО, мл/м <sup>2</sup>	103±25,3	123±27,4	107±21,4

На фоне острого панкреатита показатели артериального давления (АД), общего периферического сопротивления (ОПС), ударного объема крови (УО) были выше по сравнению с контролем. Так, АД

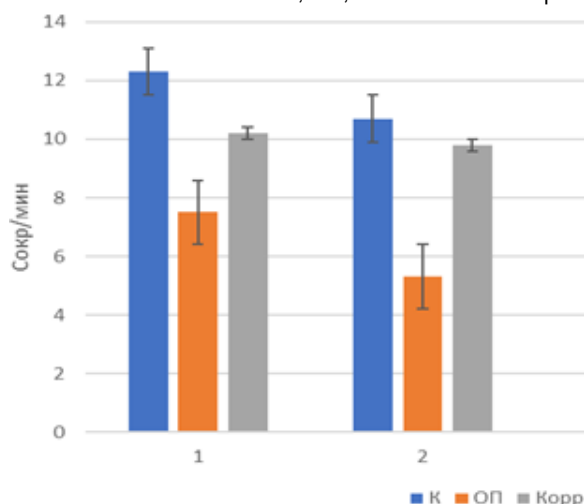
(систолическое) повышалась на 5,2%, АД (диастолическое) на 17,2% по сравнению с контролем. Величина общего периферического сопротивления (ОПС) повышалась на 20%, ударного объема крови (УО)

на 19% по сравнению с контролем (табл.1). Таким образом, эндотелиальная дисфункция является неотъемлемым фактором прогрессирования острого панкреатита, что подтверждает факт недостаточного высвобождения вазоактивных веществ и подавление функции автоматизма сосудистым эндотелием. Изменения параметров гемодинамики при эндотелиальной дисфункции свидетельствует о том, что сердечно – сосудистая система перегружается, и эффективность работы сердечно-сосудистой системы несколько снижается, что показывают и работы других авторов [8].

Наблюдались изменения биохимических показателей крови и лимфы, свидетельствующие о развитии острого панкреатита. Активность  $\alpha$ -амилазы повышалась до  $1180 \pm 68$  единиц в лимфе и  $1600 \pm 80$  единиц в крови по сравнению с контролем ( $400 \pm 30$  единиц и  $650 \pm 43$  единиц), уровень глюкозы увеличивался до 23,9% в лимфе и до 30% в крови по сравнению с контролем. Уровень инсулина в лимфе и в крови был снижен до 2,5 и 3 раза от нормальных значений соответственно  $8,2 \pm 1,2$  мкМЕ/мл в лимфе и

$20,2 \pm 1,7$  мкМЕ/мл в крови. Наблюдалось снижение уровня общего белка в лимфе и крови на 25% по сравнению с контролем.

Спонтанная сократительная активность изученных лимфатических сосудов после острого панкреатита подавлялась. Единичные спонтанные сократительные ответы наблюдались в 30% опытов. В изолированных препаратах грудных лимфатических протоков спонтанные ритмические сокращения были замедленными, а фазные сокращения характеризовались уменьшением частоты на 43,6% ( $p \leq 0,001$ ) и амплитуды на 14,1% по сравнению с контрольными животными ( $p \leq 0,05$ ). На действие адреналина ( $1 \times 10^{-6}$ М) в изолированных лимфатических сосудах, расположенные на уровне диафрагмы наблюдались сократительные ответы с частотой  $7,5 \pm 0,2$  сокр./мин и амплитудой  $8,3 \pm 0,4$  мг. В изолированных препаратах грудных лимфатических сосудов, расположенных выше уровня диафрагмы также, можно было наблюдать сократительные ответы частотой  $5,3 \pm 0,2$  сокр./мин и амплитудой  $6,9 \pm 0,3$  мг (рис.1,2).



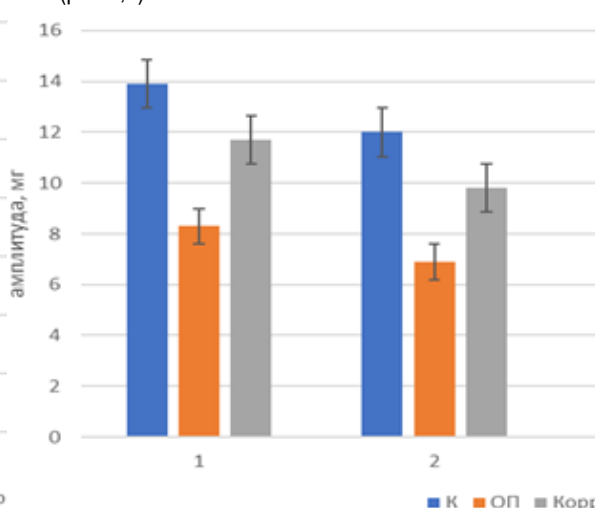
К-контроль, ОП-острый панкреатит, Корр.-коррекция

**Рисунок 1.** Изменение частоты сократительной активности изолированных грудных лимфатических сосудов, расположенных на уровне диафрагмы (1) и выше уровня диафрагмы (2) при действии адреналина ( $1 \times 10^{-7}$ ) М.

*Figure 1.* Change in the frequency of contractile activity of isolated thoracic lymphatic vessels located at the level of the diaphragm (1) and above the level of the diaphragm (2) under the influence of adrenaline ( $1 \times 10^{-7}$ ) M.

Как видно из экспериментальных данных, амплитуда сократительных ответов снижалась. Повышался порог действующего вазоактивного вещества для вызова сократительных ответов до  $1 \times 10^{-6}$ М, тогда как в контрольных группах порог вазоактивного вещества – адреналин вызывает реакцию сокращения при концентрации  $1 \times 10^{-7}$  –  $1 \times 10^{-8}$ М, что видимо, связано со снижением чувствительности рецепторов к ним. Это показывает, что происходит снижение транспортной способности лимфатического протока, и как следствие снижение лимфотока.

В экспериментах в третьей группе животных применение сорбента значительно улучшало



К-контроль, ОП-острый панкреатит, Корр.-коррекция

**Рисунок 2.** Изменение амплитуды сократительной активности изолированных грудных лимфатических сосудов, расположенных на уровне диафрагмы (1) и выше уровня диафрагмы (2) при действии адреналина ( $1 \times 10^{-7}$ ) М.

*Figure 2.* Change in the amplitude of contractile activity of isolated thoracic lymphatic vessels located at the level of the diaphragm (1) and above the level of the diaphragm (2) under the influence of adrenaline ( $1 \times 10^{-7}$ ) M.

параметры гемодинамики. Также можно было наблюдать улучшение показателей лимфы, они были в пределах референтных значений, что значительно улучшало функции сосудистого эндотелия, что подтверждается результатами исследования. В изученных изолированных лимфатических сосудах фиксировали фазные ритмические сокращения, которые были подавлены при остром панкреатите. Так, в грудных лимфатических сосудах, изолированных на уровне диафрагмы сократительный ответ на адреналин ( $1 \times 10^{-7}$ М), наблюдался с частотой  $10,2 \pm 0,4$  сокр./мин и амплитудой  $11,7 \pm 0,3$  мг. В изолированных препаратах грудного лимфатического

сосуда, выделенных выше уровня диафрагмы можно было наблюдать сократительные ответы частотой  $9,8 \pm 0,2$  сокр./мин и амплитудой  $10,1 \pm 0,3$  мг в ответ на действие адреналина ( $1 \times 10^{-7}$ М).

Применение растительного сорбента восстанавливает сократительную активность изолированных лимфатических сосудов в 55% опытов. Использование сорбента лигнина нормализовало частотно-амплитудную характеристику сократительных функций лимфатических сосудов у крыс. Следует отметить, что после коррекции наблюдались выраженные спонтанные сократительные ответы изученных лимфатических сосудов, которые были угнетены при остром панкреатите, что показывает положительную динамику.

#### Обсуждение.

Несмотря на большое количество фундаментальных исследований, механизмы эндотелиальной дисфункции при остром экспериментальном панкреатите до конца не изучены [2,3,26]. Во время моделирования острого панкреатита у лабораторных животных активность  $\alpha$ -амилазы в лимфатической жидкости и крови увеличивалась, а уровень глюкозы повышался через 48 часов. Показатели общего белка и инсулина в лимфе и крови стали ниже. Известно, что общий белок в сыворотке крови — это сумма всех циркулирующих белковых фракций в плазме. Его показатели помогают оценить уровень белкового обмена и выявить его нарушения в организме, так как это совокупность циркулирующих белковых фракций в плазме [24]. Результаты исследования показали, что нормальный лимфоток в организме осуществляется за счет ритмической активности миоцитов лимфатических сосудов и самого крупного лимфатического сосуда – грудного протока по всей его длине. Сократительная активность лимфатических сосудов инициируется одиночными потенциалами действия, т.е источниками данных сокращений являются сами миоциты, обладающие особыми свойствами мембраны [7,10,14,15].

Из экспериментальных данных видно, что у исследованных животных при остром панкреатите наблюдалось снижение частоты и амплитуды вызванных сократительных ответов грудного лимфатического сосуда на 40% по сравнению с контролем, тогда как спонтанная сократительная активность у них подавлялась полностью. Концентрации адреналина ( $1 \times 10^{-7}$ М) вызывали у крыс незначительное дозозависимое усиление сократительной активности исследуемых лимфатических сосудов, что связано с угнетением функций адренорецепторов. На выработку релаксирующего фактора, его концентрацию в свою очередь влияет повышение объема жидкости, взаимодействующей с эндотелием, что показано и в работах других авторов [18,28]. Однако процесс образования эндотелиального релаксирующего фактора не так прост и требует дальнейших исследований.

Одной из причин эндотелиальной дисфункции являются гемодинамические факторы [5]. При изучении нами изменений центральной гемодинамики у крыс с эндотелиальной недостаточностью можно сделать

вывод о более напряженной работе сердечно-сосудистой системы и о меньшей её эффективности. Изменение гемодинамических показателей является проявлением дисфункции эндотелия сосудов, которая с одной стороны может выступать как причина изменений гемодинамики, а с другой стороны – как фактор риска развития артериальной гипертензии в последующем.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что полученный массивный воспалительный процесс сопровождается нарушением дисбаланса между продукцией вазодилататорных и вазоконстрикторных факторов. Учитывая, что основными функциями эндотелия являются поддержание сосудистого тонуса, клеточная адгезия, воспалительный процесс вызывает нарушение этих функций [11,23]. Состояние острого панкреатита характеризуется воспалением поджелудочной железы, что в свою очередь сопровождается снижением сократительной функции лимфатических сосудов. Повреждение эндотелия сосудов и их функциональные изменения могут быть основным механизмом нарушения крово и лимфообращения при остром панкреатите. Причины повреждения эндотелия сложны и могут быть связаны с рядом факторов, один из которых окислительный стресс. Активные клетки эндотелия высвобождают большое количество активных форм кислорода, которые приводит к окислительному повреждению и дисфункции эндотелия [26]. Эндотелий, в свою очередь высвобождает цитокинины, которые повышают артериальное давление оказывая повреждающее действие на эндотелий сосудов [2,3]. Так, поджелудочная железа, выделяя множество ферментов при остром панкреатите, ускоряющие ее некроз и отек, приводит к снижению лимфодренажа и дальнейшему повреждению эндотелия сосудов. [25].

В литературе показано, что применение при эндотелиальной дисфункции полиненасыщенных жирных кислот уменьшает сосудистый окислительный стресс и воспаление [30], снижает негативный эффект действия повреждающих факторов на сосудистый эндотелий [6]. Использованный в наших исследованиях сорбент, адсорбируя на своей поверхности токсические вещества и ферменты, образующиеся при экспериментальном остром панкреатите, участвует в сохранении сократительной функции лимфатических сосудов. Растительный сорбент лигнин снижал концентрацию токсических веществ в лимфе и тем самым урегулировал изменения в рецепторном аппарате миоцитов лимфатических сосудов. Наиболее благоприятный эффект от применения сорбента можно наблюдать со стороны пищеварительных ферментов –  $\alpha$ -амилаза снизилась на 52%, надо также отметить положительную тенденцию увеличения общего белка на 42%. Известно положительное действие лигнина на течение метаболического синдрома и сахарного диабета [1].

Таким образом, при остром экспериментальном панкреатите применение сорбента лигнина приводило к нормализации изученных параметров лимфы и крови, а также восстанавливало сократительную функцию лимфатических сосудов и, как следствие лимфоток, посредством восстановления эндотелия,



предположительно предотвращая окислительный стресс.

#### **Заключение.**

Исследование показало, что лимфатическая система при экспериментальном остром панкреатите уже на ранних сроках развития вовлекается в патологический процесс. Результаты нашего исследования показывают, что одним из механизмов возникновения острого панкреатита является эндотелиальная дисфункция лимфатических сосудов, которая связана с угнетением сократительной активности лимфатических сосудов.

Таким образом, разработанный способ коррекции острого экспериментального панкреатита с применением сорбента на основе лигнина, оказывает положительное влияние на сдвиги в функциональных системах организма и, в частности в лимфатической системе при экспериментальном остром панкреатите. Примененная коррекция способствует снижению негативных процессов, как в лимфатической системе, так и во всем организме. Так, при остром панкреатите и вследствие возникающей эндотелиальной дисфункции использование сорбента на основе лигнина эффективно и рентабельно. Сорбент целесообразно применять в комплексе с терапевтическими методами для лечения патологических состояний организма, в частности острого панкреатита.

**Конфликт интересов:** Не заявлен.

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

**Финансирование.** Сторонними организациями финансирования не осуществлялось.

**Сведения о публикации:** Данный материал не был опубликован в других изданиях и не находится на рассмотрении в других издательствах.

#### **Литература:**

1. Айтынова А.Е., Чопабаева Н.Н., Ибрагимова Н.А., Лю Н.Б., Шалахметова Т.М. Исследование влияния сорбента на основе лигнина на течение метаболического синдрома и сахарного диабета. Известия Академии Наук РК. Сер. биол. и мед. 2021. 2021. 4(346). С.14-30. <https://doi.org/10.32014/2021.2519-1625.85>
2. Вашетко Р.В., Толстой А.Д. Острый панкреатит и травмы поджелудочной железы. Изд-во "Питер". Россия. 2000. С. 319–320.
3. Гайворонский И.В., Петров С. В., Тихонова Л. П., Ефимов А.Л. Гемоциркуляторное русло поджелудочной железы и радужной оболочки глаза при моделировании острого панкреатита в организме. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2004. Т.3. С.100-101.
4. Григорьева Т.И., Барри А., Маджид А., Федосеева Т.А., Бардина И.В., Рубцов А.А. Липидные дестабилизации при панкреонекрозе. Сб. науч. трудов «Здоровье и образование в 21 веке». 2006. Т.8. №5. С.204-205
5. Карабаева А.Ж., Есаян А.М., Каюков И.Г. Дисфункция эндотелия в патогенезе кардиоренальной патологии. Клинико-лабораторный консилиум. 2007. № 17. С. 15–21
6. Койбасова Л.У., Хантурин М.Р. Влияние сорбента СУМС-1 на эндотелий-зависимые реакции кровеносных и лимфатических сосудов крысы при интоксикации хлоридом кадмия. Материалы между. симпозиума «Проблемы экспериментальной, клинической и профилактической лимфологии». Новосибирск. 2000. С.146-148.
7. Лучинин Ю.С., Айнагулова К.Б. О фазных и тонических сокращениях лимфатических сосудов. Труды Института Физиологии АН Каз ССР. Сб. науч. трудов. Алматы. 1979. Т.24. С.54-55.
8. Максимович Е.Н., Сидорович Т.С., Молчанова А.В., Петух А.Г. Показатели гемодинамики и пробы Мартине-Кушелевского в условиях дисфункции эндотелия. Матер. между. конф. Кардиологические чтения. 2016. С.105-108.
9. Назаренко П.М., Конопля А.И., Микаелян П.К., Локтионов А.Л., Назаренко Д.П., Тарасов О.Н., Самгина Т.А., Лойко Е.А., Бушмина О.Н. Экспериментальная модель острого панкреатита различной степени тяжести. Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2019. Т. 12. №4. С. 240–247. doi: 10.18499/2070-478X-2019-12-4-240–247
10. Савельев В.С., Петухов В.А. Перитонит и эндотоксиновая агрессия. М. 2012. 326 с.
11. Струкова С.М. Основы физиологии гемостаза. М.: МГУ; 2013.
12. Топчиев М.А., Кчибеков Э.А., Паршин Д.С. Острый панкреатит: комплексная диагностика, прогнозирование осложнений и лечение. Астрахань. 2017. 120 с.
13. Тхакушкина М.Ю. Комплексное применение средств адаптации физической культуры при коррекции ранних форм артериальной гипертензии: дис. канд. пед. наук. 2001. 34с.
14. Хантурин М.Р. Сапарбаев М.К., Бейсенова Р.Р., Айкешев Б.М., Масалимов Ж.К. Изменение сократительной активности лимфатических сосудов под влиянием нитрозодиметиламина. Вестник КазНУ. Серия биол. 2009. Т.25. № 2. С.88-85.
15. Aird W.C. Endothelium in health and disease. J.Pharmacol.Rep.2008.P.139-143.
16. Bhatia M. Novel therapeutic targets for acute pancreatitis and associated multiple organ dysfunction syndrome. Current Drug Targets Inflamm Allergy. 2002. DOI: 343–51. 10.2174/1568010023344517.
17. Demchenko G.A., Nurmakhanova B.A., Abdreshov S.N., Koibasova L.U., Zhunussova G.S., Imankulova S.K. Phytocorrection of Age-Related changes in the composition of blood plasma, lymph and interstitial fluid. Bull. Exp. Biol. Med. 2023. 175(6). P.785-790. Doi:10.1007/s10517-023-05947-3
18. Gause T.M., Kling R.E., Sivak W.N. et al. Particlesize in fat graft retention: A review on the impact of harvesting technique in lipofilling surgical outcomes. Adipocyte. 2014. №3. P.273–279
19. Gray S.G., Cao Y., Wang T., Xu S., Wattoo F.H., Barras M., Cohen N., Kamato D., Little P.J. Endothelial function and dysfunction: Impact of metformin. Pharmacol. Ther. 2018. 192. P.150–162.

20. Hasegawa Y., Kadota Y., Hasegawa C., Kawiminami S. Lignosulfonic acid-induced inhibition of intestinal glucose absorption. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* 2015. 61. P. 449-454
21. Hegyi P., Rakonczay Z. The role of nitric oxide in the physiology and pathophysiology of the exocrine pancreas. *Antioxid. Redox Signal.* 2011. P. 2723-2741.
22. Lerch M.M., Gorelick F.S. Models of acute and chronic pancreatitis. *Gastroenterology.* 2013 Jun. 144(6):1180-93. doi: 10.1053/j.gastro.2012.12.043. PMID: 23622127
23. Li H., Lin Y., Zhang L., Zhao J., Li P. Ferroptosis and its emerging roles in acute pancreatitis. *Chin Med J (Engl).* 2022 Sep 5.135(17):2026-2034. doi: 10.1097/CM9.0000000000002096.
24. Loise E.Duvall., Alexa R.Shipman., Kate E.Shipman. Investigative algorithms for disorders affecting plasma proteins with a focus on albumin and the calculated globulin fraction: a narrative review. *Journal of laboratory and precision medicine.* 2023. V.8.P.1-27. <https://dx.doi.org/10.21037/jlpm-23-15>
25. O'Morchoe C.C. Lymphatic system of the pancreas. *Microsc Res Tech.* 1997 Jun 1-15. 37(5-6):456-77. doi: 10.1002/(SICI)1097-0029(19970601)37:5/6<456::AID-JEMT9>3.0.CO;2-B. PMID: 9220424
26. Roberts S.E., Akbari A., Thorne K., Atkinson M., Evans P.A. The incidence of acute pancreatitis: Impact of social deprivation, alcohol consumption, seasonal and demographic factors. *Aliment.Pharmacol.Ther.* 2013, 38, 539-548.
27. Sekimoto M., Takada.T., Kawarada Y., Hirata K. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: epidemiology, etiology, natural history, and outcome predictors in acute pancreatitis. *Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2006. P.125-128.
28. Silva I.V.G., de Figueiredo R.C., Rios D.R. Effect of Different Classes of Antihypertensive Drugs on Endothelial Function and Inflammation. *Int. J. Mol. Sci.* 2019. 20. P.34-35.
29. Yadav D., Agarwal N., Pitchumoni C.S. Critical evaluation of laboratory tests in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2002, 97 DOI: 1309-1318. 10.1111/j.1572-0241.2002.05766. x.
30. Yamashita N., Hoshida S., Otsu K., Asahi M., Kuzuya T., Hori M. Exercise provides direct biphasic cardioprotection via manganese superoxide dismutase activation. *J Exp Med.* 1999. P.1699-1706.
31. Zanetti M., Gortan Cappellari G., Barbetta D. et al. Omega 3 polyunsaturated fatty acids improve endothelial dysfunction in chronic renal failure: role of eNOS activation and of oxidative stress. *Nutrients* 2017; 9(8): E895. <https://doi.org/10.3390/nu9080895>
- References [1-14]**
1. Aitynova A.E., Chopabaeva N.N., Ibragimova N.A., Lju N.B., Shalahmetova T.M. Issledovanie vliyaniya asorbenta na osnove lignina na techeni emetabolicheskogo sindroma i sakharnogo diabeta. [Study of the effect of lignin-based sorbent on the course of metabolic syndrome and diabetes mellitus]. *Izvestiya Akademii Nauk RK. Ser. biol. imed.* [News of the Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan. Ser. biol. and honey.]. 2021. 4(346). pp.14-30. <https://doi.org/10.32014/2021.2519-1625.85>. [in Russian]
2. Vashetko R.V., Tolstoj A.D. Ostryi pankreatit i travmy podzheludochnoi zhelezy [Acute pancreatitis and pancreatic injuries]. *Izd-vo "Piter". Rossiya.*[Publishing house "Peter". Russia].2000. pp. 319-320. [in Russian]
3. Gajvoronskij I.V., Petrov S.V., Tihonova L.P., Efimov A.L. Gemotsirkulyatornoe ruslo podzheludochnoi zhelezy i raduzhnoi obolochki glaza pri modelirovani ostrogo pankreatita v organizme [Hemocirculatory bed of the pancreas and iris during modeling of acute pancreatitis in the body]. *Regionarnoe krovoobrashhenie i mikrotsirkulyatsiya.*[Regional blood circulation and microcirculation]. 2004. T.3. pp.100-101.[in Russian]
4. Grigor'eva T.I., Barri A., Madzhizh A., Fedoseeva T.A., Bardina I.V., Rubcov A.A. Lipidnye destabilizatsii pri pankreonekroze [Lipid destabilization in pancreatic necrosis]. *Sb. nauch.trudov «Zdorov'e i obrazovanie v 21 veke»* [Sb. scientific works "Health and education in the 21st century"]. 2006. T.8. №5. pp.204-205. [in Russian]
5. Karabaeva A.Zh., Esajan A.M., Kajukov I.G. Disfunktsiya endotelija v patogeneze kardiorenal'noi patologii. [Endothelial dysfunction in the pathogenesis of cardiorenal pathology]. *Kliniko-laboratornyi konsilium* [Clinical and laboratory consultation]. 2007. № 17. pp. 15-21 [in Russian]
6. Kojbasova L.U., Hanturin M.R. Vliyanie sorbenta SUMS-1 na endotelii-zavisimye reaktsii krovenosnykh i limfaticeskikh sosudov krsy pri intoksikatsii khloridom kadmiya [The influence of the SUMS-1 sorbent on the endothelium-dependent reactions of the blood and lymphatic vessels of rats during intoxication with cadmium chloride]. *Materiyal mezhd.simpoziuma «Problemy eksperimental'noi, klinicheskoi i profilakticheskoi limfologii».*[Materials of the international.Symposium "Problems of experimental, clinical and preventive lymphology". Novosibirsk]. 2000. pp.146-148. [in Russian]
7. Luchinin Ju.S., Ajnagulova K.B. O faznykh i tonicheskikh sokrashheniyakh limfaticeskikh sosudov [On phasic and tonic contractions of lymphatic vessels]. *Trudy Instituta Fiziologii AN KazSSR: sbornik nauchnykh trudov*[Proceedings of the Institute of Physiology of the Academy of Sciences of the Kazakh SSR: collection of scientific papers]. Almaty. 1979. T.24. pp.54 - 55. [in Russian]
8. Maksimovich E.N., Sidorovich T.S., Molchanova A.V., Petuh A.G. Pokazateli gemodinamiki i proby Martine-Kushelevskogo v usloviyakh disfunktsii endotelija [Hemodynamic parameters and the Martinet-Kushelevsky test in conditions of endothelial dysfunction]. *Mater.mezhd.konf. Kardiologicheskie chteniya* [Mater. intl. conf. Cardiac readings]. 2016. pp.105-108. [in Russian]
9. Nazarenko P.M., Konoplja A.I., Mikaeljan P.K., Loktionov A.L., Nazarenko D.P., Tarasov O.N., Samgina T.A., Lojko E.A., Bushmina O.N. Eksperimental'naya model' ostrogo pankreatita razlichnoi stepeni tyazhesti [Experimental model of acute pancreatitis of varying severity]. *Vestnik eksperimental'noi i klinicheskoi khirurgii* [Bulletin of Experimental and Clinical Surgery]. 2019. T.12. №4. pp. 240-247. doi: 10.18499/2070-478X-2019-12-4-240-247 [in Russian]

10. Savel'ev V.S., Petuhov V.A. *Peritonit i endotoksinovaya agressiya* [Peritonitis and endotoxin aggression]. M. 2012. 326 p. [in Russian]

11. Strukova S.M. *Osnovy fiziologii gemostaza* [Fundamentals of the physiology of hemostasis]. M.: MGU; 2013. [in Russian]

12. Topchiev M.A., Kchibekov Je.A., Parshin D.S. *Ostryi pankreatit: kompleksnaya diagnostika, prognozirovaniye oslozhnenii i lechenie* [Acute pancreatitis: comprehensive diagnosis, prediction of complications and treatment]. Astrahan'. 2017. 120 p. [in Russian]

13. Thakushkina M.Ju. *Kompleksnoe primeneniye sredstv adaptatsii fizicheskoi kul'tury pri korrektsii rannikh*

*form arterial'noi gipertenzii: [Complex use of means of adaptation of physical culture in the correction of early forms of arterial hypertension]. dis. kand.ped. nauk. 2001. 34 p. [in Russian]*

14. Hanturin M.R. Saparbaev M.K., Bejsenova R.R., Ajkeshev B.M., Masalimov Zh.K. *Izmeneniye sokratitel'noi aktivnosti limfaticheskikh sosudov pod vliyaniem nitrozodimetilamina* [Changes in the contractile activity of lymphatic vessels under the influence of nitrosodimethylamine]. *Vestnik Kaz NU. Seriya biol.* [Bulletin of KazNU. Series biol]. 2009. T.25. №2. pp.88-85. [in Russian]

#### Сведения об авторах:

**Койбасова Лаура Улановна** – к.б.н., ведущий научный сотрудник РГП на ПХВ «Институт генетики и физиологии» КН МНВО РК, г. Алматы, Республика Казахстан. Почтовый адрес: Республика Казахстан, 050000, г. Алматы, ул. Аль-Фараби, 93. E-mail: laura.koibasova74@mail.ru, Телефон: +77071121974

**Демченко Георгий Анатольевич** – д.б.н., зав.лабораторией РГП на ПХВ «Институт генетики и физиологии» КН МНВО РК, г. Алматы, Республика Казахстан. Почтовый адрес: Республика Казахстан, Почтовый адрес: Республика Казахстан, 050000, г. Алматы, ул. Аль-Фараби, 93. E-mail: georgiidemchenko@mail.ru, Телефон: +77772436041

**Абдрешов Серик Наурызбаевич** – к.б.н. ведущий научный сотрудник РГП на ПХВ «Институт генетики и физиологии» КН МНВО РК, г. Алматы, Республика Казахстан. Почтовый адрес: Республика Казахстан, 050000, г. Алматы, ул. Аль-Фараби, 93. E-mail: snabdrashov@mail.ru, Телефон: +77777412357

**Парманбекова Меруерт Хамитбековна** – к.б.н., старший преподаватель, Казахский Национальный женский педагогический университет, г. Алматы, Республика Казахстан. Почтовый адрес: Республика Казахстан, 050000, г. Алматы, ул. Гоголя, 114. E-mail: mparmanbekova@gmail.com, Телефон: +77019521774

**Жунусова Гульнур Сагиндыковна** – PhD доктор философии по специальности «Биотехнология», РГП на ПХВ «Институт генетики и физиологии» КН МНВО РК, г. Алматы, Республика Казахстан. Почтовый адрес: Республика Казахстан, 050000, г. Алматы, ул. Аль-Фараби, 93. E-mail: gulnur\_j@mail.ru, Телефон: +77471035214

**Джусипбекова Балжан Абдрамбековна** – к.б.н., доцент кафедры нормальной физиологии, Казахский Национальный медицинский университет им. С. Асфендиярова, г. Алматы, Республика Казахстан. Почтовый адрес: Республика Казахстан, 050000, г. Алматы, ул. Толе би, 94. E-mail: dzhusipbekova.b@gmail.ru, Телефон: +77770330672

**Байболатова Лейла Мухатовна** – лектор кафедры нормальной физиологии, Казахский Национальный медицинский университет им. С. Асфендиярова, г. Алматы, Республика Казахстан. Почтовый адрес: Республика Казахстан, 050000, г. Алматы, ул. Толе би, 94. E-mail: laila\_mukat@mail.ru, Телефон: +77017134431

#### Контактная информация:

**Койбасова Лаура Улановна** – ведущий научный сотрудник Института генетики и физиологии, г. Алматы, Республика Казахстан;

**Почтовый индекс:** 050060, Республика Казахстан, г. Алматы, пр. Аль-Фараби, 93.

**Email:** laura.koibasova74@mail.ru

**Телефон:** 87071121974

Received: 21 March 2024 / Accepted: 05 June 2024 / Published online: 30 June 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.3.010

UDC 614.253.52:159.9+616.896

## PRIMARY CARE PSYCHOLOGISTS' KNOWLEDGE OF AUTISM SPECTRUM DISORDERS

**Lyazzat K. Kosherbayeva**<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8376-4345>

**Kuanysh K. Altynbekov**<sup>2,3</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3755-0914>

**Laila T. Imangalieva**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0009-0009-5667-5182>

**Nazgul S. Akhtayeva**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0835-9814>

**Laura Kozhageldiyeva**<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-0553-8988>

**Sandugash K. Kurmanalina**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0659-1940>

**Aziza M. Imamatinova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2233-4522>

<sup>1</sup> Suleyman Demirel University, Kaskelen, Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup> Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan;

<sup>3</sup> Republican Scientific and Practical Center of Mental Health, Almaty, Republic of Kazakhstan.

### Abstract

**Introduction.** Autism spectrum disorder (ASD) is a neurological disorder with lifelong manifestations that include repetitive behaviors, limited interests, and problems in social interaction. Early detection is important for effective intervention. Parents of children with ASD often face difficulties in understanding, managing behavior, and reducing stress. Interventions in the field of cognitive behavioral and social skills are effective treatment methods that can serve as the basis for psychotherapy for children with ASD. Given these problems, providing psychological support to parents or guardians of children with ASD is crucial.

**Aim of this study** is to study the knowledge of primary health care (PHC) psychologists of Almaty city about Autism spectrum disorder.

**Materials and methods.** During the study, psychologists of the primary health care system of Almaty were interviewed to assess their knowledge about autism spectrum disorders (ASD). We have adapted an international questionnaire translated into Kazakh and Russian, consisting of 19 questions in four areas: social interaction, communication and language, obsessive and compulsive behavior, and general knowledge about RACE. 141 registered psychologists participated in the survey. Participation was voluntary and anonymous, with the assistance of the City Health Department.

**Results.** More than half of the respondents - 50.4% - have more than 11 years of work experience, while young professionals make up about a third of the respondents - 29.6%. The majority (84.0%) believe that ASD refers to mental and behavioral disorders (code F), although only 77.0% are aware of the changes in ICD 11. Many psychologists (45.6%) are familiar with the methods of diagnosis of ASD and a modified autism screening test for children, but most often (60.0%) they rarely work with children with ASD. The coefficient of internal consistency of the measurement results was 0.849, which indicates the high reliability of the questionnaire. The average values of the scores in various areas of the questionnaire indicate the average level of knowledge and experience of the survey participants.

**Conclusion.** The study highlighted the need for primary care psychologists to be trained in issues related to ASD so that they can provide effective support to parents and guardians of children with this disorder. The training should include psychological support methods aimed at helping parents accept the diagnosis and reduce anxiety and stress.

**Keywords:** autism spectrum disorder, PHC, awareness, psychologists.

### Резюме

## ЗНАНИЯ ПСИХОЛОГОВ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИКО-САНИТАРНОЙ ПОМОЩИ О РАССТРОЙСТВАХ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА

**Ляззат К. Кошербаева**<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8376-4345>

**Куаныш К. Алтынбеков**<sup>2,3</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3755-0914>

**Лайла Т. Имангалиева**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0009-0009-5667-5182>

**Назгуль С. Ахтаева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0835-9814>

**Лаура Кожгагельдиева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0553-8988>

**Сандугаш К. Курманалина**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0659-1940>

**Азиза М. Имаматдинова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2233-4522>

<sup>1</sup> Сулейман Демирель Университет, г. Каскелен, Республика Казахстан.

<sup>2</sup> НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, Республика Казахстан.

<sup>3</sup> Республиканский научно-практический центр психического здоровья, г. Алматы, Республика Казахстан.

**Введение.** Расстройство аутистического спектра (РАС) — это неврологическое расстройство с пожизненными проявлениями, включающее повторяющиеся модели поведения, ограниченные интересы и проблемы в социальном взаимодействии. Родители детей с РАС часто сталкиваются с трудностями в понимании, управлении поведением и сокращении стресса. Вмешательства в области когнитивно-поведенческих и социальных навыков являются эффективными методами лечения, которые могут послужить основой для психотерапии детям с РАС. Учитывая эти проблемы, оказание психологической поддержки родителям или опекунам детей с РАС имеет решающее значение.

**Цель:** изучение знаний психологов первичной медико-санитарной помощи (ПМСП) города Алматы о РАС.

**Материалы и методы.** В ходе исследования были опрошены психологи ПМСП города Алматы, чтобы оценить их знания о расстройствах аутистического спектра (РАС). Мы адаптировали международную анкету, переведенную на казахский и русский языки, состоящую из 19 вопросов по четырем областям: социальное взаимодействие, коммуникация и язык, навязчивое и компульсивное поведение и общие знания о РАС. В опросе приняли участие 141 зарегистрированных психологов. Участие было добровольным и анонимным, при содействии городского управления здравоохранения.

**Результаты.** Более половины опрошенных - 50,4% - имеют опыт работы более 11 лет, в то время как молодые специалисты составляют около трети опрошенных - 29,6%. Большинство (84,0%) считают, что РАС относится к психическим расстройствам и расстройствам поведения (код F), хотя только 77,0% знают об изменениях в МКБ 11. Многие психологи (45,6%) знакомы с методами диагностики РАС и модифицированным скрининговым тестом на аутизм для детей, но чаще всего (60,0%) они редко работают с детьми с РАС. Средние значения оценок по различным областям анкеты указывают на средний уровень знаний и опыта участников опроса.

**Выводы.** Исследование подчеркнуло необходимость обучения психологов первичной медико-санитарной помощи в вопросах, связанных с РАС, чтобы они могли оказывать эффективную поддержку родителям и опекунам детей с этим расстройством. Обучение должно включать методы психологической поддержки, направленные на помощь родителям в принятии диагноза и снижении тревожности и стресса.

**Ключевые слова:** расстройство аутистического спектра, ПМСП, осведомленность, психологи.

Түйіндеме

## АУТИЗМ СПЕКТРІНІҢ БҰЗЫЛУЫ ТУРАЛЫ АЛҒАШҚЫ МЕДИЦИНАЛЫҚ-САНИТАРЛЫҚ КӨМЕК ПСИХОЛОГТАРЫНЫҢ БІЛІМІ

**Ляззат К. Кошербаева**<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8376-4345>

**Куаныш К. Алтынбеков**<sup>2,3</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3755-0914>

**Лайла Т. Имангалиева**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0009-0009-5667-5182>

**Назгуль С. Ахтаева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0835-9814>

**Лаура Кожгаельдиева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0553-8988>

**Сандугаш К. Курманалина**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0659-1940>

**Азиза М. Имаматдинова**<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2233-4522>

<sup>1</sup> Сулейман Демирель Университеті, Қаскелен қ., Қазақстан Республикасы.

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

<sup>3</sup> Республикалық психикалық денсаулық ғылыми-практикалық орталығы, Алматы қ., Қазақстан Республикасы.

**Кіріспе.** Аутизм спектрінің бұзылуы (АСБ) — қайталанатын мінез-құлық үлгілерін, шектеулі қызығушылықтарды және әлеуметтік өзара әрекеттесудегі қиындықтарды қамтитын өмір бойы көрінетін неврологиялық бұзылыс. АСБ бар балалардың ата-аналары көбінесе түсіну, мінез-құлықты басқару және стрессті азайту қиындықтарына тап болады. Когнитивті-мінез-құлық және әлеуметтік дағдыларға араласу АСБ бар балалар үшін психотерапия үшін негіз бола алатын тиімді емдеу әдістері болып табылады. Осы мәселелерді ескере отырып, АСБ бар балалардың ата-аналарына немесе қамқоршыларына психологиялық қолдау көрсету өте маңызды.

**Бұл зерттеудің мақсаты** Алматы қаласындағы АСБ туралы алғашқы медициналық-санитарлық көмек (МСАК) психологтарының білімін зерттеу болып табылады.

**Материалдар мен әдістері.** Зерттеу барысында Алматы қаласының алғашқы медициналық-санитарлық көмек жүйесінің психологтары арасында аутизм спектрінің бұзылуы (АСБ) туралы білімдерін бағалау үшін сауалнама жүргізілді. Біз төрт сала бойынша 19 сұрақтан тұратын қазақ және орыс тілдеріне аударылған халықаралық сауалнаманы бейімдедік: әлеуметтік өзара іс-қимыл, коммуникация және тіл, обсессивті және компульсивті мінез-құлық және нәсілдер туралы жалпы білім. Жүргізілген сауалнамаға 141 тіркелген психолог қатысты. Қалалық денсаулық сақтау басқармасының көмегімен қатысу ерікті және анонимді болды.

**Нәтижесі.** Сауалнамаға қатысқандардың жартысынан көбі-50,4% - 11 жылдан астам тәжірибесі бар, ал жас мамандар сауалнамаға қатысқандардың шамамен үштен бірін құрайды - 29,6%. Көпшілігі (84,0%) АСБ психикалық және мінез-құлық бұзылыстарына (F коды) жатады деп санайды, дегенмен тек 77,0% ICD 11 өзгерістері туралы біледі. Көптеген психологтар (45,6%) ASD диагностикалық әдістерімен және балаларға арналған аутизмге арналған өзгертілген скринингтік сынақпен таныс, бірақ көбінесе (60,0%) олар АСБ бар балалармен сирек жұмыс істейді.

Сауалнаманың әр түрлі бағыттары бойынша бағалаудың орташа мәні сауалнамаға қатысушылардың білімі мен тәжірибесінің орташа деңгейін көрсетеді.

**Қортынды.** Зерттеу АСБ-на қатысты мәселелерде алғашқы медициналық көмек психологтарын оқыту қажеттілігін атап өтті, осылайша олар осы бұзылысы бар балалардың ата-аналары мен қамқоршыларына тиімді қолдау көрсете алады. Оқыту ата-аналарға диагноз қоюға және мазасыздық пен стрессті азайтуға көмектесетін психологиялық қолдау әдістерін қамтуы керек.

**Түйін сөздер:** аутизм спектрінің бұзылуы, МСАК, хабардарлық, психологтар.

**For citation / Для цитирования / Дәйексөз үшін:**

Kosherbayeva L.K., Alтынбеков К.К., Иманғалиева Л.Т., Ахтайева Н.С., Кожгаельдиева Л., Курманалина С.К., Имаматдинова А.М. Primary care psychologists' knowledge of autism spectrum disorders // *Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]*. 2024. Vol.26 (3), pp. 91-98. doi 10.34689/SH.2024.26.3.010

Кожербаева Л.К., Алтынбеков К.К., Иманғалиева Л.Т., Ахтаева Н.С., Кожгаельдиева Л., Курманалина С.К., Имаматдинова А.М. Знания психологов первичной медико-санитарной помощи о расстройствах аутистического спектра // *Наука и Здравоохранение*. 2024. Т.26 (3). С. 91-98. doi 10.34689/SH.2024.26.3.010

Кожербаева Л.К., Алтынбеков К.К., Иманғалиева Л.Т., Ахтаева Н.С., Кожгаельдиева Л., Курманалина С.К., Имаматдинова А.М. Аутизм спектрінің бұзылуы туралы алғашқы медициналық-санитарлық көмек психологтарының білімі // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2024. Т.26 (3). Б. 91-98. doi 10.34689/SH.2024.26.3.010

**Introduction**

Autism spectrum disorder (ASD) includes a range of neurodevelopmental disorders, which is accompanied throughout the whole life [15]. This spectrum is characterized by recurring patterns of behavior, interests, activities, and problems in social interactions. Furthermore, ASD manifests itself with behavioral and psychological problems in children [19]. Global prevalence of ASD was 0,6% [23], other research results show that 28,3 million ASD prevalent cases whereas 603,790 incident cases and 4,3 million disability-adjusted life-years [12].

Early identification of children with ASD facilitates effective early intervention, and therefore the role of medical professionals is extremely important [18]. Currently, many studies show late detection of ASD (usually at 4 age), which is associated with the absence of behavioral and psychological deviations, as well as clinical abnormalities. Thus the role of ASD screening is crucial [5,18,24]. American Academy of Pediatrics suggests to provide screening for early detection of ASD at 18 and 24 months [18].

The first difficulty that medical specialists encounter is the ASD acceptance by parents or caregivers in their children [21,27]. The study highlights that parents or caregivers of children with ASD face three distinct challenges: understanding their children's autism, managing their children's behavior, and reducing stress caused by the behavior itself and social stigma [7]. Early recognition by parents or caregivers that their children have ASD will allow to begin effective treatment. The difficulty of ASD children caring leads to the fact that they begin to feel disadvantaged and lonely, and both physical and cognitive impairments are observed. Moreover, several studies show that parents or caregivers of ASD children are in states of anxiety or depression [9,10], thus psychological support for them is needed constantly. For this reason, health professionals must be able to develop new behavioral training strategies to help parents with ASD [15]. Effective treatments may include cognitive behavioral and social skills interventions, which can become the cornerstone of psychotherapy for people with ASD [26].

In this regard, at this stage it is important to provide psychological support to parents or caregivers of children

with ASD. In Kazakhstan, since 2013, the position of a psychologist has been introduced at primary health care. Considering that the prevalence of ASD is growing throughout the world, the **purpose of our study** was to investigate the knowledge of primary care psychologists of Almaty about ASD.

**Materials and methods.** The international questionnaire was adapted and then translated into Kazakh and Russian languages by the researchers. This questionnaire consisted of 19 questions, which were distributed across four domains: Eight questions in Part 1 are related to the impairments in social interaction of a child with ASD. For each question calculation, a maximum score of 8 and a minimum score of 0 was considered. Part 2 consisted of one question that studies the disorders in the field of communication and language development, and when calculating it was possible to obtain one point as the highest and one point as the lowest. Four questions of Part 3 study obsessions and compulsive behavior patterns of a child with ASD, where the highest score can be 4 and the lowest is 0. Part 4, that is the final domain of the questionnaire consisted of 6 questions regarding issues related to concomitant diseases and during the calculation a maximum point is 6 and the minimum score is 0. In addition to the 19 questions presented, the authors included questions regarding the study of psychologists' knowledge about to which group of diseases ASD belongs to and changes have occurred according to the ICD, etc.

The survey was conducted among psychologists of the primary health care (PHC) facilities in Almaty city. The survey was conducted on paper or online using a Google Form. The distribution was carried out with the involvement of the Almaty Public Health Department. All respondents took part voluntarily, with consent to participate, anonymously. Also, respondents had the opportunity to complete the survey at any stage of the study and ask questions to the researcher for clarification.

In accordance with this electronic system, about 141 PHC psychologists are registered. The sample size was identified as 104 respondents, but taking into account possible errors that may occur during filling out the questionnaire, we increased the sample size by 20%. In

total, our purpose was to achieve 125 respondents. To identify the sample size, we based on the cross-sectional study design formula, hence the sample size calculation formula is:

$$n = \text{deff} \times \frac{N \cdot \hat{p}(1 - \hat{p})}{(N - 1) \frac{d^2}{z^2} + \hat{p}(1 - \hat{p})}$$

where:

$n$  = sample size

$N$  = population

$\text{Deff} = 1$  (design effect - random sampling)

$p \approx 0,5$

$d = 0,05$  (desired absolute precision or absolute level of precision)

$z^{\wedge} \alpha = 1,96$  (z - index)

For the statistical analysis, Stata 15.1 software (StataCorp, 4905 Lakeway Drive College Station, Texas 77845 USA) was used. The Kuder-Richarson reliability coefficient (KR-20) value was chosen to examine the reliability of the questionnaire by measuring internal consistency, where binary data are recommended [2,8]. The study variables were subjected to descriptive analysis.

### Results.

To a greater extent of the half respondents have work experience of more than 11 years, and about third were young specialists 29,6%. The majority of the respondents indicated that ASD is a mental and behavioral disorder (code F) 84,0%. However, 77,0% of psychologists knew the changes in ICD 11 where ASD is identified as a mental, behavioral, and neurological disorder (Table 1).

Table 1.

Characteristics of survey participants and general questions regarding ASD.

Questions and answers		N	%
What is your work experience?	up to 5 years	37	29,6
	6-10 years	21	16,8
	more than 11 years	67	53,6
	Total	125	100,0
Do you know how Autism is coded according to ICD-10?	Diseases of the nervous system (code G)	10	8,0%
	Mental and behavioral disorders (code F)	105	84,0%
	Certain conditions that arise in the perinatal period (to	4	3,2%
	I would like to study it in more detail, no one taught us this	6	4,8%
Are you aware of what changes are included in the ICD-11 Autism coding?	Mental, behavioral and neurological disorders	94	77,0%
	Diseases of the nervous system (code 08)	5	4,1%
	Sleep-wake cycle disorders (code 07)	3	2,5%
	I would like to study it in more detail, no one taught us this	20	16,4%
What types of ASD (autism) do you know according to ICD-11?	ASD without intellectual disability and with mild or no speech impairment.	16	13,2%
	ASD with intellectual disability and mild or no language impairment	8	6,6%
	ASD without intellectual development impairment and with speech impairment.	4	3,3%
	ASD with intellectual disability and speech impairment.	16	13,2%
	ASD with intellectual disability and lack of speech function.	2	1,7%
	Other specified ASD.	6	5,0%
	ASD, unspecified.	1	0,8%
	Don't know	13	10,7%
	there is no right answer	2	1,7%
ASD without intellectual disability and with mild or no speech impairment.	53	43,8%	
What types of ASD (autism) do you know according to ICD-10?	Atypical autism	26	22,0%
	Rett syndrome	4	3,4%
	Other childhood disintegrative disorder	7	5,9%
	Hyperactive disorder combined with mental retardation	14	11,9%
	Asperger's syndrome	8	6,8%
	Other pervasive developmental disorders	4	3,4%
	Pervasive developmental disorder, unspecified	3	2,5%
	all of the above are correct	52	44,1%
What diagnostic tests for autism do you know?	MCHATR Modified Autism Screening Test for Children	33	26,4%
	Autism Diagnostic Examination Scale ADOS2	11	8,8%
	Autism Diagnostic Interview — Revised (ADIR)	5	4,0%
	Psychological testing - PPO/EPO	12	9,6%
	ADIR test questionnaire for diagnosing autism	7	5,6%
	All of the above	57	45,6%

Consequently, it is evident that there is a lack of knowledge among psychologists regarding the types of ASD in accordance with ICD 10 and ICD 11, which indicates the need for training in the future (Table 1). About

45,6% of the respondents are aware about the types of diagnostic methods of ASD and 26,4% of them knew Modified Autism Screening Test for Children tool for ASD diagnosis (Table 1). The majority of psychologists noted

that they rarely work with children with ASD (60,0%), while 16.8% face them once a month. 12.8% of psychologists see one patient once a week, while 9,6% see more than 5

patients a week, which is most likely due to their work in another ASD support centers, not only at PHC facilities (Figure 1).

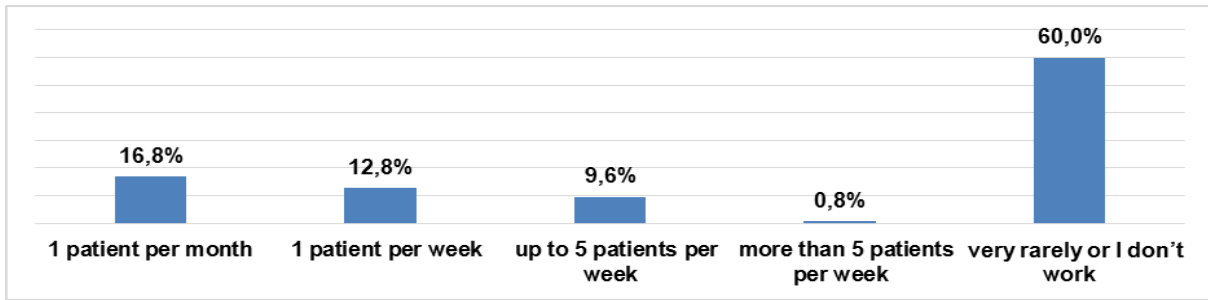


Figure 1. Number of ASD children psychologist work with per week.

The internal consistency coefficient (Kuder-Richarson reliability coefficient - KR20) of the measurements obtained from the questionnaire was 0.849. For domain 1 of 8 questions, the average value was 6,03±2,59, while for domain 2, which consisted of 1 question, the average was

0,72±0,45. The third domain consisted of 4 questions, where the average was scored 2,83 ± 1,51, while the fourth domain of 6 questions achieved 3,1 ± 1,21. Thus, out of 19 questions, the average value was revealed to be 12,68±4,36 representation (Table 2 and Table 3).

Table 2.

Mean scores in the four domains and mean total scores on knowledge about Childhood Autism among Psychologists.

Mean ± and Standard deviation	Domain 1	Domain 2	Domain 3	Domain 4	Total
Score	6,03±2,59	0,72±0,45	2,83±1,51	3,1±1,21	12,68±4,36

Table 3.

General correlation of items of the questionnaire “Knowledge about autism spectrum disorder among primary care psychologists”.

Questions	Domain
<b>Domain 1</b>	
1. Significant impairment in the use of multiple nonverbal behaviors such as eye-to-eye contact, facial expression, body posture, and gestures during social interactions?	0.8684*
2. Inability to establish relationships with peers, development appropriate for age?	0.8801*
3. Lack of desire to share spontaneous joy, interest or activity with other people?	0.8482*
4. Lack of social or emotional interaction?	1.0000*
5. Staring into an open space without focusing on anything in particular?	0.7530*
6. Does the child appear to be deaf or mute?	0.6822*
7. Loss of interest in the environment and what is happening around?	1.0000*
8. Is social smiling usually absent in a child with autism?	0.8186*
<b>Domain 2</b>	
1. Delay or complete lack of development of spoken language?	0.4798*
<b>Domain 3</b>	
1. Stereotypical and repetitive movements (for example, clapping hands or curling fingers)?	0.7934*
2. May be associated with abnormal eating habits?	0.7905*
3. Constantly preoccupied with the details of objects?	0.8548*
4. Do you like monotonous routine activities?	0.7448*
<b>Domain 4</b>	
1. Is autism a childhood schizophrenia?	0.5294*
2. Is autism an autoimmune disease?	0.5263*
3. Is autism a neurodevelopmental disorder?	0.0878
4. Can autism be associated with mental retardation?	0.1087
5. Can autism be associated with epilepsy?	0.2669
6. The onset of autism usually occurs in childhood.	-0.0300

\*- p values demonstrate a statistically significant correlation. The total score was dichotomized according to the median. These questions were correlated with the total score for each item (low or high) using tetrachoric analysis.



### Discussion

Every year there is an increase in identified cases of children with ASD, and early acceptance of this diagnosis by parents facilitates the process of treatment and rehabilitation. The results of the study showed that parental skills of discernment and acceptance of the diagnosis of ASD in their children allow the effective implementation of intervention programs so, the parents - ASD children communications are upgraded [6]. Research as systematic review and meta-analysis showed that implemented interventions to the parents of ASD children had the implications as the promoted responsiveness and positive effect on the relationship between parents and children. However, the above-mentioned research reflected limited effect on stress of parents [11]. Consequently, psychologists' function at PHC is crucial as they are the key providers of psychological support to parents and caregivers of ASD children. For example, a randomized clinical trial examined the effects of a brief group program of acceptance and commitment therapy designed for parents of autistic children, youth, and adults. This study suggests that this therapy may help improve some aspects of the mental health of parents of children with autism [17]. Accordingly, PHC psychologists' knowledge in this area is critical for providing quality care.

*Rachel A Rhoades* and co-authors found that pediatricians, compared with other doctors, identify children with autism at an earlier age. The typical age at which autism is diagnosed (4 years 10 months) is frequently too late for children to fully benefit from early interventions. While the majority of experts, particularly developmental pediatricians, offer educators extra insights into early childhood autism (ASD), there exists a notable subset who do not. This might suggest an inadequacy in readiness for the diverse range of behavioral traits associated with autism. Parents commonly seek outside sources for ASD information. To enhance early detection and diagnosis of autism, it is advised that all medical professionals undergo specialized training, followed by guiding caregivers on evidence-based interventions [22]. Other research notes the importance of the training school psychologists about ASD, who also have limited knowledge in this area [16]. In Uganda, a study found that clinical psychologists, psychiatrists, psychiatric residents and pediatric nurses scored the highest on sociodemographic characteristics and childhood autism, while psychiatric nurses and clinical social workers scored the lowest [20]. A similar study conducted in China found that a significant number of doctors had misconceptions about the diagnosis and treatment of ASD. Often, studies note that doctors believe in the existence of effective drug therapy, and thus the disease is curable [13].

Early recognition of autism spectrum disorders (ASD) contributes to more timely diagnosis, which can speed up access to necessary and effective interventions. Since primary care psychologists are often the first professionals to be contacted by families concerned about possible ASD in their children, it is imperative that they have in-depth knowledge about this condition. This ensures that any gaps in understanding are eliminated [7,17]. Delays in diagnosis can lead to delays in interventions, which potentially worsens the prognosis for the child. After a diagnosis of

ASD, parents should be provided with support and guidance on empirically proven services and treatments. Therefore, improving the process of early diagnosis and referral is a top priority. There are several factors contributing to delayed diagnosis. Specialists may be hesitant to diagnose ASD due to concerns about a strong emotional reaction from parents, fears of the negative impact of labels, or hopes for self-resolution of symptoms. In addition, some medical professionals feel that they do not have enough training to accurately assess ASD. A study conducted in France showed that pediatricians often underestimate concerns about race due to a lack of knowledge. Also, a survey of families whose members have been diagnosed with ASD revealed that 33% of doctors spontaneously recommended non-traditional methods of treatment that do not have reliable empirical support. These data indicate a lack of knowledge among doctors about certain aspects of ASD and empirically proven treatment methods, which may lead to the loss of important opportunities for early intervention and referral to appropriate specialists [11,12,13]. Parents who receive a diagnosis of ASD without proper information may turn to other sources, such as the Internet, which may contain inaccurate or misleading information. Despite their potential value, these sources can be overloaded and confusing due to the large amount of information available. Although primary care physicians diagnose ASD in children a year earlier than psychiatrists and psychologists, a study published in the journal *Autism* showed that from 2004 to 2019, the likelihood of being diagnosed with ASD by primary care physicians decreased annually. This discrepancy requires further research to improve the effectiveness of diagnosis in children with ASD. Early diagnosis of ASD is key to initiating treatment during critical periods of development. Early intervention often improves long-term outcomes by eliminating underlying problems and providing the necessary support to improve quality of life. Primary care physicians play a vital role in early diagnosis, as they constantly monitor a child's development from infancy. However, the diagnostic tools necessary for the diagnosis of ASD require careful preparation and are often available only in specialized centers [22].

In general, the knowledge of psychologists who participated in our research shows an understanding of ASD, perhaps this is due to the fact that the largest number had more than 11 years of work experience. However, there is a need for training particularly among young professionals. It is important to note that the transition to ICD 11 also requires training of medical specialists in its correct interpretation, including among psychologists, where our research also revealed insufficient understanding of the types of ASD. The need for training of healthcare professionals as well as medical students was noted by several studies, including Kazakhstan [4,14,22,25]. A study conducted by *Ahlers and his colleagues* found that additional training in autism screening leads to a reduction in the time required for diagnosis and a reduction in financial costs for families. This finding highlights the importance of effective screening and early diagnosis of autism to improve treatment outcomes and support for children with this disorder. Additional training for screening specialists can increase their ability to recognize early signs

of autism, which will allow for faster initiation of necessary support and intervention activities. Faster diagnosis also allows families to access resources and services faster, which reduces their financial burden and facilitates the process of seeking help. Thus, investing in autism screening training may prove to be a beneficial step both for society as a whole and for individual families facing this disorder [1,14].

The results of our study have revealed the need for training primary health care psychologists in the field of autism spectrum disorders (ASD). This training allows them to better support and advise parents and caregivers of children with ASD, providing them with the necessary help and assistance. Special attention should be paid to the development of psychological support methods that will help parents cope with their child's diagnosis and reduce anxiety and stress levels. This may include learning practical skills such as communicating effectively with parents, understanding their emotional needs, and providing information about available resources and support in the community. These efforts are aimed at creating a more friendly and supportive environment for families facing the challenges of ASD and contribute to improving the quality of life of children and their loved ones.

#### Conclusions.

Our study revealed the need to train primary care psychologists about ASD, which will enable them to provide appropriate support and assistance to parents and guardians of children with ASD. Features of training should include methods of psychological support, allowing parents of children with ASD to accept their diagnosis, as well as reduce the level of anxiety and stress.

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

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

**Funding:** This research has been funded by the Science Committee of the Ministry of Science and Higher Education of the Republic of Kazakhstan (Grant No. BR18574199 «Integrating children with autism spectrum disorder into the social and educational environment based on comprehensive support: challenges and benefits).

#### References:

- Ahlers K., Gabrielsen T.P., Ellzey A., et al. A pilot project using pediatricians as initial Diagnosticians in multidisciplinary autism evaluations for young children. *J Dev Behav Pediatr.* 2019. 40:1–11. doi: 10.1097/DBP.0000000000000621
- Anselmi P., Colledani D., Robusto E. A Comparison of Classical and Modern Measures of Internal Consistency. *Front Psychol.* 2019 Dec 4. 10:2714. doi: 10.3389/fpsyg.2019.02714
- Bakare M.O., Ebigbo P.O., Agomoh A.O., Menkiti N.C. Knowledge about childhood autism among health workers (KCAHW) questionnaire: description, reliability and internal consistency // *Clin Pract Epidemiol Ment Health.* 2008 Jun 6. 4:17. doi: 10.1186/1745-0179-4-17.
- Chansa-Kabali T., Nyoni J., Mwanza H. Awareness and Knowledge Associated with Autism Spectrum Disorders Among University Students in Zambia. *J Autism Dev Disord.* 2019 Sep. 49(9):3571-3581. doi: 10.1007/s10803-019-04044-7.

- Christensen D.L., Maenner M.J., Bilder D., Constantino J.N., Daniels J., Durkin M.S., Fitzgerald R.T., Kurzius-Spencer M. et al. Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 4 Years - Early Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, Seven Sites, United States, 2010, 2012, and 2014. *MMWR Surveill Summ.* 2019 Apr 12. 68(2):1-19. doi: 10.15585/mmwr.ss6802a1.
- Di Renzo M., Guerriero V., Zavattini G.C., Petrillo M., Racinaro L., Bianchi di Castelbianco F. Parental Attunement, Insightfulness, and Acceptance of Child Diagnosis in Parents of Children With Autism: Clinical Implications. *Front Psychol.* 2020 Aug 7.11:1849. doi: 10.3389/fpsyg.2020.01849. Erratum in: *Front Psychol.* 2020 Sep 15. 11:593327.
- Folkman S., Moskowitz J.T. Coping: Pitfalls and promise. *Annu. Rev. Psychol.* 2004. 55:745–774. doi:10.1146/annurev.psych.55.090902.141456.
- Fond G., Boyer L., Boucekine M., Aden L.A., Schürhoff F., Tessier A. et al. Validation study of the Medication Adherence Rating Scale Results from the FACE-SZ national dataset. *Schizophr Res.* 2017. 182:84–9.
- Hayes S.A., Watson S.L. The impact of parenting stress: A meta-analysis of studies comparing the experience of parenting stress in parents of children with and without autism spectrum disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders.* 2013. 43(3), 629–642
- Hoet A.C., Burgin C.J., Eddington K.M., Silvia P.J. Reports of therapy skill use and their efficacy in daily life in the short-term treatment of depression. *Cognitive Therapy and Research.* 2018. 42(2), 184–192.
- Kulasinghe K., Whittingham K., Mitchell A.E., Boyd R.N. Psychological interventions targeting mental health and the mother-child relationship in autism: Systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol.* 2023 Mar. 65(3):329-345. doi: 10.1111/dmcn.15432. Epub 2022 Oct 8.
- Li Y.A., Chen Z.J., Li X.D., Gu M.H., Xia N., Gong C., Zhou Z.W., Yasin G., Xie H.Y., Wei X.P., Liu Y.L., Han X.H., Lu M., Xu J., Huang X.L. Epidemiology of autism spectrum disorders: Global burden of disease 2019 and bibliometric analysis of risk factors. *Front Pediatr.* 2022 Dec 5. 10:972809. doi: 10.3389/fped.2022.972809.
- Ma Y., Zhou Y., Liu Y., et al. Urgency in improving child health care workers' awareness and knowledge of ASD: findings from a cross-sectional study in Southwest China. *Front Psychiatry.* 2021. 12:703609. doi: 10.3389/fpsyg.2021.703609
- Mao S., Fan X., Ma Y., Chen Y., Lv J., Yang R. Knowledge and beliefs about autism spectrum disorders among physicians: a cross-sectional survey from China. *BMJ Paediatr Open.* 2022 Dec. 6(1):e001696. doi: 10.1136/bmjpo-2022-001696.
- Marino F., Failla C., Chilà P., Minutoli R., Puglisi A., Arnao A.A., Pignolo L., Presti G., Pergolizzi F., Moderato P., Tartarisco G., Ruta L., Vagni D., Cerasa A., Pioggia G. The Effect of Acceptance and Commitment Therapy for Improving Psychological Well-Being in Parents of Individuals with Autism Spectrum Disorders: A Randomized Controlled Trial. *Brain Sci.* 2021 Jun 30. 11(7):880. doi: 10.3390/brainsci11070880.

16. Mathews T.L., Daly E., Kunz G.M., Lugo A.M., McArdle P., Menousek K., Kupzyk K. Addressing the Need for Training More School Psychologists to Serve Toddlers and Preschoolers with Autism Spectrum Disorders. *Contemp Sch Psychol.* 2022 Oct 24:1-16. doi: 10.1007/s40688-022-00434-4. Epub ahead of print.
17. Maughan A.L., Lunsy Y., Lake J., Mills J.S., Fung K., Steel L., Weiss J.A. Parent, child, and family outcomes following Acceptance And Commitment Therapy for parents of autistic children: A randomized controlled trial. *Autism.* 2024 Feb. 28(2):367-380. doi: 10.1177/13623613231172241. Epub 2023 May 11.
18. McCarty P., Frye R.E. Early Detection and Diagnosis of Autism Spectrum Disorder: Why Is It So Difficult? *Semin Pediatr Neurol.* 2020 Oct. 35:100831. doi: 10.1016/j.spen.2020.100831.
19. Mughal S., Faizy R.M., Saadabadi A. Autism Spectrum Disorder. 2022 Jul 19. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.
20. Namuli J.D., Nakimuli-Mpungu E., Mwesiga E.K., Joyce N.S. Knowledge Gaps about Autism Spectrum Disorders and its Clinical Management among Child and Adolescent Health Care Workers in Uganda: A Cross-Sectional Study. *EC Psychol Psychiatr.* 2020 Sep. 9(9):112-121. Epub 2020 Aug 31.
21. Reid C., Gill F., Gore N., Brady S. New ways of seeing and being: Evaluating an acceptance and mindfulness group for parents of young people with intellectual disabilities who display challenging behaviour. *Journal of Intellectual Disabilities.* 2016. 20(1), 5–17.
22. Rhoades R.A., Scarpa A., Salley B. The importance of physician knowledge of autism spectrum disorder: results of a parent survey. *BMC Pediatr.* 2007 Nov 20. 7:37. doi: 10.1186/1471-2431-7-37.
23. Salari N., Rasoulpoor S., Rasoulpoor S., Shohaimi S., Jafarpour S., Abdoli N., Khaledi-Paveh B., Mohammadi M. The global prevalence of autism spectrum disorder: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Ital J Pediatr.* 2022 Jul 8. 48(1):112. doi: 10.1186/s13052-022-01310-w.
24. Shaw K.A., Maenner M.J., Bakian A.V., Bilder D.A., Durkin M.S., Furnier S.M., Hughes M.M., Patrick M. et al. Early Identification of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 4 Years - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2018. *MMWR Surveill Summ.* 2021 Dec 3. 70(10):1-14. doi: 10.15585/mmwr.ss7010a1.
25. Somerton M., Stolyarova V., Khanin S. Autism and the Knowledge and Beliefs of Specialists in Kazakhstan. *J Autism Dev Disord.* 2022 Mar. 52(3):1156-1168. doi: 10.1007/s10803-021-05021-9. Epub 2021 Apr 22.
26. Van Schalkwyk G.I., Volkmar F.R. Autism Spectrum Disorders: In Theory and Practice. *Psychoanal Study Child.* 2015. 69:219-41. doi: 10.1080/00797308.2016.11785529.
27. Yirmiya N., Seidman I., Koren-Karie N., Oppenheim D., Dolev S. Stability and change in resolution of diagnosis among parents of children with autism spectrum disorder: child and parental contributions. *Dev. Psychopathol.* 2015. 27. 1045–1057. doi: 10.1017/S095457941500067X

**Contact information:**

**Lyazzat Kosherbayeva** – Head of the Project - Researcher, SDU University, Kaskelen, Republic of Kazakhstan and Head of the Health Policy and Management, Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan, Professor, PhD, E-mail: kosherbaeva.l@kaznmu.kz, Phone: + 7 7475697834;

**Altynbekov Kuanysh** - General Director of the Republican Scientific and Practical Center of Mental Health, Almaty, Republic of Kazakhstan, PhD, E-mail: altynbekov.kuanysh@kaznmu.kz, Phone: +7(727) 2724832;

**Imangalieva Laila** - Lecturer at the Department of Health Policy and Management, Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan, MSC, imangalieva.l@kaznmu.kz;

**Akhtayeva Nazgul** – Researcher, SDU University, Kaskelen, Republic of Kazakhstan. PhD, Associate professor. E-mail: akhtaeva\_nazgul@mail.ru, Phone: +7 777 247 0074;

**Laura Kozhageldiyeva** - Researcher, SDU University, Kaskelen Republic of Kazakhstan. MSC. E-mail: laurahealthprojects@gmail.com, + 7 701 746 5276;

**Kurmanalina Sandugash** - 1<sup>st</sup> year PhD student of the educational program "Public health", Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan, E-mail: s.kurmanalina@mail.ru; Phone: + 7 7017191038

**Imamatdinova Aziza** - Researcher, SDU University, Kaskelen, Republic of Kazakhstan and 1<sup>st</sup> year PhD student of the educational program "Public health", Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan, E-mail: azizaimamatdinova0@gmail.com Phone: +77020249250.

**Corresponding author:**

**Aziza Imamatdinova**, 1<sup>st</sup> year PhD student of the educational program "Public health", Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan. <https://orcid.org/0000-0003-2233-4522>

**Postal address:** Republic of Kazakhstan, Almaty, A10A9B6 Aksai-1, 24

**E-mail:** azizaimamatdinova0@gmail.com

**Phone:** +77020249250

Received: 14 March 2023 / Accepted: 08 June 2024 / Published online: 30 June 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.3.011

UDC 616-083:613.98:614 (053.9)

## PERCEPTIONS OF INFORMAL CARE FOR OLDER ADULTS BY HEALTHCARE AND SOCIAL WORKERS IN KAZAKHSTAN: A QUALITATIVE STUDY

**Gulbakit K. Koshmaganbetova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5895-346X>

**Aliya Zhylybekova**<sup>1\*</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5036-489>

**Andrej M. Grjibovski**<sup>2,3,4,5</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5464-0498>

**Natalya Glushkova**<sup>6</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1400-8436>

<sup>1</sup> Department of Evidence-Based Medicine and Scientific Management, West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University, Aktobe, Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup> Central Scientific Research Laboratory, Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russian Federation;

<sup>3</sup> Department of Epidemiology and Modern Vaccination Technologies, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation;

<sup>4</sup> Department of Biology, Ecology and Biotechnology, Northern (Arctic) Federal University, Arkhangelsk, Russian Federation;

<sup>5</sup> Department of Health Policy and Management, Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Republic of Kazakhstan;

<sup>6</sup> Department of Epidemiology, Biostatistics and Evidence Based Medicine, Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Republic of Kazakhstan.

### Abstract

The demographic landscape of the world is undergoing significant changes, characterized by an increase in the elderly population. This demographic shift can impose a burden on informal caregivers, who play a key role in providing care for this age group. The aim of the study is to investigate the perceptions of healthcare and social care workers regarding informal care for older adults in Kazakhstan. We employed a qualitative thematic approach and implemented purposive sampling within healthcare institutions and social service organizations. The research data was analyzed using the approach of content analysis. A total of ten interviews were conducted from November 22, 2021, to January 17, 2022. The findings of our study show that healthcare and social care workers perceive their roles as predominantly reactive, with a primary focus on older adults rather than on the caregivers themselves. Despite recognizing the challenges inherent in caregiving, the participants of the study did not acknowledge the necessity for the implementation of support measures. Instead, they generally perceive informal caregiving as a familial duty, typically entrusted to adult children. Social welfare is provided exclusively to those caring for disabled individuals, while medical and psychological support remains the same as that provided to ordinary patients. This emphasizes the need for reforms in healthcare and social care policies aimed at identification and supporting informal caregivers in the care of older adults.

**Keywords:** caregivers, primary health care, social support.

### Резюме

## ВОСПРИЯТИЕ НЕФОРМАЛЬНОГО УХОДА ЗА ПОЖИЛЫМИ ЛЮДЬМИ СОТРУДНИКАМИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНЫМИ РАБОТНИКАМИ В КАЗАХСТАНЕ: КАЧЕСТВЕННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

**Гульбакит К. Кошмаганбетова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5895-346X>

**Алия Жылкыбекова**<sup>1\*</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5036-489>

**Андрей М. Гржибовский**<sup>2,3,4,5</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5464-0498>

**Наталья Е. Глушкова**<sup>6</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1400-8436>

<sup>1</sup> Кафедра доказательной медицины и научного менеджмента, Западно-Казакстанский медицинский университет имени Марата Оспанова, г. Актобе, Республика Казахстан;

<sup>2</sup> Центральная Научно-Исследовательская Лаборатория, Северный Государственный медицинский университет, г. Архангельск, Российская Федерация;

<sup>3</sup> Кафедра эпидемиологии и современных технологий вакцинации, Первый Московский Государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, г. Москва, Российская Федерация;

<sup>4</sup> Кафедра биологии, экологии и биотехнологии, Северный (Арктический) Федеральный университет, г. Архангельск, Российская Федерация;

<sup>5</sup> Кафедра политики и управления здравоохранением, Казахский Национальный университет имени Аль-Фараби, г. Алматы, Республика Казахстан;

<sup>6</sup> Кафедра эпидемиологии, биостатистики и доказательной медицины, Казахский Национальный университет имени Аль-Фараби, г. Алматы, Республика Казахстан.

Демографические тенденции в мире претерпевают значительные изменения, выражающиеся в росте доли пожилого населения. Лица, осуществляющие неформальный уход, играют ключевую роль в обеспечении заботы о данной возрастной группе, что может стать значительным бременем для них. Цель данного исследования состоит в изучении восприятия работников здравоохранения и социальной сферы относительно неформального ухода за пожилыми людьми в Казахстане. Для проведения нашего качественного исследования мы использовали тематический анализ. Исследование было проведено на базе учреждений здравоохранения и организаций социального обслуживания с использованием целенаправленной выборки. В период с 22 ноября 2021 г. по 17 января 2022 г. было проведено десять интервью. Результаты исследования показывают, что работники здравоохранения и социальной защиты воспринимают свою роль преимущественно как реактивную, с упором в первую очередь на пожилых людей, а не на лиц, осуществляющих уход. Несмотря на признание существования проблем, связанных с уходом, участники исследования не выявили необходимости в реализации мер поддержки. Неформальный уход чаще воспринимается как семейная обязанность, возлагаемая на взрослых детей. Социальная помощь предоставляется исключительно лицам, осуществляющим уход за инвалидами, тогда как медицинская и психологическая поддержка осуществляется на уровне обычных пациентов. Эти данные подчеркивают необходимость реформирования политики в области здравоохранения и социальной помощи, направленных на выявление и поддержку неформальных лиц, осуществляющих уход за пожилыми людьми.

**Ключевые слова:** лицо, осуществляющее уход; первичная медицинская помощь; социальная поддержка.

Түйіндеме

## ҚАЗАҚСТАНДАҒЫ ДЕНСАУЛЫҚ САҚТАУ ЖӘНЕ ӘЛЕУМЕТТІК ҚЫЗМЕТКЕРЛЕРДІҢ ҚАРТТАРҒА КҮТІМ ЖАСАУ ТУРАЛЫ ҚАБЫЛДАУЫ: САПАЛЫ ЗЕРТТЕУ

Гульбакит К. Кошмаганбетова<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5895-346X>

Алия Жылкыбекова<sup>1\*</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5036-489>

Андрей М. Гржибовский<sup>2,3,4,5</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5464-0498>

Наталья Е. Глушкова<sup>6</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1400-8436>

<sup>1</sup> Дәлелді медицина және ғылыми менеджмент кафедрасы, Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан Медицина Университеті, Ақтөбе қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup> Орталық Ғылыми-зерттеу зертханасы, Солтүстік Мемлекеттік медицина университеті, Архангельск қ., Ресей Федерациясы;

<sup>3</sup> Эпидемиология және заманауи вакцинация технологиялары кафедрасы. И.М. Сеченов атындағы Бірінші Мәскеу Мемлекеттік медицина университеті, Мәскеу қ., Ресей Федерациясы;

<sup>4</sup> Биология, экология және биотехнология кафедрасы, Солтүстік (Арктикалық) Федералды университет, Архангельск қ., Ресей Федерациясы;

<sup>5</sup> Денсаулық сақтау саясаты және менеджмент кафедрасы, Әл-Фараби атындағы ҚазҰУ Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>6</sup> Эпидемиология, биостатистика және дәлелді медицина кафедрасы, Әл-Фараби атындағы ҚазҰУ, Алматы қ., Қазақстан Республикасы.

Әлемдегі демографиялық жағдай айтарлықтай өзгеруде, бұл егде жастағы халықтың көбеюінен көрінеді. Бейресми күтушілер осы жас тобына күтім көрсетуде маңызды рөл атқарады, бұл оларға айтарлықтай жүктеме түсіруі мүмкін. Бұл зерттеудің мақсаты – Қазақстандағы егде жастағы адамдарға бейресми күтімге қатысты денсаулық сақтау және әлеуметтік қорғау қызметкерлерінің көзқарасын зерттеу. Сапалы зерттеу жүргізу үшін тақырыптық талдауды қолдандық. Зерттеу денсаулық сақтау және әлеуметтік қызмет көрсету ұйымдарында мақсатты таңдау арқылы жүргізілді. 2021 жылдың 22 қарашасы мен 2022 жылдың 17 қаңтары аралығында он сұхбат жүргізілді. Зерттеу нәтижелері көрсеткендей, денсаулық сақтау және әлеуметтік қорғау қызметкерлері өз рөлін негізінен реактив ретінде қабылдайды, бірінші кезекте күтушілерге емес, қарт адамдарға назар аударады. Күтіммен байланысты қиындықтардың бар екенін мойындағанымен, зерттеуге қатысушылар қолдау шараларының қажеттілігін анықтаған жоқ. Бейресми күтім көбінесе ересек балаларға жүктелетін отбасылық жауапкершілік ретінде қабылданады. Әлеуметтік көмек тек мүгедектерді күтушілерге көрсетіледі, ал медициналық-психологиялық қолдау қарапайым пациенттер деңгейінде қамтылады. Бұл тұжырымдар егде жастағы адамдарға бейресми күтім көрсетушілерді анықтау және қолдау үшін денсаулық сақтау және әлеуметтік қамсыздандыру саясатын реформалау қажеттілігін көрсетеді.

**Түйінді сөздер:** бейресми күтуші; алғашқы медициналық-санитарлық көмек; әлеуметтік қолдау.

**For citation:**

Koshmaganbetova G.K., Zhylybekova A., Grijbovski A.M., Glushkova N. Perceptions of informal care for older adults by healthcare and social workers in Kazakhstan: a qualitative study // *Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]*. 2024. Vol.26 (3), pp. 99-107. doi 10.34689/SH.2024.26.3.011

*Кошмаганбетова Г.К., Жылкыбекова А., Гржибовский А.М., Глушкова Н.Е.* Восприятие неформального ухода за пожилыми людьми сотрудниками здравоохранения и социальными работниками в Казахстане: качественное исследование // *Наука и Здравоохранение*. 2024. Т.26 (3). С. 99-107. doi 10.34689/SH.2024.26.3.011

*Кошмаганбетова Г.К., Жылкыбекова А., Гржибовский А.М., Глушкова Н.Е.* Қазақстандағы денсаулық сақтау және әлеуметтік қызметкерлердің қарттарға күтім жасау туралы қабылдауы: сапалы зерттеу // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2024. Т.26 (3). Б. 99-107. doi 10.34689/SH.2024.26.3.011

**Introduction**

The global demographic landscape is presently undergoing a substantial transformation, marked by an extraordinary surge in the elderly populace. The World Health Organization indicate that by 2050, the demographic cohort aged 60 and above will witness a twofold increase, thereby presenting distinctive challenges to societies worldwide. This demographic transition holds particular significance for low- and middle-income countries, where the formal infrastructure for long-term care is often underdeveloped. Consequently, this places a substantial burden on informal caregivers who play an essential role in addressing this deficiency [39].

Informal caregivers, typically family members or close friends, play a crucial role in supporting the health and well-being of elderly individuals, working in conjunction with the formal healthcare system. However, this valuable caregiving work can have negative effects on the physical and mental health of caregivers [19]. The caregiving can lead to lower productivity, job abandonment, financial strains, emotional stress, and strained family relationships. [3 , 24]. These challenges are become even more challenging due to complicated family relationships and a lack of support, both within the family and from government assistance [26].

Informal caregivers, who play a vital role in caring for people with serious illnesses in their communities, often do not receive the recognition and integration they deserve within the healthcare system. They are frequently responsible for providing care, and in some instances, even performing medical procedures, without proper training or supervision. Recognizing the urgency of this matter, Janice F. Bell has emphasized the challenges faced by family caregivers of the elderly, highlighting the immediate need to include caregivers in practical guidelines. This includes providing them access to necessary resources and advocating for workplace policies that support flexible working arrangements [6].

Support for caregivers is usually fragmented across different healthcare and social care sectors. This presents challenges for them in finding resources and understanding the healthcare system due to their lack of information [2]. Therefore, it is crucial to recognize the needs that caregivers have yet to have met, especially in aspects like social support, mental and physical health, and law and financial concerns [10]. Implementing screening tools for family caregivers is essential in effectively identifying and assessing their subjective burden [5 , 34]. Recognizing the significance of informal caregiving, healthcare providers should take it into account when shaping healthcare and social care policies and services.

Enhancing the well-being of patients, particularly their satisfaction, relies on adequately educating caregivers to understand the patient's condition and provide practical assistance, like guidance on medication adherence. In turn, caregivers greatly benefit from taking an active role and having relevant information, which can significantly reduce stress and alleviate emotional strains. Personalized interventions are essential in empowering caregivers, improving patient outcomes, and addressing caregiver challenges [16]. It is worth mentioning that caregivers who have received supportive educational training have exhibited a markedly improved quality of life [4].

Although most primary care workers understand the importance of treating patients in primary care settings, they often face challenges in doing so effectively because of heavy workloads and the involvement of different medical specialties [36]. Additionally, healthcare teams consider themselves crucial parts of the healthcare system, recognizing both the patient and the caregiver as vital parts of care. However, they also encounter issues in communicating and working together with other healthcare providers, emphasizing the need for improved coordination [20].

A critical finding in the realm of informal caregiving is the strong and statistically significant link between a decreased caregiving burden and higher levels of perceived social support. This connection underscores the pivotal role of social support networks and resources in easing the challenges and duties experienced by caregivers. Caregivers who report lower caregiving burdens tend to draw strength from their social connections and resources, potentially improving their overall well-being and their capacity to provide effective care to their loved ones. This underscores the intricate interplay between caregiving responsibilities and external support systems that can alleviate their impact [27]. It is important to note that community-based formal support does not always replace familial support [12].

This study aimed to investigate the perceptions of healthcare and social care workers in Kazakhstan regarding informal caregiving for the elderly. In a time when the population is changing and healthcare is evolving, understanding these perspectives is important for developing policies and practices that can offer better assistance to both caregivers and elderly individuals who require care.

**Methods****Study Design**

This study employed a research design based on the qualitative thematic content analysis method. We conducted semi-structured interviews and employed a purposive sampling approach. The research was carried out at two public health centers and one social service center in Aktobe, Kazakhstan.

### Study Participants

Our study encompassed a total of ten participants, specifically one manager, two general practitioners, one district nurse, two social workers, two psychologists, and two social care managers. Each of these individuals possessed at least five years of experience in roles that involved interacting with older adults and their families. Each participant was invited to participate in the study through a face-to-face meeting at their respective institutions. All participants provided written informed consent before conducting the interviews.

### Data Collection

The interviews were conducted from November 22, 2021, to January 17, 2022. The interviews were conducted by the first two authors, both of whom are female and possess formal training in qualitative research methodologies, as well as substantial prior experience in conducting qualitative research studies. Notably, both interviewers were proficient in both the Kazakh and Russian languages and had no pre-existing personal relationships with the study participants.

Before each interview began, the interviewers emphasized the utmost importance of maintaining confidentiality to the participants. The primary topics explored during the interviews related to the role of caregivers within the community, the various types of support offered by healthcare and social care services, and the perceptions of participants on the most effective approaches to support caregivers within their homes. All interviews took place in a face-to-face format and were recorded to ensure accurate data collection.

Furthermore, field notes were meticulously taken during each interview to document non-verbal cues and expressions displayed by the participants. Each interview had a duration of 30 to 45 minutes and was conducted in a comfortable office setting for the participants. Data collection was concluded when data saturation was reached, following established research guidelines [25].

### Trustworthiness of the study

Lincoln and Guba's criteria [23] were employed to establish the credibility and methodological robustness of this study. To ensure the trustworthiness of the research, two fundamental types of triangulation were utilized: data source triangulation (which involved examining perspectives from different groups, including healthcare providers and social care workers) and investigator triangulation (involving multiple researchers during the analysis phase, namely AZh and GKK). Additionally, member checking of transcripts and

synthesized data was performed to validate whether the study's findings were consistent with the experiences of the participants. Given the qualitative nature of our study, the primary objective was to gain a comprehensive understanding of healthcare providers and social workers in caregiving management, rather than seeking a single definitive truth or making broad generalizations.

### Data Analysis

All interviews underwent a rigorous transcription process to ensure an exact record of the discussions. Following that, transcripts in the Kazakh language were translated into Russian to establish a standardized dataset for comprehensive data analysis. Stringent measures were implemented to ensure the accuracy of this translation; specifically, the first and second authors cross-verified interview transcripts for thorough validation. Moreover, transcripts underwent a meticulous anonymization process, involving the removal of any identifiable characteristics of the participants to protect their confidentiality.

We conducted qualitative thematic content analysis on the transcribed texts, following an inductive approach. This method enabled the systematic categorization of content into thematic patterns. We utilized MAXQDA2022 software to assist in this analysis [30]. The analytical process consisted of multiple stages, beginning with coding, where distinct segments of content were assigned codes while preserving their contextual relevance. Subsequently, these codes underwent comprehensive analysis, leading to their organization into coherent categories that shared similar themes. Ultimately, these categories were synthesized into subthemes and overarching main themes, providing a structured framework for an in-depth understanding of the qualitative data.

Throughout this rigorous analytical process, we strictly adhered to the guidelines outlined in the Consolidated Criteria for Reporting Qualitative Research (COREQ) to ensure the practice of sound data management and presentation [35].

### Results

#### Participant characteristics

Table 1 provides a detailed summary of the key characteristics of the ten participants who participated in interviews for this study. All participants were female ( $n = 10$ ), with three in managerial positions, and the remaining seven in non-managerial roles. Their ages ranged from 29 to 57 years ( $M = 40.3$ ,  $SD = 11.89$ ), and they were intentionally selected to represent a diverse range of positions and levels of experience in the field of caregiving.

Table 1.

Characteristics of healthcare and social care workers in Kazakhstan.

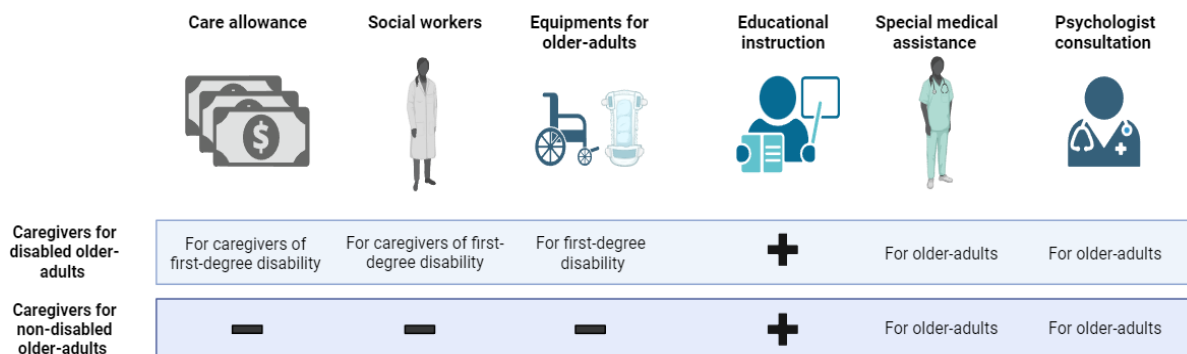
Participant	Age	Gender	Position/Job title	Years of experience in current position
1	55	Female	Manager	32
2	54	Female	Manager	29
3	55	Female	Manager	27
4	30	Female	Psychologist	8
5	56	Female	General practitioner	30
6	30	Female	Social worker	10
7	57	Female	General practitioner	28
8	32	Female	Psychologist	7
9	45	Female	Social worker	15
10	29	Female	District nurse	12

**Themes.** The analysis revealed four primary themes:

- 1) Absence of caregiver identification,
- 2) Filial responsibility,
- 3) Healthcare system challenges,

4) Mismatch between formal care and informal caregivers.

The primary classifications of medical and social support available in Kazakhstan, as perceived by healthcare and social workers, are illustrated in a Fig 1.



**Figure 1. Medical and social support available in Kazakhstan, as perceived by healthcare and social care workers. The figure was made with the ©BioRender software.**

**Absence of caregiver identification**

All participants concurred that individuals with disabilities in the first and second degrees, individuals who have cared for those with disabilities in the first degree, individuals with chronic illnesses, isolated elderly individuals, and those unable to work are recognized and receive support from healthcare and social care services. Simultaneously, the identification of caregivers for elderly individuals at home is not conducted and is not within the scope of their responsibilities.

*“The responsibility of identifying elderly individuals and maintaining specific lists falls upon the general practitioner and a district nurse. However, there is no equivalent list dedicated to those who offer care to older adults at their homes”* (Participant 2).

*“Our registers contain information only concerning isolated elderly individuals and people with disabilities”* (Participant 3).

We identified several barriers to the recognition of caregivers: healthcare and social care primarily oriented older adults with chronic illnesses or disabilities rather than the caregivers themselves; caregivers are not included in the healthcare and social care agenda; there are no established mechanisms for identifying caregivers.

**Filial responsibility**

In Kazakhstan, the legal responsibility for providing care to elderly parents is assigned to their employed adult children. In instances of non-compliance with this regulation, parents have the option to seek legal recourse.

*“According to the Marriage and Family Code, gainfully employed children and grandchildren are obligated to provide care for their disabled parents and grandparents”* (Participant 3).

*“The daughter of an elderly man has employed a woman residing in the same apartment building to take care of her father, as she is employed and needs to work. He does not qualify for a social worker because he has an employed child. Our support is exclusively offered to elderly individuals living alone, provided in the form of a social worker”* (Participant 6).

In this context, certain participants hold the perception that offering social support to caregivers is not legally sanctioned, and that the responsibility for caring for elderly parents falls upon their children.

*“The state is under no legal obligation to furnish aid for the care of aging parents. I am unable to comprehend why the*

*state should extend such aid when, just as their parents cared for them, it is the responsibility of children to care for their parents”* (Participant 10).

*“I maintain that it is the obligation of all offspring to provide care for their parents throughout their lifetimes. Everyone should be prepared to fulfill this duty.”* (Participant 2).

Social services offer the chance to formalize care arrangements for the elderly, but do not encompass any financial or social incentives from the government. The sole advantage is exemption from military service or access to social housing.

*“The elderly person lodges a declaration to designate a guardian. Any individual, even their offspring, is eligible for selection in this capacity. However, the formalization of caregiving agreements does not yield discernible advantages, as it does not entail governmental financial support. This procedure finds primary application among individuals bereft of parents who aim to formalize caregiving agreements for elderly family members, especially when confronted with military conscription and a dearth of appropriate guardianship choices for their grandparents”* (Participant 1).

**Healthcare system challenges**

Certain workers, particularly those engaged in direct interaction with older adults and those responsible for their care, acknowledged the inherent challenges in caregiving. They concurred that there was a perceived necessity for bolstering informal caregivers, primarily through non-monetary means, including healthcare provisions and psychological counseling. Nonetheless, they exhibited staunch resistance to the provision of financial assistance to caregivers.

*“Certainly, it is imperative to provide support for caregivers. Being in prolonged isolation with a chronically ill or elderly individual can present significant challenges. Caregivers are exposed to a wide range of emotions and behaviors associated with fluctuations in the patient’s psychological state. The caregiving responsibilities can exact a toll on their physical and emotional well-being, underscoring the necessity for counseling services to aid them”* (Participant 4).

*“It is noteworthy that the capacity of nursing care facilities is constrained, and the hospitalization process poses certain challenges. These challenges encompass identifying the factors prompting the referral, ascertaining the location and participation of the patient’s offspring, and elucidating the*



*underlying causes for their inability to furnish care*" (Participant 10).

Simultaneously, there was a recognition of the insufficiency of time and healthcare workers available to assist informal caregivers. The consensus among these workers was that the allocation of time and resources would be more judiciously directed toward patients and isolated elderly individuals in need of healthcare support rather than focusing on caregivers for the elderly.

*"It appears that addressing the well-being of caregivers poses a significant challenge within the healthcare domain. It is our preference to extend assistance to those who lack a support network, particularly individuals afflicted with chronic diseases"* (Participant 2).

#### **Mismatch between formal care and informal caregivers.**

Within the framework of the public healthcare system, medical and social support is administered by a multidisciplinary team that encompasses a general practitioner, district nurse, social worker, and psychologist. This comprehensive assistance is primarily oriented toward individuals dealing with chronic ailments, persons with disabilities, and elderly individuals residing either independently or with their families. Healthcare workers dispense guidance to family members concerning fundamental caregiving principles for elderly parents, furnish psychological counseling to deliver psycho-emotional sustenance to the elderly, and facilitate the enhancement of familial relationships.

*"Our social workers undergo specialized training, enabling them to instruct family members on the appropriate management of decubitus ulcers and the proper procedure for changing bed linens"* (Participant 2).

*"We offer caregivers instructions on the management of their elderly parents' well-being. As individuals advance in age, they may exhibit increased emotional sensitivity, akin to that observed in young children, often internalizing experiences and emotions. Accordingly, there is an amplified demand for psychological support in such instances"* (Participant 4).

Healthcare services do not officially designate individuals providing care to the elderly as caregivers. As a result, they extend support to such individuals exclusively upon their explicit request. General practitioners do not typically make referrals for psychological intervention on behalf of caregivers, and caregivers themselves tend not to actively pursue treatment for their own psychological welfare.

*"We exclusively offer consultations in response to specific requests; consultations are not initiated proactively"* (Participant 4).

*"Caregivers frequently lack awareness regarding their accessibility to psychological support. Certain individuals may exhibit reluctance in pursuing counseling due to a perception of self-sufficiency, wherein they consider themselves entirely healthy and, therefore, do not perceive a need for such assistance"* (Participant 9).

*"It is crucial to acknowledge the constrained bed capacity within nursing facilities. Furthermore, there are complexities linked to the hospitalization process, encompassing the determination of referral motives, the location, and participation of the patient's offspring, and the underlying causes for their incapacity to administer care"* (Participant 10).

The existing social services in Kazakhstan have been purposefully structured to cater to the requirements of three

discrete categories: solitary elderly individuals, individuals with disabilities, and caregivers entrusted with the care of the initial group of individuals with disabilities.

*"Isolated elderly individuals, individuals with profound disabilities, disabled adults over the age of 18, and children afflicted with psycho-neurological disorders or musculoskeletal system disorders are recipients of dedicated social services"* (Participant 3).

*"Individuals with disabilities, including elderly individuals with disabilities, are entitled to receive diapers, wheelchairs, and other necessary equipment, as well as a monetary allowance from the government, in accordance with the specifics of their individualized rehabilitation program"* (Participant 3).

#### **Discussion**

This study provides insights into the perceptions of healthcare and social care workers concerning the support infrastructure available to informal caregivers of older adults in Kazakhstan. Our findings illuminate a deficiency in healthcare and social care support for informal caregivers. There is a lack of mechanisms for identifying and supporting caregivers, both those caring for individuals with a disability and those without a disability. The study shows that healthcare and social care workers perceive the responsibility for caring for the elderly as resting primarily upon the shoulders of their adult children. This perception underscores the prevailing cultural and familial norms within the caregiving context in Kazakhstan, where the care of older adults' family members is deeply rooted in filial duty.

The absence of caregiver identification within the context of older adults' care in Kazakhstan gives rise to a substantial and complex issue, underscoring a fundamental deficiency in the understanding and response of the healthcare and social care systems toward the dynamics of caregiving. This issue's significance prompts a series of inquiries related to the equitable allocation of resources and emphasizes the immediate need for the development of explicit policies and guidelines that officially recognize and bolster caregivers. The complexity arises from the necessity to strike a balance between cultural norms, which frequently assign caregiving responsibilities to family members, and the practical demands placed upon caregivers. Nevertheless, the recognition and appreciation of caregivers' contributions hold paramount importance, not only for their own well-being but also for ensuring the quality of care provided to elderly individuals. Despite the substantial responsibilities, ethical commitments, and technical obligations inherent in caregiving, the role of informal caregivers remains largely unacknowledged within formal channels. The willingness of caregiving individuals is often taken for granted, with a conspicuous absence of future planning for this role in current assessment practices [9, 14, 21]. The existence of well-defined protocols for assessing caregivers within social welfare practices does not consistently align with the willingness of healthcare workers to recognize and provide support to those engaged in caregiving [31]. In a separate study, experts suggest that practical tools, such as standardized questionnaires and checklists, could serve as invaluable resources in extending support to young caregivers and young adults involved in caregiving. These tools enable self-identification and ensure the provision of appropriate support [22]. Identifying caregivers, involving them in ongoing needs assessments, and enhancing their access to appropriate

support services can significantly alleviate the psychological and emotional burdens they encounter [37]. These findings collectively underscore the imperative of recognizing, supporting, and facilitating the pivotal role of caregivers in elderly care provision, while concurrently addressing the multifaceted challenges inherent in this responsibility.

The concept of filial responsibility within the framework of elderly care in Kazakhstan delineates a unique cultural and legal paradigm that assigns the caregiving burden to employable offspring and grandchildren. This legal mandate is reinforced by the Marriage and Family Code, which stipulates that employable progeny are obligated to provide care for their disabled parents and grandparents [40]. It is noteworthy that some participants in the study expressed the belief that social support for caregivers is unnecessary and even illegal, asserting that caring for elderly parents is a familial duty that should not necessitate state intervention. This perspective aligns with the enduring cultural values and anticipated roles of family members in supporting and tending to their elderly relatives, mirroring a deeply ingrained cultural tradition within Kazakh society. The concept of legal responsibility for the care of elderly family members, mandated to be fulfilled by their adult offspring, is a customary practice acknowledged in multiple nations, including China, Bangladesh, India, Singapore, Brazil, Mexico, Russia, Turkey, Algeria, Argentina, Chile, and Singapore. This alignment with our study's findings underscores the widespread recognition of this practice [15,32]. In contrast, Scandinavian countries like Sweden, Denmark, the Netherlands, and Norway have recognized long-term care as a societal risk factor since 1980, leading to the state assuming primary legal responsibility for elderly care. This has resulted in a relatively lower reliance on family-based care compared to countries where family caregiving prevails. Conversely, countries such as Austria, Belgium, Canada, Germany, France, Switzerland, the United Kingdom, and the United States adopt a shared responsibility for caregiving between the state and the family. Their systems incorporate universal government-provided benefits alongside means-tested caregiver's allowances [1]. The concept of filial responsibility in Kazakhstan places caregiving duties on employable children and grandchildren, reflecting cultural values shared by several countries. Scandinavian nations have shifted to state-based care, while others adopt a mixed approach. Adaptable policies are crucial to meet the evolving needs of aging populations.

The provision of caregiver support poses a significant challenge to the healthcare system, carrying profound implications. Caregivers, often family members or close associates, play a pivotal role in assisting individuals dealing with chronic illnesses, disabilities, or elderly care, facilitating their preservation of independence and overall quality of life. However, the substantial demands and responsibilities placed on caregivers are not consistently acknowledged or evaluated by healthcare and social services. This challenge is further exacerbated by the lack of formal recognition and support for caregivers within healthcare systems. Several factors contribute to this deficiency, including workforce shortages [11], the substantial workloads of healthcare personnel [7,36], as well as reports of communication difficulties and challenges in collaborating with other healthcare service providers. Pertinent information is unevenly shared among service providers during interactions with healthcare institutions, and delays or

unspecified reasons for inaction may result in adverse outcomes [20].

Furthermore, it's crucial to emphasize that the provision of services to informal caregivers falls beyond the scope of a physician's responsibilities [28]. While physicians acknowledge the elevated risk of physical and mental health challenges faced by caregivers due to their caregiving responsibilities, they do not consistently implement proactive interventions to address the needs of this vulnerable group [7]. These findings are in alignment with previous research, although some variations exist, as evidenced in Ploeg's study, where healthcare workers recognized the essential role of family caregivers in supporting older individuals with multiple chronic conditions in the community and advocated for their support and respect [29]. Importantly, general practitioners acknowledge the significance of advancing care planning [33]. Enhancing the communication skills of general practitioners and healthcare personnel is critical for providing improved support to caregivers. Enhanced communication fosters a deeper understanding between healthcare providers and caregivers, resulting in enhanced trust and the capacity to more effectively identify caregivers' concerns and burdens. Additionally, comprehensive patient care within the healthcare system is essential for addressing the challenge of integrating various workers and maintaining strong relationships between general practitioners and their patients.

Formal care services are conventionally designed to meet the requirements of patients or individuals in need of professional medical attention, adhering to standardized protocols and procedures that may not adequately address the specific issues encountered by informal caregivers. Informal caregivers, often family members or close friends providing care to their loved ones, frequently experience a dearth of adequate support. This gap exists primarily because healthcare workers often fail to identify and acknowledge the caregivers, thereby underestimating their physical and psychological needs. It is paramount to recognize that caregivers require psychological counseling to alleviate the perceived burden and sustain their emotional well-being [36,38]. However, caregivers are often hesitant to seek psychological assistance from general practitioners or psychologists [8]. This hesitancy may be attributed to the discomfort associated with discussing their concerns when healthcare providers are fatigued or engrossed in other obligations [18], aligning with the outcomes of our study. Research has shown that the presence of perceived social support plays a pivotal role in mitigating the psychological stress experienced by caregivers. This indicates that the availability of a supportive social network can positively impact the well-being of those responsible for caregiving [13,17]. The disparity between formal care services and the needs of informal caregivers underscores the significance of a more inclusive and caregiver-centered approach within the healthcare system. Recognizing and addressing this discrepancy is indispensable for alleviating the challenges faced by caregivers and ultimately enhancing the quality of care provided to individuals in need.

#### **Strengths and limitations**

This study entails certain limitations that warrant acknowledgment. Firstly, the research was carried out within a particular geographic region and cultural framework, which might restrict the generalizability of the findings to alternative settings. Nevertheless, it is pertinent to observe that the

mechanisms of healthcare and social care support exhibit consistency across various regions in Kazakhstan, thus partially mitigating this constraint.

A potential limitation of this study is the relatively modest number of participants, which might impede the broad applicability of the study findings. However, it is pertinent to recognize that, given the qualitative nature of this research, the participant count aligns with the chosen methodology. Furthermore, this restricted number of interviews enabled a comprehensive examination of each participant's viewpoint and experiences, fostering a nuanced comprehension of the perspectives of healthcare and social care workers concerning informal elderly care. Additionally, it's noteworthy that this sample size is considered adequate for qualitative research, as it was satisfactory in reaching data saturation.

Notwithstanding these constraints, it is imperative to emphasize the importance of this study as a pioneering qualitative exploration into the perspectives of healthcare and social care workers regarding informal elderly care in Kazakhstan. The outcomes of this research hold the promise of illuminating the intricacies of offering social and medical support, not only within the context of Kazakhstan but also within other Central Asian nations, owing to the shared nature of support systems among post-Soviet countries.

**Conclusions.** This study provides valuable insights into the perceptions and experiences of healthcare and social care workers in Kazakhstan as they navigate the landscape of elderly care. The findings underscore the prevalent challenges and the lack of support encountered by caregivers, who play a pivotal role in assisting elderly individuals dealing with chronic illnesses and disabilities. The research underscores the critical need for the identification and formal recognition of caregivers within the healthcare system. It also emphasizes the necessity for improved communication and collaboration among healthcare providers. Furthermore, it highlights the issue of insufficient attention to the psychological and emotional well-being of caregivers and underscores the importance of developing policies and recommendations to support this group. Despite the inherent limitations of this research, it serves as a foundational step for future studies and policy initiatives aimed at enhancing the well-being of caregivers and improving the quality of care provided to elderly individuals, both in Kazakhstan and other post-Soviet nations.

#### **Ethical approval and consent to participate**

This study was approved by the Ethics committee of West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University (Protocol no. 9 from November 19, 2021). All participants provided written informed consent before conducting the interviews.

#### **Availability of data and materials**

Original data can be provided by West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University upon reasonable request.

#### **Conflict of interest**

The authors declare no conflicts of interest.

#### **References:**

1. The challenging roles of informal carers. Policy Brief on Ageing 2019. No. 22. (accessed: 27 January.2023). [https://unece.org/DAM/pau/age/Policy\\_briefs/ECE\\_WG1\\_3\\_1.pdf](https://unece.org/DAM/pau/age/Policy_briefs/ECE_WG1_3_1.pdf)
2. *Abdirova T.M., Yeshmanova A.K., Iskakova S.A., Tchaikovskaya V.V.* Actual problems of palliative care in geriatric practice in Almaty. *Adv Gerontol.* 2021. T. 34, № 1. C. 160-165.

3. *Abraham T.H., Ono S.S., Moriarty H., Winter L., Bender R.E., Facundo R., True G.* Revealing the Invisible Emotion Work of Caregivers: A Photovoice Exploration of Informal Care Provided by Family Caregivers for Post-9/11 Veterans With Traumatic Brain Injuries. *J Head Trauma Rehabil.* 2021. Jan-Feb 01. T. 36, № 1. C. 25-33.
4. *Aksoydan E., Aytar A., Blazeveciene A., van Bruchem-Visser R. L., Vaskelyte A., Mattace-Raso F., Acar S., Altintas A., Akgun-Citak E., Attepe-Ozden S., Baskici C., Kav S., Kiziltan G.* Is training for informal caregivers and their older persons helpful? A systematic review. *Arch Gerontol Geriatr.* 2019. Jul-Aug. T. 83. C. 66-74.
5. *Aung T.N.N., Aung M.N., Moolphate S., Koyanagi Y., Supakankunti S., Yuasa M.* Caregiver Burden and Associated Factors for the Respite Care Needs among the Family Caregivers of Community Dwelling Senior Citizens in Chiang Mai, Northern Thailand. *Int J Environ Res Public Health.* 2021. May 30. T.18, № 11. C. 5873.
6. *Bell J.F., Whitney R.L., Young H.M.* Family Caregiving in Serious Illness in the United States: Recommendations to Support an Invisible Workforce // *J Am Geriatr Soc.* 2019. May. T. 67, № S2. C. S451-S456.
7. *Biderman A., Carmel S., Amar S., Bachner Y.G.* Care for caregivers- a mission for primary care. *BMC Fam Pract.* 2021. Nov 16. T. 22, № 1. C. 227.
8. *Bulsara C.E., Fynn N.* An exploratory study of GP awareness of carer emotional needs in Western Australia. *BMC Fam Pract.* 2006. May 24. T. 7. C. 33.
9. *Carmeli E.* The invisibles: unpaid caregivers of the elderly. *Front Public Health.* 2014. T. 2. C. 91.
10. *Cohen C.A.* Caregivers for people with dementia. What is the family physician's role? *Can Fam Physician.* 2000. Feb. T. 46. C. 376-80.
11. *Correa-de-Araujo R., Stone P., Clarke S.* Challenges in Healthcare Systems and Women's Caregiving Roles. *Emerging Infectious Diseases.* 2004. Nov. T. 10, № 11. C. e4-e4.
12. *Davey A., Patsios D.* Formal and Informal Community Care to Older Adults: Comparative Analysis of the United States and Great Britain. *Journal of Family and Economic Issues.* 1999. T. 20, № 3. C. 271-299.
13. *Del-Pino-Casado R., Frias-Osuna A., Palomino-Moral P.A., Ruzafa-Martinez M., Ramos-Morcillo A.J.* Social support and subjective burden in caregivers of adults and older adults: A meta-analysis. *PLoS One.* 2018. T.13, №1. C. e0189874.
14. *Eifert E.K., Dudley W., Eddy J., Perko M., Adams R.* Preliminary Evidence for the Validity of the Family Caregiver Identity Scale. *J Appl Gerontol.* 2021. Jul. T. 40, № 7. C. 742-751.
15. *Feng Z.* Global Convergence: Aging and Long-Term Care Policy Challenges in the Developing World. *J Aging Soc Policy.* 2019. Jul-Sep. T. 31, № 4. C. 291-297.
16. *Fiest K.M., McIntosh C.J., Demiantshuk D., Leigh J.P., Stelfox H.T.* Translating evidence to patient care through caregivers: a systematic review of caregiver-mediated interventions. *BMC Med.* 2018. Jul 12. T.16, № 1. C. 105.
17. *George E.S., Kecmanovic M., Meade T., Kolt G.S.* Psychological distress among carers and the moderating effects of social support. *BMC Psychiatry.* 2020. Apr 6. T. 20, № 1. C. 154.
18. *Greenwood N., Mackenzie A., Harris R., Fenton W., Cloud G.* Perceptions of the role of general practice and

practical support measures for carers of stroke survivors: a qualitative study. *BMC Fam Pract.* 2011. Jun 23. T. 12. C. 57.

19. *Isac C., Lee P., Arulappan J.* Older adults with chronic illness - Caregiver burden in the Asian context: A systematic review. *Patient Educ Couns.* – Ireland: © 2021 Elsevier B.V, 2021. C. 2912-2921.

20. *Krug K., Ballhausen R.A., Bolter R., Engeser P., Wensing M., Szecsenyi J., Peters-Klimm F.* Challenges in supporting lay carers of patients at the end of life: results from focus group discussions with primary healthcare providers. *BMC Fam Pract.* 2018. Jul 13. T.19, №1. C. 112.

21. *Kuluski K., Peckham A., Gill A., Arneja J., Morton-Chang F., Parsons J., et al.* "You've got to look after yourself, to be able to look after them" a qualitative study of the unmet needs of caregivers of community based primary health care patients. *BMC Geriatr.* 2018. Nov 12. T.18, №1. C. 275.

22. *Leu A., Frech M., Jung C.* "You don't look for it" - A study of Swiss professionals' awareness of young carers and their support needs. *Health Soc Care Community.* 2018. Jul. T.26, № 4. C. e560-e570.

23. *Lincoln Y.S., Guba E.G.* Judging the quality of case study reports. *International Journal of Qualitative Studies in Education.* 1990. T.3, №1. C. 53-59.

24. *Martsof G.R., Kandrack R., Rodakowski J., Friedman E.M., et al.* Performance Among Informal Caregivers: A Review of the Literature. *J Aging Health.* 2020. Oct. T.32, №9. C.1017-1028.

25. *Moser A., Korstjens I.* Series: Practical guidance to qualitative research. Part 3: Sampling, data collection and analysis. *Eur J Gen Pract.* 2018. Dec. T. 24, № 1. C. 9-18.

26. *Nascimento H.G.D., Figueiredo A.E.B.* Dementia, family caregivers and health service: the care of yourself and the other. *Cien Saude Colet.* 2019. Apr. T.24, №4. C. 1381-1392.

27. *Nemcikova M., Katreniakova Z., Nagyova I.* Social support, positive caregiving experience, and caregiver burden in informal caregivers of older adults with dementia. *Front Public Health.* 2023. T.11. C. 1104250.

28. *Parmar J., Anderson S., Charles L., Marion C., Chan K., Bremault-Phillips S., Faulder D., Tian P.G.J., Sidhu G., Haq A.* Physicians and Family Caregivers: Two Perspectives of Physicians' Roles in Long-Term Care. *J Am Med Dir Assoc.* 2021. May. T.22, № 5. C. 1088-1095.

29. *Ploeg J., Yous M. L., Fraser K., Dufour S., Baird L. G., Kaasalainen S., McAiney C., Markle-Reid M.* Healthcare

providers' experiences in supporting community-living older adults to manage multiple chronic conditions: a qualitative study. *BMC Geriatr.* 2019. Nov 19. T.19, №1. C. 316.

30. *Rädiker S., Kuckartz U.* Focused analysis of qualitative interviews with MAXQDA: Step by step. – Berlin: MAXQDA Press изд., 2020.

31. *Seddon D., Robinson C.* Carer assessment: continuing tensions and dilemmas for social care practice. *Health Soc Care Community.* 2015. Jan. T.23, №1. C.14-22.

32. *Serrano R., Saltman R., Yeh M. J.* Laws on filial support in four Asian countries. *Bull World Health Organ.* 2017. Nov 1. T. 95, № 11. C. 788-790.

33. *Sharp T., Malyon A., Barclay S.* GPs' perceptions of advance care planning with frail and older people: a qualitative study. *Br J Gen Pract.* 2018. Jan. T. 68, № 666. - C. e44-e53.

34. *Stanhope S.A., Cooley M.C., Ellington L.F., Gadbois G.P., Richardson A.L., Zeddes T.C., LaBine J.P.* The effects of home-based primary care on Medicare costs at Spectrum Health / Priority Health (Grand Rapids, MI, USA) from 2012-present: a matched cohort study. *BMC Health Serv Res.* 2018. Mar 7. T. 18, № 1. C. 161.

35. *Tong A., Sainsbury P., Craig J.* Consolidated criteria for reporting qualitative research (COREQ): a 32-item checklist for interviews and focus groups. *Int J Qual Health Care.* England, 2007. C. 349-57.

36. *Wang M., Shao S., Li J., Liu Y., Xu X., Du J.* The needs of informal caregivers and barriers of primary care workers toward dementia management in primary care: a qualitative study in Beijing. *BMC Fam Pract.* 2018. Dec 20. T. 19, № 1. C. 201.

37. *Wangler J., Jansky M.* Prerequisites for providing effective support to family caregivers within the primary care setting - results of a study series in Germany. *BMC Fam Pract.* 2021. Dec 22. T. 22, № 1. C. 252.

38. *Wangler J., Jansky M.* Support, needs and expectations of family caregivers regarding general practitioners - results from an online survey. *BMC Fam Pract.* 2021. Mar 3. T. 22, № 1. C. 47.

39. World Health Organization. *Aging and Health.* 2021. URL: [https://www.who.int/health-topics/ageing#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/ageing#tab=tab_1).

40. *Zhylybekova A., Turlayev A., Grijbovski A.M., Koshmaganbetova G.K.* Measures to support informal care for the older adults in Kazakhstan: a review of the current status. *Front Public Health.* 2023. T. 11. C. 1247684.

#### Information about the authors:

**Gulbakit K. Koshmaganbetova**, PhD, Evidence-Based Medicine and Scientific Management department, West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University, Aktobe, Republic of Kazakhstan, e-mail: [gulbakitkoshmaganbetova@gmail.com](mailto:gulbakitkoshmaganbetova@gmail.com), +7(701) 450 1289

**Aliya Zhylybekova**, 3<sup>st</sup> year PhD student in the educational program "Public Health", West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University, Aktobe, Republic of Kazakhstan, e-mail: [zhylybekovaa@gmail.com](mailto:zhylybekovaa@gmail.com), +7(777)660 8696

**Andrej M. Grijbovski**, PhD, Central Scientific Research Laboratory, Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russian Federation, e-mail: [andrej.grijbovski@gmail.com](mailto:andrej.grijbovski@gmail.com), +7(921) 495 1062

**Natalya Glushkova**, PhD Epidemiology, Biostatistics and Evidence Based Medicine department, Al-Farabi Kazakh National University; Almaty, Republic of Kazakhstan, e-mail: [glushkovanatalyae@gmail.com](mailto:glushkovanatalyae@gmail.com), +7(702) 803 2508

#### Corresponding author:

**Aliya Zhylybekova** - 3<sup>st</sup> year PhD student in the educational program "Public Health", West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University, Aktobe, Republic of Kazakhstan.

**Address:** Postal code: 03000 Republic of Kazakhstan, Aktobe, Abilkair khan Avenue, house 66/1, ap. 5

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

**Phone:** +7(777)660 8696

Received: 14 May 2024 / Accepted: 18 June 2024 / Published online: 30 June 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.3.012

UDC 614.253.52+616.896

## VALIDATION OF HEALTHCARE WORKERS' MOTIVATION SCALE IN KAZAKHSTAN

**Aidos Bolatov**<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5390-4623>

**Akhat D. Amanzholov**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5393-4187>

**Ayazhan E. Mukazhanova**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0009-0004-0617>

**Dariga S. Smailova**<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-7152-7104>

**Meiramgul D. Zhorokpayeva**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9101-654X>

<sup>1</sup> Shenzhen University Medical School, Shenzhen University, Shenzhen, China;

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

<sup>3</sup> Semey Medical University, Semey, Republic of Kazakhstan;

<sup>4</sup> Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan.

### Abstract

**Background:** Understanding healthcare worker motivation is crucial for improving the quality of care and achieving positive healthcare outcomes.

**Aim:** This study aims to validate a healthcare workers' motivation scale in Kazakhstan, adapted from the original scale developed by J. Lohmann et al. (2017), grounded in the framework of Self-Determination Theory.

**Materials and methods:** A sample of 1,654 healthcare workers across various medical sectors in Kazakhstan participated in this study. The scale included subscales for intrinsic motivation, integrated regulation, identified regulation, introjected regulation, and external regulation (both social and economic). Data were collected through a structured online questionnaire, and the scale's reliability and validity were assessed using Cronbach's alpha and confirmatory factor analysis.

**Results:** The healthcare workers' motivation scale demonstrated excellent internal consistency (Cronbach's alpha = 0.978) and good construct validity (CFI = 0.944, TLI = 0.935, RMSEA = 0.076), with significant correlations between higher motivation levels and lower burnout rates, as well as increased job satisfaction. The validated scale provides a robust tool for assessing motivation, which can help tailor motivational strategies and interventions to enhance workforce performance and well-being in Kazakhstan's healthcare system.

**Conclusion:** The study successfully validated a motivation scale that can be instrumental in understanding and enhancing healthcare worker motivation in Kazakhstan, thereby contributing to better healthcare delivery and worker satisfaction.

**Keywords:** healthcare workers, motivation scale, validation, physician, nurse, Kazakhstan.

### Резюме

## ВАЛИДАЦИЯ ШКАЛЫ МОТИВАЦИИ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ В КАЗАХСТАНЕ

**Айдос Болатов**<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5390-4623>

**Ахат Д. Аманжолов**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5393-4187>

**Аяжан Е. Мұқажанова**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0009-0004-0617>

**Дарига С. Смаилова**<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-7152-7104>

**Мейрамгул Д. Жорокпаева**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9101-654X>

<sup>1</sup> Медицинская школа Шэньчжэньского университета, Шэньчжэньский университет, г. Шэньчжэнь, Китай;

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

<sup>3</sup> НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан;

<sup>4</sup> НАО «Казакский Национальный Медицинский Университет имени С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, Республика Казахстан.

**Актуальность:** Понимание мотивации медицинских работников имеет решающее значение для повышения качества медицинской помощи и достижения положительных результатов в области здравоохранения.

**Цель исследования:** подтвердить валидность шкалы мотивации работников здравоохранения в Казахстане, адаптированной на основе шкалы, разработанной J. Lohmann et al. (2017), в рамках теории самоопределения.

**Материалы и методы:** В данном исследовании приняли участие 1654 медицинских работника из различных секторов медицины Казахстана. Шкала включала в себя подшкалы для оценки внутренней мотивации, интегрированного регулирования, выявленного регулирования, интроецированного регулирования и внешнего

регулирования (как социального, так и экономического). Данные были собраны с помощью структурированного онлайн-опросника, а надежность и валидность шкалы оценивались с помощью альфа-Кронбаха и подтверждающего факторного анализа.

**Результаты:** Шкала мотивации медицинских работников продемонстрировала высокую внутреннюю согласованность (альфа Кронбаха = 0,978) и хорошую конструктивную валидность (CFI = 0,944, TLI = 0,935, RMSEA = 0,076), при этом были выявлены значимые корреляции между уровнем мотивации и эмоциональным выгоранием, а также удовлетворенностью работ. Утвержденная шкала представляет собой надежный инструмент для оценки мотивации, который может помочь адаптировать мотивационные стратегии и мероприятия для повышения эффективности и благополучия персонала в системе здравоохранения Казахстана.

**Заключение:** В ходе исследования была успешно валидизирована шкала мотивации, которая может помочь понять и повысить мотивацию медицинских работников в Казахстане, тем самым способствуя улучшению оказания медицинской помощи и удовлетворенности работников.

**Ключевые слова:** медицинские работники, шкала мотивации, валидация, врач, медсестра, Казахстан.

Түйіндеме

## ҚАЗАҚСТАНДАҒЫ МЕДИЦИНА ҚЫЗМЕТКЕРЛЕРІНІҢ МОТИВАЦИЯСЫН АНЫҚТАУ ШКАЛАСЫН ВАЛИДАЦИЯЛАУ

**Айдос Болатов**<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5390-4623>

**Ахат Д. Аманжолов**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5393-4187>

**Аяжан Е. Мұқажанова**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0009-0004-0617>

**Дарига С. Смаилова**<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-7152-7104>

**Мейрамгул Д. Жорокпаева**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9101-654X>

<sup>1</sup> Шэньчжэнь университетінің медицина мектебі, Шэньчжэнь университеті, Шэньчжэнь қ., Қытай;

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

<sup>3</sup> «Семей медицина университеті» КеАҚ, Семей қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>4</sup> «С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КеАҚ, Алматы қ., Қазақстан Республикасы.

**Өзектілігі:** Медициналық қызмет көрсетушілерінің мотивациясын түсіну медициналық көмектің сапасын жақсарту және денсаулық сақтау оң нәтижелеріне қол жеткізу үшін өте маңызды.

**Мақсаты:** өзін-өзі анықтау теориясы аясында J. Lohmann et al. (2017) әзірлеген шкаланың Қазақстандық медицина қызметкерлеріне бейімделген нұсқасының валидтілігін растау

**Материалдар және әдістері:** Бұл зерттеуге Қазақстан медицинасының түрлі секторларынан 1654 медицина қызметкері қатысты. Шкала ішкі мотивацияны, интеграцияланған реттеуді, анықталған реттеуді, енгізілген реттеуді және сыртқы реттеуді (әлеуметтік және экономикалық) бағалауға арналған ішкі шкалаларды қамтыды. Деректер құрылымдық онлайн сауалнама арқылы жиналды және шкаланың сенімділігі мен жарамдылығы альфа-Кронбах және растаушы факторлық талдау арқылы бағаланды.

**Нәтижелер:** Денсаулық сақтау саласындағы кәсіби мотивация шкаласы жоғары ішкі сәйкестігін (Кронбах альфасы = 0,978) және жақсы құрылымның жарамдылығын (CFI = 0,944, TLI = 0,935, RMSEA = 0,076) көрсетті. Мотивация деңгейі мен эмоционалды күйіп қалу, сондай-ақ жұмысқа қанағаттану арасындағы маңызды корреляциялар анықталды. Валидацияланған шкала мотивацияны бағалаудың сенімді құралы болып табылады, ол Қазақстанның денсаулық сақтау жүйесінде қызметкерлердің жұмысын мен әл-ауқатын жақсарту үшін мотивациялық стратегиялар мен араласуларды бейімдеуге көмектеседі.

**Қорытынды:** Қазақстандағы медицина қызметкерлерінің мотивациясын түсінуге және жақсартуға көмектесетін мотивация шкаласын сәтті растады, осылайша медициналық қызмет көрсетуді жақсартуға және қызметкерлердің қанағаттануын арттыруға ықпал етеді.

**Түйінді сөздер:** медицина қызметкерлері, мотивация шкаласы, валидация, дәрігер, медбике, Қазақстан.

### **For citation / Для цитирования / Дәйексөз үшін:**

Boлатов А., Аманжолов А.Д., Мұқажанова А.Е., Смаилова Д.С., Жорокпаева М.Д. Validation of healthcare workers' motivation scale in Kazakhstan // *Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]*. 2024. Vol.26 (3), pp. 108-115. doi 10.34689/SH.2024.26.3.012

Болатов А., Аманжолов А.Д., Мұқажанова А.Е., Смаилова Д.С., Жорокпаева М.Д. Валидация шкалы мотивации медицинских работников в Казахстане // *Наука и Здоровоохранение*. 2024. Т.26 (3). С. 108-115. doi 10.34689/SH.2024.26.3.012

Болатов А., Аманжолов А.Д., Мұқажанова А.Е., Смаилова Д.С., Жорокпаева М.Д. Қазақстандағы медицина қызметкерлерінің мотивациясын анықтау шкаласын валидациялау // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2024. Т.26 (3). Б. 108-115. doi 10.34689/SH.2024.26.3.012

## Introduction

The healthcare sector globally faces significant challenges, ranging from managing outbreaks of infectious diseases to providing chronic disease care and maintaining the well-being of healthcare workers. In this context, understanding the motivation levels of healthcare workers is crucial, as their motivation directly impacts the quality of patient care, job satisfaction, and overall healthcare outcomes. This is particularly pertinent in Kazakhstan, where the healthcare system is navigating transitions in healthcare policies and practices aimed at improving healthcare delivery.

Healthcare workers who are motivated are more likely to provide higher quality care to patients. Research indicates that motivation in healthcare professionals is linked to improved treatment outcomes, greater patient satisfaction, and reduced errors in patient care [1]. High levels of motivation among healthcare workers are associated with lower turnover rates, which is critical in healthcare settings where the cost of turnover can be high, both in economic terms and in terms of patient care continuity [14]. As Kazakhstan undergoes healthcare reforms, motivated healthcare workers are more likely to adapt to new policies and practices effectively. They play a key role in the successful implementation of these reforms, which aim to enhance the efficiency and effectiveness of healthcare services [6]. Understanding the factors that motivate healthcare workers can help in designing better programs for professional development, ensuring that these programs align with their intrinsic and extrinsic motivational drivers [5]. High motivation can mitigate the risk of burnout among healthcare workers, a significant issue in the healthcare industry globally. Burnout not only affects the mental health of the healthcare workers but also impacts their ability to provide care, thus affecting overall healthcare delivery [11].

Self-Determination Theory (SDT) provides a robust framework for understanding motivation, particularly in healthcare settings. Developed by Deci and Ryan, SDT distinguishes between different types of motivation based on the degree to which they are self-determined or autonomous [4]. The theory posits that motivation quality impacts behavioral outcomes, job satisfaction, and psychological well-being, making it highly relevant for developing a healthcare workers' motivation scale. SDT can guide the measurement of motivation by distinguishing between intrinsic and extrinsic motivational forces. SDT has been effectively applied in creating motivation scales that assess not only the intensity of motivation but also its quality. This approach helps in identifying the underlying motivations that drive healthcare workers. Studies show that healthcare workers driven by intrinsic and well-integrated extrinsic motivators report less emotional exhaustion and higher job satisfaction [13]. Furthermore, SDT-based interventions that support worker autonomy, competence, and relatedness are proven to enhance motivation and reduce burnout [5]. The Self-Determination Theory provides a valuable theoretical basis for understanding and measuring motivation in healthcare settings. A motivation scale developed on SDT principles can offer insights into both the quantity

and quality of motivation, aiding in the design of more effective workforce policies and practices.

Given the importance of motivated healthcare personnel, this study aims to validate a healthcare workers' motivation scale in Kazakhstan, adapted from the scale based on SDT and developed by *J. Lohmann et al.* (2017) [9]. This scale will help measure various dimensions of motivation, providing insights that could be used to enhance motivational strategies within healthcare settings in Kazakhstan. By understanding the specific motivational factors influencing healthcare workers in the region, stakeholders can better address the challenges and capitalize on the opportunities within the healthcare sector.

**Aim:** this study aims to validate a healthcare workers' motivation scale in Kazakhstan, adapted from the original scale developed by *J. Lohmann et al.* (2017), grounded in the framework of Self-Determination Theory.

## Materials and methods

### *Study Design and Participants*

This study involved the validation of a healthcare workers' motivation scale in Kazakhstan, utilizing a sample of 1,654 healthcare workers from various medical sectors across the country. Participants ranged in age from 18 to 72 years, with a mean age of 39.5 years.

### *Instrument*

The motivation scale used in this study was adapted from the scale developed by *J. Lohmann et al.* (2017), which was originally designed to measure different dimensions of healthcare workers' motivation. The scale included several subscales such as Intrinsic Motivation (IM), Integrated Regulation (INTEG), Identified Regulation (IDEN), Introjected Regulation (INTRO), and External Regulation (both social and economic aspects). Each item on the scale was measured on an 11-point scale from 0 to 10, where 0 indicated low motivation and 10 indicated high motivation [9].

### *Data Collection*

Data were collected via a structured online questionnaire, which included the healthcare workers' motivation scale along with demographic questions to profile the participants' gender, job position, employment setting, managerial position, family status, and whether they had children.

### *Statistical Analysis*

The validity and reliability of the scale were assessed using Cronbach's alpha to determine internal consistency. Confirmatory factor analysis was employed to explore the factor structure of the scale and confirm its construct validity. Concurrent validity was assessed by examining correlations between the motivation subscales and external variables such as job satisfaction and burnout, measured by the Copenhagen Burnout Inventory.

The results of this validation study offer insights into the motivational drives among healthcare workers in Kazakhstan and provide a robust tool for further research and practical application in motivational assessments and interventions within healthcare settings.

### *Ethical consideration*

The study was approved by the Local Ethics Committees of "University Medical Center" Corporate Fund (extract from protocol No. 11 of December 30, 2021). All

methods were performed in accordance with the relevant guidelines and regulations. All participants provided informed consent online before the survey.

**Results**

The study population consisted of 1,654 healthcare workers from various sectors in Kazakhstan. The mean

age of participants was 39.5 years, with an age range of 18 to 72 years. The majority of participants were female (83.1%), and the distribution across job positions showed a predominance of nurses (71.8%) over physicians (28.2%). Study population characteristics presented in Table 1.

Table 1.

**Study population and the level of healthcare workers' motivation level (N=1,654).**

Variable	n (%)	Healthcare workers' Motivation level	
		M±SD	T/F-test, p
<b>Gender</b>			
Male	279 (16.9%)	40.8±13.8	4.43, p<0.001
Female	1375 (83.1%)	44.8±13.8	
<b>Job position</b>			
Nurse	1188 (71.8%)	44.8±13.9	3.15, p=0.002
Physician	466 (28.2%)	42.4±13.6	
<b>Employment</b>			
Ambulance	278 (16.8%)	40.0±14.2	13.4, p<0.001 post-hoc <sup>1</sup>
Out-patient	880 (53.2%)	44.3±13.9	
In-patient	466 (28.2%)	46.5±12.8	
National centers	30 (1.8%)	41.1±16.5	
<b>Manager position</b>			
No	1565 (94.6%)	44.3±13.7	1.92, p=0.056
Yes	89 (5.4%)	41.4±16.0	
<b>Family status</b>			
Single	410 (24.8%)	41.1±14.3	10.5, p<0.001 post-hoc <sup>2</sup>
Married	960 (58.0%)	44.7±13.6	
Divorced	206 (12.5%)	46.9±13.2	
Widowed	78 (4.7%)	46.2±14.5	
<b>Children</b>			
No	465 (28.1%)	40.2±14.5	7.25, p<0.001
Yes	1189 (71.9%)	45.7±13.3	

*Post-hoc<sup>1</sup>: Ambulance VS Out-patient (p<0.001), Ambulance VS In-patient (p<0.001), Out-patient VS In-patient (p=0.020); Post-hoc<sup>2</sup>: Single VS Married (p<0.001), Single VS Divorced (p<0.001), Single VS Widowed (p=0.022).*

**Scale validity and reliability**

The validation of the Healthcare Workers' Motivation Scale in Kazakhstan involved analyzing various subscales and their respective items to determine internal consistency and item correlations. The study sample comprised healthcare workers, each responding to items across several motivation subscales (Table 2).

Responses to the IM subscale items demonstrated high internal consistency, with Cronbach's alpha values slightly increasing if any single item was removed, except for IM5, where alpha would increase more significantly to 0.978. The item-rest correlations ranged from 0.645 (IM5) to 0.825 (IM4), indicating strong relationships between individual items and the overall subscale.

Integrated Regulation (INTEG) subscale showed very strong internal consistency, with item-rest correlations ranging from 0.765 (INTEG4) to 0.841 (INTEG3). The scale's integrity remains robust with the removal of any single item, maintaining a Cronbach's alpha of approximately 0.976.

All items in Identified regulation (IDEN) subscale correlated highly with the rest of the scale, particularly IDEN4, which had the highest item-rest correlation of 0.881. The subscale would

maintain strong internal consistency with alpha values around 0.976 even if any single item were dropped.

The items in the INTRO subscale exhibited high correlations with the rest of the scale, with item-rest correlations ranging from 0.696 (INTRO4) to 0.871 (INTRO1). Removing any single item would not significantly disrupt the subscale's internal consistency, with alpha values consistently near 0.976.

Both External Regulation subscales displayed good internal consistency and moderate to high item-rest correlations. The EXT-S items had correlations ranging from 0.729 (EXT-S3) to 0.831 (EXT-S2), and EXT-E items ranged from 0.581 (EXT-E3) to 0.713 (EXT-E1).

The healthcare workers' motivation scale showed excellent internal consistency across various dimensions of motivation. The scale's reliability is confirmed by high Cronbach's alpha values, which suggests that the items within each subscale cohesively measure different aspects of motivation. The results validate the effectiveness of this scale in assessing the motivational drives among healthcare workers in Kazakhstan, providing a robust tool for further research and practical application in motivational assessments and interventions in healthcare settings.



Table 2.

**Healthcare workers' motivation scale and items' characteristics.**

Subscale	Item	M	SD	Item-rest correlation	Cronbach's $\alpha$ if item dropped	
Intrinsic motivation (IM)	IM1	Because I enjoy doing what I do at work every day	7.44	2.65	0.747	0.977
	IM2	Because I enjoy my work tasks	7.77	2.60	0.807	0.977
	IM3	Because the work that I do is very interesting	7.59	2.67	0.806	0.977
	IM4	Because I very much like doing this job	7.57	2.71	0.825	0.976
	IM5	Because I like the challenges I face in my work	5.98	3.24	0.645	0.978
	IM6	Because I enjoy interacting with many people every day	7.26	2.88	0.788	0.977
Integrated regulation (INTEG)	INTEG1	Because being a health worker is a fundamental part of who I am	7.46	2.82	0.830	0.976
	INTEG2	Because I wouldn't be me if I wasn't there to care for my patients	7.43	2.80	0.840	0.976
	INTEG3	Because my work is more than a job, it's a mission	7.53	2.77	0.841	0.976
	INTEG4	Because I can't see myself as anything else than a health worker	7.43	2.97	0.765	0.977
Identified regulation (IDEN)	IDEN1	Because my work is extremely important for my patients	7.79	2.66	0.832	0.976
	IDEN2	Because I want to make a difference in people's lives	7.36	2.91	0.815	0.976
	IDEN3	Because my job allows me achieve my goals in life	7.21	2.93	0.843	0.976
	IDEN4	Because this job fits my personal values very well	7.51	2.78	0.881	0.976
Introjected regulation (INTRO)	INTRO1	In order to feel good about myself	7.30	2.86	0.871	0.976
	INTRO2	Because my reputation depends on my work	7.26	2.99	0.800	0.977
	INTRO3	Because my work makes me feel proud of myself	7.72	2.74	0.836	0.976
	INTRO4	Because I would feel ashamed otherwise	6.65	3.36	0.696	0.977
	INTRO5	Because it is my duty to care for my patients	7.58	2.86	0.835	0.976
External regulation-social (EXT-S)	EXT-S1	Because of the appreciation I receive from my patients and the community	7.35	2.93	0.814	0.977
	EXT-S2	So I don't let my team down	7.71	2.77	0.831	0.976
	EXT-S3	Because my supervisor recognizes and appreciates me	6.88	3.17	0.729	0.977
	EXT-S4	Because of the benefits that come with my job	6.90	3.08	0.799	0.977
External regulation-economic (EXT-E)	EXT-E1	In order to be able to provide for my family	7.72	2.81	0.713	0.977
	EXT-E2	Because of the financial security my job provides me with	6.95	3.12	0.681	0.977
	EXT-E3	In order to earn money	7.59	2.92	0.581	0.978

The validation of the healthcare workers' motivation scale in Kazakhstan involved assessing the fit of different factorial models to determine the most appropriate structure for

capturing motivational constructs among healthcare workers. The models evaluated ranged from a simple one-factor model to more complex multi-factor configurations (Table 3).

Table 3.

**Alternative models fit (Confirmatory Factor Analysis).**

Model	$\chi^2/df$	p	CFI	TLI	RMSEA	RMSEA 90% CI
1-factor Model A	28.71	<0.001	0.825	0.810	0.129	0.127-0.132
5-factor Model B	14.12	<0.001	0.920	0.910	0.089	0.087-0.091
5 factor final Model C	19.07	<0.001	0.939	0.920	0.105	0.100-0.109
6-factor Model D	10.44	<0.001	0.944	0.935	0.076	0.073-0.078
Modal A: 1-factor External Regulation model without any subscales or dimensions Model B: 5-factor 26-items model initially provided by Lohmann et al. (2017) Model C: 5-factor 15-items model finally provided by Lohmann et al. (2017) Model D: 6-factor 26-items model tailored for Kazakhstani healthcare workers						

The analysis indicated that the 6-factor Model D, specifically recommended for Kazakhstani healthcare workers, provided the best fit for the data. This model effectively captures the nuances of motivation across different dimensions and is most suitable for practical applications in assessing healthcare worker motivation in Kazakhstan. The progression from simpler to more complex models highlights the multifaceted nature of motivation within the healthcare context and underscores the importance of using tailored measurement tools for specific populations.

The validation of the Healthcare Workers' Motivation Scale in Kazakhstan assessed the internal consistency of the scale and its subscales using Cronbach's alpha, a measure of reliability. The intrinsic motivation subscale, which measures motivation derived from personal satisfaction or the pleasure of the activity itself, showed excellent reliability with a Cronbach's alpha of 0.937. Integrated Regulation subscale, which reflects motivation driven by personal goals and values that align with one's self-identity, also demonstrated high reliability, scoring a

Cronbach's alpha of 0.924. Motivation in Identified Regulation subscale is recognized and accepted as important for personal goals. It showed a Cronbach's alpha of 0.929, indicating strong internal consistency. Introjected Regulation subscale measures internal motivations that are not fully integrated into one's identity, such as performing tasks out of obligation. It recorded a Cronbach's alpha of 0.921. External motivations driven by social factors had a Cronbach's alpha of 0.909, suggesting good reliability. Motivation influenced by economic rewards or constraints showed the lowest reliability among the subscales but still adequate, with a Cronbach's alpha of 0.896. Finally, the entire scale

exhibited outstanding reliability, with a Cronbach's alpha of 0.978, indicating that it is an excellent tool for measuring overall motivation among healthcare workers. The high reliability scores across all subscales suggest that the Healthcare Workers' Motivation Scale is a robust instrument for assessing the various dimensions of motivation within healthcare settings in Kazakhstan.

The concurrent validity of the healthcare workers' motivation scale in Kazakhstan was assessed by examining the correlations among the different motivation subscales and with external variables like job satisfaction (JS) and burnout as measured by the Copenhagen Burnout Inventory (CBI), Table 4.

Table 4.

**Concurrent validity of the healthcare workers' motivation scale.**

Variables	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)
(1) IM	-							
(2) INTEG	0.832	-						
(3) IDEN	0.808	0.889	-					
(4) INTRO	0.765	0.841	0.885	-				
(5) EXT-S	0.748	0.777	0.834	0.865	-			
(6) EXT-E	0.573	0.603	0.638	0.672	0.696	-		
(7) FM	0.876	0.918	0.940	0.936	0.917	0.783	-	
(8) JS	0.490	0.429	0.432	0.428	0.497	0.426	0.503	-
(9) CBI	-0.451	-0.348	-0.360	-0.350	-0.384	-0.234	-0.394	-0.455

*All correlations were significant  $p < 0.001$ ; IM – Intrinsic motivation; INTEG – Integrated regulation; IDEN – Identified regulation; INTRO – Introjected regulation; EXT-S – External regulation-social; EXT-E – External regulation-economic; FM – Final Motivation; JS – Job satisfaction; CBI – Copenhagen Burnout Inventory*

Intrinsic Motivation (IM) showed strong positive correlations with all other motivational subscales, particularly with Final Motivation (FM;  $r = 0.876$ ) and Identified Regulation (IDEN;  $r = 0.808$ ). Integrated Regulation (INTEG) and Identified Regulation (IDEN) exhibited very high inter-correlations ( $r = 0.889$ ), suggesting a close conceptual relationship between these constructs in the context of healthcare motivation. Introjected Regulation (INTRO), while still positively correlated with other subscales, showed slightly lower correlation coefficients, with the highest being with IDEN ( $r = 0.885$ ).

The motivational subscales demonstrated significant correlations with job satisfaction, with Final Motivation showing the strongest relationship ( $r = 0.503$ ). Negative correlations were observed between all motivational subscales and the Copenhagen Burnout Inventory scores, indicating that higher motivation is associated with lower burnout levels. The strongest negative correlation was between Final Motivation and CBI ( $r = -0.394$ ).

The results indicate strong internal consistency within the motivational constructs and suggest that higher levels of motivation are associated with greater job satisfaction and lower burnout among healthcare workers. These findings underscore the validity of the healthcare workers' motivation scale as an effective tool for assessing motivation in this population, supporting its potential utility in health care settings in Kazakhstan. All reported correlations were statistically significant ( $p < 0.001$ ).

This robust validation of the scale provides a solid foundation for its use in both research and practical applications aimed at enhancing workforce motivation and well-being within the healthcare sector of Kazakhstan.

**Healthcare workers' motivation level in Kazakhstan**

The study evaluated the motivation levels among 1,654 healthcare workers in Kazakhstan, with data segmented by various demographic and employment-related variables (Table 1). There was a significant difference in motivation levels between genders, with females showing higher motivation compared to males ( $p < 0.001$ ). Nurses reported higher motivation levels than physicians ( $p = 0.002$ ).

Significant differences were found in motivation levels across different employment settings. In-patient workers exhibited the highest motivation. Post-hoc analysis indicated significant differences between each pair of settings ( $p < 0.001$  for ambulance vs. out-patient and in-patient;  $p = 0.020$  for out-patient vs. in-patient). There was no statistically significant difference in motivation levels between those in managerial positions and those not in managerial roles ( $p = 0.056$ ).

There were significant variations in motivation levels among different family statuses, and married participants had higher motivation. Post-hoc tests showed significant differences between single vs. married, divorced, and widowed statuses. Healthcare workers with children reported higher motivation compared to those without children ( $p < 0.001$ ).

The results reflect a comprehensive overview of motivation levels across various demographics and job-related factors among healthcare workers in Kazakhstan, highlighting areas for targeted motivational strategies and further research.

**Discussion**

The validation of the Healthcare Workers' Motivation Scale in Kazakhstan has provided significant insights into

the motivational dynamics within the healthcare sector, emphasizing the critical role of motivation in enhancing healthcare delivery and worker satisfaction. The study underscores the utility of Self-Determination Theory (SDT) as an effective framework for understanding and measuring motivation, particularly in settings undergoing healthcare reforms and facing contemporary challenges.

The high reliability and validity scores across the various subscales of the motivation scale confirm its robustness and appropriateness for the Kazakhstani healthcare context. These findings are crucial as they provide a validated tool that can be used to assess motivation, tailor interventions, and ultimately enhance workforce performance and well-being.

The strong correlations between higher motivation levels and lower burnout rates, as well as increased job satisfaction, align with previous research suggesting that well-motivated healthcare workers are more likely to exhibit better job performance and reduced turnover intentions [1]. This relationship is vital for healthcare administrators and policymakers, especially in Kazakhstan, where the healthcare system is experiencing significant transformations.

The application of SDT in this study highlights the importance of supporting autonomy, competence, and relatedness to foster intrinsic motivation among healthcare workers. By using a scale based on SDT, this research not only contributes to the theoretical literature but also provides practical insights for developing motivational strategies that can lead to more effective healthcare outcomes.

The validation of the Healthcare Workers' Motivation Scale in Kazakhstan provides critical insights into how demographic and employment-related variables influence motivation levels among healthcare workers. This discussion explores the implications of these findings and situates them within the broader literature on healthcare worker motivation.

Our findings indicated that female healthcare workers reported higher motivation levels compared to their male counterparts. This aligns with studies suggesting that gender differences in workplace motivation can be influenced by various factors including job satisfaction, work environment, and personal values [12]. Women often report higher intrinsic motivation in caregiving roles, which could explain the higher motivation levels observed in this study [10].

The data revealed that nurses exhibited higher motivation levels than physicians. This may reflect the differing job demands and rewards inherent in these roles. Nurses often have more direct patient interaction, which can enhance intrinsic motivation derived from caregiving [2]. Conversely, physicians might experience lower motivation levels due to higher administrative burdens and regulatory pressures [4].

Significant differences in motivation were also observed across different employment settings, with in-patient workers showing the highest motivation levels. This could be due to the structured environment and team cohesion typically found in in-patient settings, which have been shown to positively impact motivation and job satisfaction [8]. Conversely, ambulance workers, who often face high stress and unpredictable work conditions, reported the lowest motivation levels.

The analysis did not show significant differences in motivation between workers in managerial positions and those who were not, which is an intriguing result. One possible explanation could be that the challenges and responsibilities associated with managerial roles in healthcare might offset the motivational benefits typically associated with leadership positions [7].

Family status significantly influenced motivation, with married and divorced workers reporting higher motivation levels than single ones. This could be attributed to the greater financial and social responsibilities often associated with being married or having dependents, which might increase extrinsic motivation to perform well at work [3]. Additionally, having children was associated with higher motivation, possibly reflecting a drive to provide stability and security for one's family.

Future research could explore longitudinal interventions based on these findings to further validate the impact of motivation-enhancing strategies on healthcare delivery. Additionally, exploring the differential impacts of intrinsic and extrinsic motivators across various healthcare settings could provide deeper insights into how motivation can be optimally enhanced in diverse healthcare environments.

#### **Limitations and Future Directions**

While the study provides comprehensive insights, the focus on healthcare workers in Kazakhstan means that the findings may not be directly generalizable to other regions without consideration of cultural and operational differences. Future studies could adapt the Healthcare Workers' Motivation Scale to different cultural contexts to broaden its applicability and utility.

Overall, the validation of the Healthcare Workers' Motivation Scale is a step forward in the systematic study of healthcare worker motivation, offering a valuable tool for both research and practical applications in the healthcare sector of Kazakhstan and potentially beyond.

#### **Conclusion**

The validation of the Healthcare Workers' Motivation Scale in Kazakhstan represents a significant advancement in understanding the motivational dynamics within the healthcare sector. The study confirmed the reliability and validity of the scale, making it a valuable tool for both research and practical applications. With its strong theoretical foundation in Self-Determination Theory, the scale not only measures various dimensions of motivation but also offers insights that can lead to more effective workforce policies and practices.

Healthcare administrators and policymakers can utilize the findings to develop targeted interventions that enhance motivation, reduce burnout, and improve job satisfaction among healthcare workers. The scale's adaptation and validation in Kazakhstan also demonstrate its applicability in different cultural contexts, providing a model for other regions seeking similar assessments.

**Authors' Contributions:** All authors were equally involved in the research and writing of this article.

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

**Funding:** There is no financial support and sponsorship.

**Publication Information:** The results of this study have not been previously published in other journals and are not pending review by other publishers.

#### References:

1. Arora N., Crastes Dit Sourd R., Hanson K., Woldesenbet D., Seifu A., Quaiife M. Linking health worker motivation with their stated job preferences: A hybrid choice analysis in Ethiopia. *Social science & medicine*, 2022. 307, 115151. doi: 10.1016/j.socscimed.2022.115151
2. Bobbio A., Bellan M., Manganelli A.M. Empowering leadership, perceived organizational support, trust, and job burnout for nurses: a study in an Italian general hospital. *Health care management review*, 2012. 37(1), 77–87. doi: 10.1097/HMR.0b013e31822242b2
3. Clark A.E., Oswald A., Warr P. Is Job Satisfaction U-Shaped in Age? *Journal of Occupational and Organizational Psychology*, 1996. 69, 57-81. doi: 10.1111/j.2044-8325.1996.tb00600.x
4. Deci E.L., Ryan R.M. The "what" and "why" of goal pursuits: Human needs and the self-determination of behavior. *Psychological Inquiry*, 2000. 11(4), 227–268. doi: 10.1207/S15327965PLI1104\_01
5. Deci E.L., Ryan R.M., Gagne M., Leone D.R., Usunov J. and Komazheva B.P. Need Satisfaction, Motivation, and Well-Being in the Work Organizations of a Former Eastern Bloc Country: A Cross-Cultural Study of Self-Determination. *Personality and Social Psychology Bulletin*, 2001. 27, 930-942. doi: 10.1177/0146167201278002
6. Franco L.M., Bennett S., Kanfer R. Health sector reform and public sector health worker motivation: a conceptual framework. *Social science & medicine* 2002. 54(8), 1255–1266. doi: 10.1016/s0277-9536(01)00094-6
7. Herzberg F. One More Time: How Do You Motivate Employees? *Harvard Business Review*, 1968. 46, 53-62.
8. Kouzes J., Posner B. *The Leadership Challenges: How to Make Extraordinary Things Happen in Organizations*. San Francisco, CA: The Leadership Challenge - A Willy Brand. 2012. 75p.
9. Lohmann J., Souares A., Tiendrebéogo J., Houfort N., Robyn P.J., Somda S.M.A., De Allegri M. Measuring health workers' motivation composition: validation of a scale based on Self-Determination Theory in Burkina Faso. *Human resources for health*, 2017. 15(1), 33. doi: 10.1186/s12960-017-0208-1
10. Mark G.M., Smith A.P. *Stress Models: A Review and Suggested New Direction*. In J. Houdmont, S. Leka (Eds.), *Occupational Health Psychology: European Perspectives on Research, Education and Practice*. 2008. Vol. 3. EA-OHP Series. Nottingham: Nottingham University Press, 111-144.
11. Maslach C., Schaufeli W.B., Leiter M.P. Job burnout. *Annual review of psychology*, 2001. 52, 397–422. doi: 10.1146/annurev.psych.52.1.397
12. Powell Stephanie Shannon, *Gender Differences in the Workplace: Reviewing the Past and Looking to the Future* Chancellor's Honors Program Projects. 1998., accessed 1 May 2024, [https://trace.tennessee.edu/utk\\_chanhonoproj/276](https://trace.tennessee.edu/utk_chanhonoproj/276)
13. Vansteenkiste M., Neyrinck B., Niemiec C.P., Soenens B., Witte H.D., Broeck A.V. On the relations among work value orientations, psychological need satisfaction and job outcomes: A self-determination theory approach. *Journal of Occupational and Organizational Psychology*, 2007. 80, 251-277.
14. Willis-Shattuck M., Bidwell P., Thomas S., Wyness L., Blaauw D., Ditlopo P. Motivation and retention of health workers in developing countries: a systematic review. *BMC health services research*, 2008. 8, 247. doi: 10.1186/1472-6963-8-247

#### Information about the authors:

**Aidos Bolatov**, MD, PhD student at the Shenzhen University Medical School, Shenzhen University, Shenzhen, China; chief specialist of the Center for the Development of Research activities at the Astana Medical University, Astana, Republic of Kazakhstan, e-mail: bolatovaidos@gmail.com, +7(777) 600 0096

**Akhat D. Amanzholov**, 2<sup>nd</sup> year residency student in the educational program "Anesthesiology and resuscitation for adults and children", NCJSC "Semey Medical University", Semey, Republic of Kazakhstan, e-mail: axat.aman@mail.ru, +7(775) 459 9503

**Ayazhan E. Mukazhanova**, 2<sup>nd</sup> year residency student in the educational program "Endocrinology for adults and children", NCJSC "Semey Medical University", Semey, Republic of Kazakhstan, e-mail: ayazhan.mukazhanova@bk.ru, +7(747) 428 6551

**Dariga S. Smailova**, PhD, Head of Science Department, S.D. Asfendiyarov KazNMU, Almaty, Republic of Kazakhstan, e-mail: dari190490@gmail.com, +7(705) 555 8468

**Meiramgul D. Zhorokpayeva**, candidate of pedagogical sciences, a.p of the Department of General education disciplines, NCJSC "Semey Medical University", Semey, Republic of Kazakhstan, e-mail: miramgul.zhorakpaeva@mail.ru, +7(778) 503 0534

#### Corresponding author:

**Meiramgul D. Zhorokpayeva** - candidate of pedagogical sciences, a.p. of the Department of General education disciplines, NCJSC "Semey Medical University", Semey, Republic of Kazakhstan.

**Address:** Republic of Kazakhstan, Semey, Pervomayskaya street, 37

**E-mail:** miramgul.zhorakpaeva@mail.ru

**Phone:** +7(778) 503 0534

Received: 09 January 2024 / Accepted: 11 June 2024 / Published online: 30 June 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.3.013

UDC 616.37-002+616.36-002

## AWARENESS OF THE "ONE HEALTH" PRINCIPLES AMONG SPECIALISTS OF THE PUBLIC HEALTH SYSTEM AND VETERINARY SERVICE OF KAZAKHSTAN

**Togzhan Zh. Akpanova**<sup>1-2</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-9041-1983>

**Tolebay K. Rakhypbekov**<sup>3</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-5699-3086>

**Akmaral K. Mussakhanova**<sup>4</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-0399-5045>

**Marzhan A. Dauletyarova**<sup>5</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-8178-4051>

**Ulzhan S. Jamedinova**<sup>6</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1671-289X>

<sup>1</sup> The Department of Science and Human Resources of the Department of Science and Human Resources of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan, Astana, Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup> «Astana Medical University» NJSC, Astana city, Republic of Kazakhstan;

<sup>3</sup> «Primary Health Care» National Association, Astana, Republic of Kazakhstan;

<sup>4</sup> Department of Public Health and Management, «Astana Medical University» NJSC, Astana, Republic of Kazakhstan;

<sup>5</sup> LLC «Next Event Group», Astana city, Republic of Kazakhstan;

<sup>6</sup> «Semey Medical University» NJSC, Semey, Republic of Kazakhstan.

**Introduction:** The «One Health» concept aims to recognize the inseparability of human health from the health of other animals and the environment. The main objective of the concept is to ensure the timely exchange of information between sectors. Effective implementation of the «One Health» concept requires the coordinated and cohesive work of health and veterinary professionals.

**The purpose of the work** is to study the awareness of the One Health principles among the specialists of the public health system and veterinary service of Kazakhstan.

**Materials and methods.** The cross-sectional study was conducted by questioning of specialists, 771 specialists whose activities are directly or indirectly related to the functions of implementation of the principles of "One Health" took part in the survey.

Statistical processing of the results was carried out using the statistical package of the program SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) version 23.0 for Windows (NAO "Medical University of Astana"). Correlation analysis was carried out using Pearson's correspondence criterion.

**Results.** Only 282 (36.6%) respondents use the principles of «One Health» in their professional activities, only 294 (38.1%) respondents have theoretical knowledge of the principles of «One Health» and 195 (25.3%) are not aware of these principles) specialties and medical workers took part in the survey.

**Conclusion.** The low level of awareness of «One Health» among professionals represents a serious obstacle to the implementation of the concept.

**Keywords:** «One Health», Delivery of Health Care.

Резюме

## ОСВЕДОМЛЕННОСТЬ СПЕЦИАЛИСТОВ СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ВЕТЕРИНАРНОЙ СЛУЖБЫ КАЗАХСТАНА О ПРИНЦИПАХ «ЕДИНОЕ ЗДОРОВЬЕ»

**Тогжан Ж. Акпанова**<sup>1-2</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-9041-1983>

**Толбай К. Рахыпбеков**<sup>3</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-5699-3086>

**Акмарал К. Мусаханова**<sup>4</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-0399-5045>

**Маржан А. Даулетьярова**<sup>5</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-8178-4051>

**Улжан С. Джамединова**<sup>6</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1671-289X>

<sup>1</sup> Управление медицинского образования Департамента науки и человеческих ресурсов Министерства здравоохранения Республики Казахстан, г. Астана, Республика Казахстан;

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

<sup>3</sup> Национальная Ассоциация «Primary Health Care», г. Астана, Республика Казахстан;

<sup>4</sup> Кафедра общественного здоровья и менеджмента, НАО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан;

<sup>5</sup> ТОО «Next Event Group», г. Астана, Республика Казахстан;

<sup>6</sup> НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.

**Актуальность.** Концепция «Единое здоровье» направлена на признание неразрывности здоровья человека со здоровьем других животных и окружающей средой. Основной целью концепции является обеспечение своевременного обмена информацией между секторами. Для эффективного внедрения концепции «Единое здоровье» необходима слаженная и сплоченная работа специалистов в области здравоохранения и ветеринарной службы.

**Целью работы** является изучение осведомленности о принципах «Единое здоровье» среди специалистов системы здравоохранения и ветеринарной службы Казахстана.

**Материалы и методы.** В поперечное исследование проводилось путем анкетирования специалистов, в анкетировании приняли участие 771 специалист, деятельность которых прямо или косвенно сопряжена с функциями внедрения принципов «Единое здоровье».

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием статистического пакета программы SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) версии 23.0 для Windows (НАО "Медицинский университет Астаны"). Корреляционный анализ проводился с использованием критерия соответствия Пирсона.

**Результаты.** Принципы «Единое здоровье» в своей профессиональной деятельности использует только 282 (36.6%) респондента, только 294 (38.1%) опрошенных в теории владеют знаниями о принципах «Единое здоровье» и 195 (25.3%) не осведомлены о данных принципах).

**Выводы.** Низкий уровень осведомленности о «Единое здоровье» среди специалистов представляет собой серьезное препятствие на пути к внедрению данной концепции.

**Ключевые слова:** «Единое здоровье», система здравоохранения.

Түйіндеме

## ҚАЗАҚСТАННЫҢ ДЕНСАУЛЫҚ САҚТАУ ЖҮЙЕСІ МЕН ВЕТЕРИНАРИЯЛЫҚ ҚЫЗМЕТІ МАМАНДАРЫНЫҢ "БІРЫҢҒАЙ ДЕНСАУЛЫҚ" ҚАҒИДАТТАРЫ ТУРАЛЫ ХАБАРДАР БОЛУЫ

**Тогжан Ж. Акпанова**<sup>1-2</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-9041-1983>

**Толбай К. Рахыпбеков**<sup>3</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-5699-3086>

**Акмарал К. Мусаханова**<sup>4</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-0399-5045>

**Маржан А. Даулетьярова**<sup>5</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-8178-4051>

**Улжан С. Джамединова**<sup>6</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1671-289X>

<sup>1</sup> Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Ғылым және адам ресурстары департаменті медициналық білім басқармасы, Астана қ., Қазақстан Республикасы;

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

<sup>3</sup> «Primary Health Care» Ұлттық Қауымдастық, Астана қаласы, Қазақстан Республикасы;

<sup>4</sup> «Астана медицина университеті» КеАҚ, Жалпы денсаулық және менеджмент кафедрасы, Астана қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>5</sup> «Next Event Group» ЖШС, Астана қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>6</sup> «Семей медицина университеті» КеАҚ, Семей қ., Қазақстан Республикасы.

**Кіріспе:** «Бірыңғай денсаулық» тұжырымдамасы адам денсаулығының басқа жануарлардың денсаулығы мен қоршаған ортамен ажырамастығын тануға бағытталған. Тұжырымдаманың негізгі мақсаты секторлар арасында уақытылы ақпарат алмасуды қамтамасыз ету болып табылады. «Бірыңғай денсаулық» тұжырымдамасын тиімді енгізу үшін денсаулық сақтау және ветеринариялық қызмет саласындағы мамандардың үйлесімді және ұйымшыл жұмысы қажет.

**Жұмыстың мақсаты** Қазақстанның денсаулық сақтау жүйесі мен ветеринариялық қызмет мамандары арасында "Бірыңғай денсаулық" қағидаттары туралы хабардарлықты зерделеу болып табылады.

**Материалдар мен әдістер.** Келденең зерттеу мамандарға сауалнама жүргізу арқылы жүргізілді, сауалнамаға 771 маман қатысты, олардың қызметі "бірыңғай денсаулық" қағидаттарын енгізу функцияларымен тікелей немесе жанама байланысты.

Нәтижелерді статистикалық өңдеу Windows үшін SPSS (Statistical package for the Social Sciences) бағдарламасының 23.0 нұсқасының ("Астана медицина университеті" КеАҚ) статистикалық пакетін пайдалана отырып жүргізілді. Корреляциялық талдау Пирсонның сәйкестік критерийін қолдана отырып жүргізілді.

**Нәтижесі.** «Бірыңғай денсаулық» қағидаттарын өзінің кәсіби қызметінде респонденттердің тек 282-і (36.6%) пайдаланады, теорияда сұралғандардың тек 294-і (38.1%) «Бірыңғай денсаулық» қағидаттары туралы білімге ие және 195-і (25.3%) осы қағидаттар туралы білмейді.

**Қорытынды.** Мамандар арасында «Бірыңғай денсаулық» туралы хабардарлықтың төмен деңгейі осы тұжырымдаманы енгізу жолында елеулі кедергі болып табылады.

**Түйін сөздер:** «Бірыңғай денсаулық», денсаулық сақтау жүйесі.

**Для цитирования / For citation / Дәйексөз үшін:**

Ақпанова Т.Ж., Рахыпбеков Т.К., Мусакханова А.К., Даулетьярова М.А., Жамединова У.С. Assessing the readiness of Kazakhstan's health care system to implement the One Health principles // *Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]*. 2024. Vol.26 (3), pp. 116-122. doi 10.34689/SH.2024.26.3.013

Ақпанова Т.Ж., Рахыпбеков Т.К., Мусаханова А.К., Даулетьярова М.А., Джамединова У.С. Оценка готовности системы здравоохранения Казахстана к внедрению принципов «Единое здоровье» // *Наука и Здравоохранение*. 2024. Т.26 (3). С. 116-122. doi 10.34689/SH.2024.26.3.013

Ақпанова Т.Ж., Рахыпбеков Т.К., Мусаханова А.К., Даулетьярова М.А., Джамединова У.С. Қазақстанның денсаулық сақтау жүйесінің «Бірыңғай денсаулық» қағидаттарын енгізуге дайындығын бағалау // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2024. Т.26 (3). Б. 116-122. doi 10.34689/SH.2024.26.3.013

**Introduction**

According to the World Health Organization (WHO), «One Health» is an interdisciplinary approach to the study of public health problems in humans, animals, and their environment [9, 17]. The aim of «One Health» is to prevent and control the emergence as well as spread of zoonotic pathogens [11,20], it includes surveillance of reservoir animals, identification of factors contributing to emergence and actions to control them [22]. Over the years, zoonotic infections have caused numerous outbreaks and pandemics and millions of deaths, the most recent being the COVID-19 pandemic [12]. «One Health» is recognized as a core element of disease control and prevention strategies [24].

One of the key components of the «One Health» approach to epidemic preparedness is to increase awareness and knowledge about new infectious diseases, prevention and risk reduction [6]. Despite the potential of the «One Health» policy, this approach has not gained much awareness or support in the medical community [7, 19].

The implementation of the «One Health» approach requires policy change on the part of the government, changes in the systems in place, and professional readiness of professionals (health and veterinary services) [2]. Despite the growing attention to strengthening the capacity of «One Health» at the global level, problems remain in the development and implementation of real measures [25].

The World Health Organization emphasizes that the lack of training and low awareness of the «One Health» principles among health professionals represents a major obstacle to the implementation of this principle [1]. The important role of health and veterinary professionals in the implementation of the «One Health» approach should be emphasized. as the approach cannot be realized without their involvement [19].

In addition, studies have been carried out to confirm the positive impact of the «One Health» concept in the control of zoonotic infections. For this reason, it is necessary to raise awareness of this approach among the medical and veterinary community [19].

In the Republic of Kazakhstan the concept of «One Health» is at the stage of formation.

**The purpose of the work** is to study the awareness of the principles of «One Health» among the specialists of the health care system of Kazakhstan.

**Materials and Methods.** The design of this study is a cross-sectional. Based on the literature analysis [10], a questionnaire was developed to determine the readiness of public health and veterinary professionals.

The questionnaire was developed in the form of a web-based questionnaire and consists of two sections: (1) general information; (2) on «One Health». The second section was considered in two directions: (2.1) - level of respondents' awareness of the «One Health» approach (principles, tools, institutional framework); (2.2) - use of «One Health» principles in professional activities. The questionnaire was administered in WebAnketa, an informed consent form was provided at the beginning of the questionnaire informing the respondents that the questionnaire was anonymous, the study participants were warned that the results obtained from the survey would not have negative consequences for them, the answers would be used in a summarized form and only in this study confidentiality was guaranteed. The questionnaire was available for 10 months (October 2021-July 2022). Subsequently, the questionnaire was closed, and the collected data were downloaded. Respondents' answers that were incomplete were excluded from the study.

The questionnaire was adapted into Kazakh and Russian languages. The questionnaire was culturally and linguistically adapted according to international standards [3, 18].

The questionnaire was validated on a group of 20 professionals who did not participate in the main study.

When performing validation, the reliability, validity, and sensitivity of the instrument were analyzed. To check the reliability of the questionnaire, the internal consistency of the questionnaire was calculated by determining the Cronbach's  $\alpha$ -coefficient. The questionnaire has high validity (Cronbach's  $\alpha > 0.7$ ), which indicated a satisfactory level of reliability of the questionnaire scales.

To assess the authenticity of the content, we have assembled a group of six experts to work on this topic. First, the experts conducted an individual assessment of the questionnaire, followed by a joint assessment during a face-to-face meeting, at which they discussed the wording of the questions and answers, as well as the presentation of the questionnaire (structure and format). The results of the literature review were presented by experts and served as the basis for discussion.

Preliminary testing was conducted to obtain information about how the questionnaire works and whether it is possible to use it in real conditions, to assess its ease of understanding, acceptability and the possibility of filling it out in a reasonable time. The questionnaire was filled out among 20 people. After completing the questionnaire, they were asked to comment in a structured interview on any aspect that caused difficulties.

The survey consisted of 22 questions aimed at achieving the above-mentioned objectives (i.e. exploring existing cooperation between animal health, human health/public health, environmental protection sectors), collecting information on the existence and implementation of environmental protection activities and initiatives in 16 regions of Kazakhstan. 19 questions were closed-ended and 3 were open-ended. An informed consent form was provided at the beginning of the questionnaire, informing respondents that the questionnaire was anonymous and that by completing and submitting it, they voluntarily agreed to participate. Ethical approval was requested and received by the Local Bioethics Commission of Astana Medical University (Protocol №2 of 28.10.2021).

The readiness of human resource capacity was assessed by interviewing specialists 771 (n=771) whose activities are directly or indirectly related to the functions of implementation of One Health principles: epidemiologists (n=264), veterinarians (n=213), public health specialties (n=165) and medical workers (n=129). Respondents filling the inclusion criteria were taken into the study using purposive sampling method till required sample size was

achieved. A correlation analysis was carried out between the специальностям и length of service (in the industry, in the main specialty, in the specialty in the organization).

*Inclusion criteria:* – specialists related to sanitary and epidemiological welfare services and veterinarians and consent to participate in the survey.

*Exclusion criteria* - refusal and ineligible groups according to inclusion criteria.

**Results**

A total of 771 people who are related to this field of work (epidemiologists, public health professionals, veterinarians) and who voluntarily agreed to participate in the study were included.

Professionals of inter sectoral collaboration participated in the questionnaire. A total of 771 people participated in the survey (epidemiologists 264 (34.2%), veterinarians 213 (27.6%), public health specialists 165 (21.4%) and 129 (16.7%) health professionals.

These specialists by length of service in the industry, length of service in the given organization, and length of service in the specialty are presented in Table 1.

Table 1.

**length of service in the industry, length of service in the given organization, and length of service in the specialty.**

Variables	Specialty				P
	Epidemiologist abs. (%)	Public health specialist abs. (%)	Veterinarian abs. (%)	Medical professional abs. (%)	
<b>Length of service in the organization</b>					
Up to one year	87 (46.8%)	57 (30.6%)	12 (6.5%)	30 (16.1%)	<b>&lt;0.0001</b>
1-5 years	96 (36.4%)	54 (20.5%)	78 (29.5%)	36 (13.6%)	
6-10 years	54 (38.3%)	30 (21.3%)	39 (27.7%)	18 (12.8%)	
11 and more years	27 (15%)	24 (13.3%)	84 (46.7%)	45 (25%)	
<b>Industry experience</b>					
Up to one year	33 (55%)	18 (30%)	6 (10%)	3 (5%)	<b>p&lt;0.0001</b>
1-5 years	60 (29.4%)	66 (32.4%)	39 (19.4%)	39 (19.4%)	
6-10 years	60 (35.7%)	36 (21.4%)	36 (21.4%)	36 (21.4%)	
11 and more years	111 (32.7%)	45 (13.3%)	132 (38.9%)	51 (15%)	
<b>Length of service in the specialty</b>					
Up to one year	48 (57.1%)	27 (32.1%)	6 (7.1%)	3 (3.6%)	<b>p&lt;0.0001</b>
1-5 years	66 (30.1%)	57 (26%)	48 (21.9)	48 (21.9)	
6-10 years	54 (36%)	39 (26%)	30 (20%)	27 (18%)	
11 and more years	96 (30.2%)	42 (13.2%)	129 (40.6%)	51 (16%)	

In our study, the length of service in the industry, in the organization and in the specialty was taken into account.

As demonstrated in Table 1, the study was mainly attended by professionals with more than 11 years of professional experience 318 (41.2%), among which the majority were veterinary professionals 129 (40.6%). Also, professionals with more than 11 years of experience in the industry participated in the study 339 (43.9%), among them most of them were veterinary professionals 132 (38.9%). The respondents mostly had 1-5 years of experience in the organization, 264 (34.2%), among them epidemiologists 96 (36.4%).

The results show a correlation between the length of service (in the industry, in the main specialty, in the specialty in the organization) and specialties (p<0.0001).

Only 282 (36.6%) respondents use the principles of «One Health» in their professional activities, and 294 (38.1%) respondents have knowledge of the principles of «One Health» in theory. Among the respondents, 195 (25.3%) are not aware of these principles.

Also, Table 2 presents data on some questions regarding One Health by specialty.

The results show a correlation between the knowledge of the One Health and specialties (p<0.0001).

The concept of «One Health» was familiar to the 518 majority of respondents (67.3%). When asked what is included in «One Health», 513 (66.5%) respondents mentioned «human health», «animal health» and «environmental health» as important components to define «One Health». However, 198 (25.7%) respondents mentioned «unity of infectious diseases and epidemiology» and 60 (7.8%) «unity of zoonotic infections and environment». Also, 654 (84.8%) respondents realize that the implementation of «One Health» requires cross-sectoral collaboration between the ministries responsible for human, animal and environmental health, 118 (15.2%) respondents believe implementation is more dependent on local executive bodies.



Table 2.

## Variables regarding One Health by specialties.

Variables	Specialty				P
	Epidemiologist abs. (%)	Public health specialist abs. (%)	Veterinarian abs. (%)	Medical professional abs. (%)	
Do you know about One Health?					
yes, I use it in my professional activity	96 (34%)	66 (23.4%)	60 (21.3%)	60 (21.3%)	<0.0001
yes, only in the theoretical aspect	114 (39%)	72 (24.1%)	60 (20.4%)	48 (16.4%)	
no, I am not familiar with the principles of "One Health"	54 (27.7%)	27 (13.9%)	93 (47.7%)	21 (10.7%)	
What does "One Health" include?					
Unity of infectious diseases and epidemiologists	78 (39.4%)	36 (18.2%)	39 (19.7%)	45 (22.7%)	0.001
The unity of man-animal-environment	162 (31.6%)	123 (24.0%)	156 (30.4%)	72 (14.0%)	
The unity of zoonotic infections and the environment	24 (40.0%)	6 (10.0%)	18 (30.0%)	12 (20.0%)	
Where did you first learn about the principles of "One Health"?					
university base (basic)	36 (34.3%)	27 (25.7%)	27 (25.7%)	15 (14.3%)	<0.0001
in the process of work	135 (31.9%)	99 (23.4%)	105 (24.8%)	84 (19.9%)	
additional education	12 (23.5%)	18 (35.3%)	15 (29.4%)	6 (11.8%)	
Other	81 (42.2%)	21 (10.9%)	66 (34.4%)	24 (12.5%)	

When asked about the first acquaintance with the principles of «One Health», the respondents gave the following answer: 285 (54.9%) were acquainted with the principles of «One Health» in the course of professional activity and 106 (20.4%) respondents were acquainted with them during training at different levels, 128 (24.7%) respondents refer to the fact that they have a superficial understanding of these principles, obtained from various literary sources, mass media, etc. The question about the first acquaintance with the principles of «One Health» was answered in the following order.

More than 3/4 of public health professionals use the «One Health» principles in their professional activities: 96 (34 %) epidemiologists, 66 (23.4%) public health workers and 54 (19.1%) medical workers (Figure 1). Veterinary service specialists accounted for 23.5%. It is important to note that in both groups, only 1/3 utilize «One Health» principles in their practice to the fullest extent.

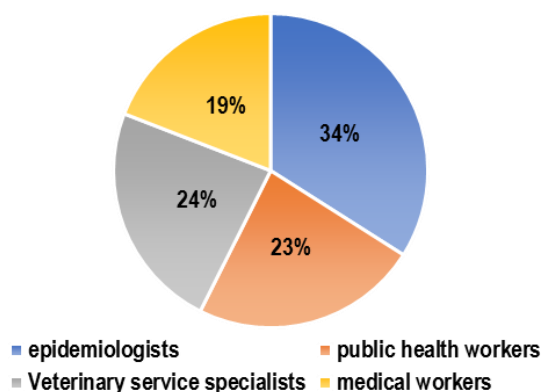


Figure 1: Utilization of «One Health» principles by specialty.

The need to include the principles of «One Health» in the educational process at all levels of training is noted by 735 (95.4%) respondents, the rest of the respondents believe that it is feasible in the process of practical activity.

Only 98 (12.8%) respondents believe that their knowledge of the principles of «One Health» is sufficient for their practical application, the rest expressed the need to increase their capacity.

There are 465 respondents (60.4%) involved in initiatives related to the interdisciplinary approach, which indicates the need to disseminate information regarding One Health among the medical and veterinary community.

#### Discussion

This study investigated the level of knowledge of «One Health» among health and veterinary professionals. The study demonstrated a low level of knowledge of «One Health» professionals [14].

It is important to realize that the primary link in the adoption of «One Health» is health and veterinary professionals, without them the potential of «One Health» cannot be realized.

The «One Health» principles can be defined as a generalized and flexible term that reflects a desire to address the challenges and interrelationships that exist between human, animal, and environmental health. This is the first time that a study has been conducted to investigate the awareness of intersectoral collaboration professionals regarding the «One Health» principles.

Our study, also confirms the study conducted by *Hristovski M.* [15] who stated that despite the growing popularity of the «One Health» concept, there is a problem with its recognition by the professional community and not enough understanding of the term.

To a greater extent, the principles of «One Health» among health professionals own 96 respondents in the specialty of epidemiology (34%), which is associated with the presence of the labor function «implementation of state sanitary and epidemiological control and supervision on the territory of the Republic of Kazakhstan», ideologically reflecting the main essence of the principles of «One Health».

In studies conducted by the World Health Organization and *van Herten J.* A key role in shaping the relationship

between «animal, human and environmental health» in the concept of «One Health» has been assigned to veterinary professionals [23]. Interestingly, in our study, veterinary professionals are less aware of these principles.

Despite the country's initiatives to address and shape the interrelationships that exist between human, animal and environmental health, similar results have been obtained in studies conducted on awareness research [5, 8, 10].

It is important to realize that the primary link in the adoption of «One Health» is health and veterinary professionals, without them the potential of «One Health» cannot be realized [21].

The «One Health» approach is being implemented by an increasing number of educational institutions around the world to build the capacity of competent employees of the global healthcare «One Health» [4, 16]. In many countries, e.g. Canada, UK, Italy, USA, in addition to the discipline of «One Health», the educational trajectory includes training in the specialty of «One Health» [1, 13]. In Kazakhstan, the current system of training of specialists in these sectors (university level and additional education) does not provide for the study of the conceptual framework of «One Health». The knowledge of specialists to a greater extent is acquired in the process of their professional activity.

The inclusion of the labor function to implement the principles of «One Health» in the professional standards of specialists of public health and veterinary services, epidemiologists, will allow not only to build an interdisciplinary and intersectoral approach to prevent zoonotic diseases in their work activities, but also the introduction of this concept in the educational process at the university level.

#### Conclusion

The «One Health» approach is aimed at the importance of intersectoral development, the relationship between "human-animal-environment".

According to the results of the study it was revealed that in Kazakhstan a low level of awareness of specialists, it is a serious obstacle to the implementation of the concept.

For effective implementation of the principles of «One Health», a key role is determined by raising awareness of specialists involved in intersectoral cooperation. In order to form a pool of specialists with relevant competencies, a key role is assigned to educational organizations in organizing advanced training courses and further dissemination of knowledge regarding the principles of «One Health».

**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.*

*All the authors have read, agreed with the final version of the manuscript and signed the copyright transfer form.*

#### Literature:

1. Пресс релиз университета (University of Guelph) относительно бакалавриата по специальности «Единое здоровье» Режим доступа: [https://www.uoguelph.ca/programs/bachelor-of-one-health]. (Дата обращения 14.05.2024).
2. A guide to implementing the One Health Joint Plan of Action at national level. Geneva: World Health Organization, Food and Agriculture Organization of the United Nations, United Nations Environment Programme

and World Organisation for Animal Health; 2023. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

3. *Alawneh A., Yasin H., Khirfa G., Qayas B., Ammar Kh., Rimawi D., Klepstad P.* Psychometric properties of the Arabic version of EORTC QLQ-C15-PAL among cancer patients in Jordan. *Supportive Care in Cancer*, 2016; 24(6):2455-62. doi:10.1007/s00520-015-3018-9.

4. *Atusingwize E., Ndejo R., Tumukunde G. et al.* Application of one health approach in training at Makerere University: experiences from the one health workforce project in Uganda. *One Health Outlook*. 2020. 2: 23, 1-9. doi:10.1186/s42522-020-00030-7.

5. *Buttigieg M.* A review of the One Health concept: increasing awareness and collaboration between the Maltese medical and veterinary professionals. *Malta Medical Journal*. 2015. 27. 34-37.

6. *Davwar P.M., Luka D.P., Dami D.F., Pam D.D., Weldon C.T., Brocard A.S., Paessler S., Weaver S.C., Shehu N.Y.* One Health epidemic preparedness: Biosafety quality improvement training in Nigeria. *Int. J. One Health*. 2023. 9(1): 10-14. doi:10.14202/IJOH.2023.10-14.

7. *Calistri P., Iannetti S., Danzetta L., Narcisi M., Cito V., Di Sabatino D., Bruno R., Sauro F., Atzeni M., Carvelli A., Giovannini A.* The Components of 'One World – One Health' Approach. *Transbound Emerg Dis*. 2013, 60: 4-13. doi: 10.1111/tbed.12145.

8. *Cary Wu, Chloe Clifford Astbury, Kirsten Melissa Lee, Zhiwen Gong, Sibbo Chen, Angran Li, Peter Tsasis, Tarra Penney* Public awareness of One Health in China, *One Health*, 2023, 17: 2352-7714, doi:10.1016/j.onehlt.2023.100603.

9. *Chakraborty S., Andrade F.C.D., Smith R.L.* An Interdisciplinary Approach to One Health: Course Design, Development, and Delivery. *J Vet Med Educ*, 2022; 49(5):568-574. doi:10.3138/jvme-2021-0021.

10. *Chiesa F., Tomassone L., Savic S., Bellato A., Mihalca A.D., Modry D., Häsler B., De Meneghi D.* A Survey on One Health Perception and Experiences in Europe and Neighboring Areas. *Front Public Health*, 2021; 9: 2296-2565. doi:10.3389/fpubh.2021.609949.

11. *de Garine-Wichatitsky M., Binot A., Morand S., Kock R., Roger F., Wilcox B.A., Caron A.* Will the COVID-19 crisis trigger a One Health coming-of-age? *Lancet Planet Health*, 2020; 4: 377-378. doi:10.1016/S2542-5196(20)30179-0.

12. *Elina Horefti* The Importance of the One Health Concept in Combating Zoonoses. *Pathogens*, 2023;12: 977. doi:10.3390/pathogens12080977.

13. *Gibbs E.P.J.* The evolution of One Health: a decade of progress and challenges for the future. *Vet Rec*. 2014; 174: 85–91. doi:10.1136/vr.g143.

14. *Hassan O.A., Affognon H., Rocklöv J., Mburu P., Sang R., Ahlm C. et al.* The One Health approach to identify knowledge, attitudes and practices that affect community involvement in the control of Rift Valley fever outbreaks. *PLoS Negl Trop Dis*, 2017; 11: 1-12. doi:10.1371/journal.pntd.0005383.

15. *Hristovski M., Cvetkovik A., Cvetkovik I., Dukoska V.* Concept of one health - a new professional imperative. *Maced J Med Sci*. 2010. 3: 229–32. doi:10.3889/MJMS.1857-5773.2010.0131.

16. *Kaup S., Jain R., Shivalli S., Pandey S., Kaup S.* Sustaining academics during COVID-19 pandemic: The role

of online teaching-learning. *Indian J Ophthalmol.* 2020; 68(6):1220-1221. doi:10.4103/ijo.IJO\_1241\_20.

17. Mackenzie J.S., Jeggo M. The One Health Approach - Why Is It So Important? *Tropical Medicine and Infectious Disease.* 2019. 4(2):88. doi:10.3390/tropicalmed4020088.

18. Natália Abou, Hala Nunes The quality of life of Brazilian patients in palliative care: validation of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 15 PAL (EORTC QLQ-C15-PAL). *Supportive Care in Cancer.* 2014; 22(6):1595-1600. doi:10.1007/s00520-014-2119-1.

19. Natterson-Horowitz B. A Physician's View of One Health: Challenges and Opportunities. *Vet Sci.* 2015; 2(1): 23-25. doi:10.3390/vetsci2010023.

20. Rabinowitz P.M., Kock R., Kachani M., Kunkel R., Thomas J., Gilbert J., Wallace R., Blackmore C. et al. Stone Mountain One Health Proof of Concept Working Group. Toward proof of concept of a one health approach to disease prediction and control. *Emerg Infect Dis.* 2013. 19(12):e130265. doi: 10.3201/eid1912.130265.

21. Sreedharan S., Nanni S. Introducing One Health to medical and veterinary students. *Lancet Planet Health.* 2019. 3(5):e210. doi:10.1016/S2542-5196(19)30069-5.

22. Taylor L.H., Latham S.M., Woolhouse M.E. Risk factors for human disease emergence. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2001. 356 (1411): 983-9. doi:10.1098/rstb.2001.0888. PMID: 11516376; PMCID: PMC1088493.

23. van Herten J., Meijboom F.L.B. Veterinary Responsibilities within the One Health Framework. *Food ethics.* 2019; 3: 109–123. doi:10.1007/s41055-019-00034-8.

24. WHO. Taking a Multisectoral, One Health Approach: A Tripartite Guide to Addressing Zoonotic Diseases in Countries. World Health Organization (WHO), Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO) and World Organisation for Animal Health (OIE), 2019.

25. Zhang X.X., Lederman Z., Han L.F. et al. Towards an actionable One Health approach. *Infect Dis Poverty.* 2024. 13 (28). doi:10.1186/s40249-024-01198-0.

#### References: [1]

1. Press reliz universiteta (University of Guelph) otositel'no bakalavriata po special'nosti «Edinoe zdorov'e». [Press release of the University of Guelph] about bachelor of One Health] (in English). Rezhim dostupa: <https://www.uoguelph.ca/programs/bachelor-of-one-health/>. (accessed 14.05.2024).

#### Information about the authors:

**Togzhan Zh. Akpanova** - Chief Expert of the Department of Science and Human Resources of the Department of Science and Human Resources of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan, 3<sup>rd</sup> year PhD student of the Astana Medical University NJSC, Astana, Republic of Kazakhstan, email: t.shalaganova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9041-1983>;

**Tolebay K. Rakhypbekov**<sup>3</sup>- Professor, researcher, chairman of the board «Primary Health Care» National Association, Astana, Republic of Kazakhstan, email: tolebay52@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5699-3086>;

**Akmaral K. Mussakhanova** - Associate professor, researcher, Department of Public Health and Management of the Astana Medical University NJSC, Astana, Republic of Kazakhstan, e-mail: makmaral1@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0399-5045>;

**Marzhan A. Dauletyarova** - Researcher, LLC «Next Event Group», Astana, Republic of Kazakhstan, email:marzhanscc@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8178-4051>..

**Ulzhan S. Jamedinova** — Researcher, Epidemiology and Biostatistics Department, Semey Medical University NJSC, Semey, Republic of Kazakhstan, email: u.jamedinova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1671-289X>.

#### Corresponding author:

**Togzhan Akpanova**, Chief Expert of the Department of Science and Human Resources of the Department of Science and Human Resources of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan, 3<sup>rd</sup> year PhD student of the Astana Medical University NJSC

**Address:** Kazakhstan, 010000, Astana, Beibitshilik 49A.

**Phone:** +77057953949

**E-mail:** t.shalaganova@mail.ru

Received: 02 May 2023 / Accepted: 16 June 2024 / Published online: 30 June 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.3.014

ЭОЖ 616-036.12:614.88-251.8

## ҚАЗАҚСТАННЫҢ АЛҒАШҚЫ МЕДИЦИНАЛЫҚ-САНИТАРЛЫҚ КӨМЕК ЖҮЙЕСІНДЕГІ СОЗЫЛМАЛЫ ЖҰҚПАЛЫ ЕМЕС АУРУЫ БАР НАУҚАСТАРДЫ ДИСПАНСЕРЛІК БАҚЫЛАУДЫ ҰЙЫМДАСТЫРУ БОЙЫНША ҚОЛДАНЫСТАҒЫ НОРМАТИВТІК-ҚҰҚЫҚТЫҚ БАЗАСЫН ЗЕРДЕЛЕУ

Ляззат Ж. Орақбай<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4148-1827>

Санжар С. Молдамырза<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0006-6744-6228>

Ажар Н. Адилханова<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-001-8152-9288>

Қазақстан-Ресей медициналық университеті, Гигиена және эпидемиология кафедрасы,  
Алматы қ., Қазақстан Республикасы.

### Түйіндеме

Диспансерлік бақылау науқастардың денсаулық жағдайын бағалау мақсатында жүргізілетін (денсаулық тобын және диспансерлік бақылау тобын айқындауды қоса алғанда) және Қазақстан Республикасының заңнамасына сәйкес тұрғындардың белгілі бір топтарына қатысты жүзеге асырылатын профилактикалық медициналық тексерулердің қосымша әдістерін қамтитын іс-шаралар кешенін қамтиды.

**Зерттеудің мақсаты:** созылмалы жұқпалы емес ауруы бар науқастарды профилактикалық медициналық тексеруден өткізу, диспансерлік бақылауды ұйымдастыру және алғашқы медициналық-санитарлық көмек жүйесіндегі қолданыстағы нормативтік-құқықтық базаны зерделеу.

**Әдістері:** Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрінің. Созылмалы аурулары бар адамдарға медициналық көмек көрсетуді ұйымдастыру, байқаудың мерзімділігі мен мерзімдерін, диагностикалық зерттеулердің міндетті минимумы мен еселігі қағидаларын бекіту туралы: 2020 жылғы 23 қазандағы № ҚР ДСМ-149/2020 бұйрығына сәйкес, медициналық-санитариялық алғашқы көмек ұйымдарында динамикалық байқауға жататын аурулардың тізбесі 3 нозология бойынша: артериялық гипертензия, қант диабеті және созылмалы жүрек жетіспеушілігі бойынша талданды.

**Нәтижесі.** Алғашқы медициналық-санитарлық көмек жүйесіндегі қолданыстағы нормативтік-құқықтық базаны зерделеу және бағалау кезінде және МӘМС жүйесіндегі сақтандырылмаған диспансерлік науқастардың МАСК бағалау кезінде, науқастарға медициналық көмек тізбесі жеткіліксіз екені анықталды.

**Қорытынды.** Ауру құрылымында ең үлкен үлес салмағы жүрек-қан тамыр жүйесімен мен эндокриндік жүйенің аурулары болғандықтан, МӘМС жүйесіне сақтандырылмаған науқастарға медициналық көмек жетіспеушілігі анықталды.

Зерттеу кезіндегі бағдарламаны енгізу оң нәтижесіне байланысты ауруларды басқару бағдарламасына қатысатын пациенттерді іріктеу критерийлерін және динамикалық байқауға жататын аурулардың тізбесін кеңейту қажет етілді.

**Түйінді сөздер:** алғашқы медициналық-санитарлық көмек, созылмалы жұқпалы емес аурулар, аурулардың алдын алу, диспансерлік бақылау, ауруларды басқару бағдарламасы.

### Abstract

## ANALYSIS OF THE CURRENT REGULATORY FRAMEWORK IN THE PRIMARY HEALTHCARE SYSTEM FOR THE ORGANIZATION OF DYNAMIC OBSERVATION OF PATIENTS WITH CHRONIC NON-COMMUNICABLE DISEASES

Lazzat J. Orakbay<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4148-1827>

Sanjar S. Moldamyrza<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0006-6744-6228>

Azhar N. Adilkhanova<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-001-8152-9288>

Kazakh-Russian Medical University, Department of Hygiene and Epidemiology,  
Almaty, Republic of Kazakhstan.

Dispenserisation is a set of measures, including preventive medical examination and additional methods of examinations, conducted for the purpose of assessing the state of health (including determination of health group and group

of dispensary observation) and carried out in respect of certain population groups in accordance with the legislation of the Republic of Kazakhstan.

**Purpose of the study:** to analyze of the current regulatory and legal framework of Kazakhstan in the system of primary health care, organization of surveillance and preventive medical examinations or dispensary examination of patients with chronic non-infectious diseases.

**Methods.** According to the Order of the Minister of Health of the Republic of Kazakhstan from October 23, 2020 № KP DSM-149/2020 "On approval of the rules of organization of medical care for persons with chronic diseases, periodicity and terms of observation, mandatory minimum and multiplicity of diagnostic studies", the list of diseases subject to dynamic observation in primary health care organizations was analyzed for 3 nosology's: arterial hypertension, diabetes mellitus and chronic heart failure.

**Results.** During the study and assessment of the existing regulatory framework in the primary health care system and the assessment of insured dispensary patients in the COMS system, it was determined that the list of medical care for patients is insufficient.

**Conclusion.** Due to the fact that the largest share in the morbidity structure is occupied by diseases of the cardiovascular system and endocrine system, the lack of medical care for patients not insured by the health care system has been revealed.

Due to the positive results of the implementation of the disease management programme during the study, it was necessary to expand the criteria for selecting patients participating in the disease management programme and the list of diseases subject to dynamic monitoring.

**Key words:** *Chronic noncommunicable diseases, Disease management, Arterial hypertension, Diabetes mellitus, Chronic heart failure.*

#### Резюме

## **АНАЛИЗ ДЕЙСТВУЮЩЕЙ НОРМАТИВНО-ПРАВОВОЙ БАЗЫ КАЗАХСТАНА В СИСТЕМЕ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИКО-САНИТАРНОЙ ПОМОЩИ ПО ОРГАНИЗАЦИИ ДИСПАНСЕРНОГО НАБЛЮДЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМИ НЕИНФЕКЦИОННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ**

**Ляззат Ж. Орақбай<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-4148-1827>

**Санжар С. Молдамырза<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0009-0006-6744-6228>

**Ажар Н. Адилханова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-001-8152-9288>

<sup>1</sup> *Казахстанско-Российский медицинский университет, Кафедра гигиены и эпидемиологии, г. Алматы, Республика Казахстан.*

Диспансеризация представляет собой комплекс мероприятий, включающий в себя профилактический медицинский осмотр и дополнительные методы обследований, проводимых в целях оценки состояния здоровья (включая определение группы здоровья и группы диспансерного наблюдения) и осуществляемых в отношении определенных групп населения в соответствии с законодательством Республики Казахстан.

**Цель исследования:** анализ действующей нормативно-правовой базы Казахстана в системе первичной медико-санитарной помощи, организации наблюдения и проведения профилактических медицинских осмотров или диспансеризации больных с хроническими неинфекционными заболеваниями.

**Методы.** Согласно Приказа Министра здравоохранения Республики Казахстан от 23 октября 2020 года № ҚР ДСМ-149/2020 «Об утверждении правил организации оказания медицинской помощи лицам с хроническими заболеваниями, периодичности и сроков наблюдения, обязательного минимума и кратности диагностических исследований», перечень заболеваний, подлежащих динамическому наблюдению в организациях первичной медико-санитарной помощи проанализирован по 3 нозологиям: артериальная гипертензия, сахарный диабет и хроническая сердечная недостаточность.

**Результаты.** В ходе изучения и оценки существующей нормативно-правовой базы в системе первичной медико-санитарной помощи и при оценке застрахованных диспансерных больных в системе КОМС было определено, что перечень медицинской помощи пациентам является недостаточным.

**Выводы.** В связи с тем, что наибольший удельный вес в структуре заболеваемости занимают заболевания сердечно-сосудистой системы и эндокринной системы, выявлен недостаток медицинской помощи пациентам, не застрахованным системой здравоохранения.

В связи с положительными результатами реализации программы управления заболеванием в ходе исследования была необходимость расширить критерии отбора пациентов, участвующих в программе управления заболеванием и перечень заболеваний, подлежащих динамическому наблюдению.

**Ключевые слова:** *Хронические неинфекционные заболевания, Программа управления заболеваниями, Артериальная гипертензия, Сахарный диабет, Хроническая сердечная недостаточность.*

**Дәйексөз үшін / Для цитирования / For citation:**

Орақбай Л.Ж., Молдамырза С.С., Адилханова А.Н. Қазақстанның алғашқы медициналық-санитарлық көмек жүйесіндегі созылмалы жұқпалы емес ауруы бар науқастарды диспансерлік бақылауды ұйымдастыру бойынша қолданыстағы нормативтік-құқықтық базасын зерделеу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2024. Т.26 (3). Б. 123-128. doi 10.34689/SH.2024.26.3.014

Orakbay L.J., Moldamyrza S.S., Adilkhanova A.N. Analysis of the Current Regulatory Framework in the Primary HealthCare System for the Organization of Dynamic Observation of Patients with Chronic Non-communicable Diseases // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2024. Vol.26 (3), pp. 123-128. doi 10.34689/SH.2024.26.3.014

Орақбай Л.Ж., Молдамырза С.С., Адилханова А.Н. Анализ действующей нормативно-правовой базы Казахстана в системе первичной медико-санитарной помощи по организации диспансерного наблюдения больных с хроническими неинфекционными заболеваниями // Наука и Здравоохранение. 2024. Т.26 (3). С. 123-128. doi 10.34689/SH.2024.26.3.014

**Кіріспе**

Біріккен Ұлттар Ұйымының деректері бойынша созылмалы жұқпалы емес аурулар (СЖЕА) Қазақстандағы барлық өлімнің шамамен 84% - себебі болып табылады. 2016 жылдың соңғы мәліметтері бойынша 70 жастан кіші тұрғындар арасындағы мезгілсіз өлім-жітім ықтималдығы СЖЕА-дың төрт негізгі тобының салдарынан (жүрек-қан тамырлары аурулары, қант диабеті, созылмалы респираторлық аурулары) болады. Қазақстан азаматтары үшін аталмыш ықтималдылық 27% құрайды, оның ішінде әйелдерге (19%) қарағанда ер адамдарда (39%) ықтималдығы әлдеқайда жоғары болып табылады [1,7].

Жыл сайын әлемде СЖЕА салдарынан 41 млн адам қайтыс болады, оның 15 миллионы 30 мен 69 жас аралығындағы тұрғындар, ал бұл барлық өлім-жітімнің 71%-ын құрайды. Өлім-жітім себептері бойынша: жүрек-қан тамырлары аурулары - 17,9 млн (43,6%); қатерлі ісік - 9 млн (21,9%); респираторлық аурулар - 3,9 млн (9,5%); қант диабеті - 1,6 млн. (3,9%). Дәл осы төрт ауру СЖЕА барлық өлім жағдайларының 80% құрайды [6,5].

Созылмалы жұқпалы емес аурулар (ДДСҰ берген анықтама) ұзақ уақытқа созылады және генетикалық, физиологиялық, экологиялық және мінез-құлық факторларының жиынтық әсерінен дамиды. Ең жиі кездесетіні-қант диабеті, семіздік, метаболикалық синдром, созылмалы бүйрек аурулары, ЖҚА, қатерлі ісік және созылмалы респираторлық аурулар. Сонымен қатар, олардың таралуы уақыт өте келе халықтың қартаюына, урбанизацияға, және өмір салтын өзгерту байланысты артып келеді [8, 2]. Зерттеулер барысында индустриалды дамыған елдерде және табысы жоғары елдерде әлеуметтік-экономикалық факторлар мен денсаулық жағдайы арасындағы тікелей корреляцияны анықтады; атап айтқанда, СЖЕА негізінен әлеуметтік-экономикалық деңгейі ең төмен халыққа әсер ететінін анықтады [7, 3, 4, 9].

**Зерттеудің мақсаты:** созылмалы жұқпалы емес ауруы бар науқастарды профилактикалық медициналық тексеруден өткізу, диспансерлік бақылауды ұйымдастыру және алғашқы медициналық-санитарлық көмек жүйесіндегі қолданыстағы нормативтік-құқықтық базаны талдау.

**Материалдары мен әдістері:**

Бұл ретроспективті дескриптивті зерттеудің алғашқы сатысында Алматы қаласы әкімдігінің №4 Қалалық емханасына медициналық көмек алу үшін

тіркелген еңбекке қабілетті жастағы науқастардың медициналық ақпараттары сараланды. Зерттеуде СЖЕА бойынша жалпы сырқаттаушылық деректері №30 нысан мәліметтері қолданылып, зерттеу 2017-2022 жыл аралығындағы көрсеткіштерді қамтыды. СЖЕА бойынша аталмыш емханада тіркелген тұрғындар арасындағы СЖЕА үлес салмағы сараланды.

Зерттеу барысында қолданыстағы нормативтік-құқықтық база құжаттары талданды:

1. Қазақстан Республикасының Халық денсаулығы және денсаулық сақтау жүйесі туралы: 2020 жылғы 7 шілдедегі № 360-VI ҚРЗ Кодексі.

2. Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрінің. Созылмалы аурулары бар адамдарға медициналық көмек көрсетуді ұйымдастыру, байқаудың мерзімділігі мен мерзімдерін, диагностикалық зерттеулердің міндетті минимумы мен еселігі қағидаларын бекіту туралы: 2020 жылғы 23 қазандағы № ҚР ДСМ-149/2020 бұйрығы.

3. Қазақстан Республикасының Заңы. Міндетті әлеуметтік медициналық сақтандыру туралы: 2015 жылғы 16 қарашадағы № 405-V ҚРЗ.

4. Қазақстан Республикасы Үкіметінің. Міндетті әлеуметтік медициналық сақтандыру жүйесіндегі медициналық көмектің тізбесін бекіту туралы: 2019 жылғы 20 маусымдағы № 421 қаулысы, негізгі нормативтік құқықтық актілер қолданылды.

5. Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрінің. Қазақстан Республикасының белгілі бір аурулары (жай-күйлері) бар азаматтарының жекелеген санаттарын тегін және (немесе) жеңілдікті амбулаториялық қамтамасыз етуге арналған дәрілік заттар мен медициналық бұйымдардың тізбесін бекіту туралы: 2021 жылғы 5 тамыздағы № ҚР ДСМ - 75 бұйрығы.

6. Қазақстан Республикасы Үкіметінің. Тегін медициналық көмектің кепілдік берілген көлемінің тізбесін бекіту және Қазақстан Республикасы Үкіметінің кейбір шешімдерінің күші жойылды деп тану туралы: 2020 жылғы 16 қазандағы № 672 қаулысы.

Сонымен-қатар, науқастардың аурушандығын және диспансерлік бақылауын зерттеу Алматы қаласы ҚДСБ «№ 4 Қалалық емхан», ресми статистикалық деректер «Бекітілген халық тіркелімі» ақпараттық медициналық жүйесінен 2023 жылғы көрсеткіштері алынды.

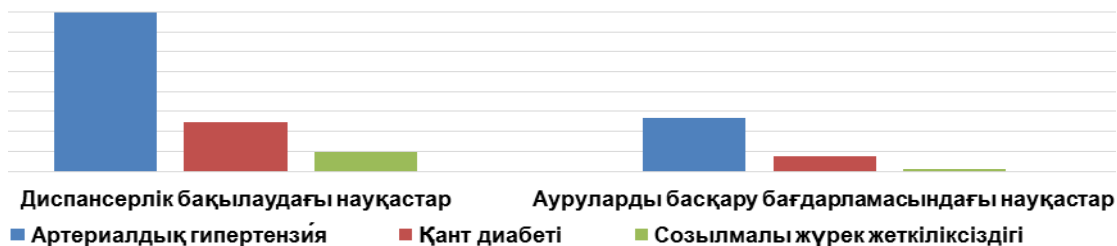
Зерттеудің екінші сатысында Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрінің. Созылмалы аурулары бар адамдарға медициналық көмек көрсетуді ұйымдастыру, байқаудың мерзімділігі

мен мерзімдерін, диагностикалық зерттеулердің міндетті минимумы мен еселігі қағидаларын бекіту туралы: 2020 жылғы 23 қазандағы № ҚР ДСМ-149/2020 бұйрығына сәйкес, тегін медициналық көмектің берілген көлемі шеңберінде медициналық-санитариялық алғашқы көмек ұйымдарында динамикалық байқауға жататын аурулардың тізбесі 3 нозология: артериялық гипертензия, қант диабеті және созылмалы жүрек жетіспеушілігі бойынша талданды.

**Нәтижелері.** №1 суреттерге сәйкес Алматы қаласының №4 Қалалық емханасында ауру

құрылымында 100 мың тұрғынға ең үлкен үлес салмағы жүрек-қан тамырлар аурулары мен эндокриндік жүйенің аурулары құрайтыны байқалады. Одан кейін зәр шығару, асқорыту, жүйке жүйесінің және тыныс алу органдарының аурулары орын алды.

№ 4 Қалалық емхана бойынша МӘМС диспансерлік бақылаудағы науқастар құрылымы, яғни бекітілген «халық тіркелімі» ақпараттық медициналық жүйесіндегі деректерге сәйкес сақтандырылмаған науқастар жалпы есепте тұрған науқастардың 12% құрайды.



**Сурет 1. Алматы қаласы әкімдігінің №4 Қалалық емханасындағы диспансерлік бақылаудағы және ауруларды басқару бағдарламасы 100 мың тұрғынға шаққанда науқастар саны.**

(Figure 1. Dispensary observation in the city polyclinic No. 4 of the Akimat of Almaty and the disease management program number of patients per 100 thousand population).

Сақтандырылмаған пациенттерге тегін медициналық көмектің көпідік берілген көлемінде (бұдан әрі – ТМККК) көзделген медициналық көмектің түрлері ұсынылады.

Науқастарға тегін медициналық көмектің көпідік берілген көлемінде (ТМККК) ҚР азаматтарына және қандастарға көрсетілетін медициналық қызметтер көрсетудің ҚР Үкіметі айқындайтын тізбесі бойынша бірыңғай медициналық көмектің көлемін алды [11].

ҚР Үкіметінің 2020 жылғы 16 қазандағы № 672, «Тегін медициналық көмектің көпідік берілген көлемінің тізбесін бекіту және ҚР Үкіметінің кейбір шешімдерінің күші жойылды деп тану туралы» қаулысы бойынша тегін медициналық көмектің көпідендірілген көлемі төмендегі қызметтерді қамтиды:

- жедел медициналық жәрдем, оның ішінде медициналық авиация;
- алғашқы медициналық-санитарлық жәрдем, оның ішінде диагностика, емдеу, профилактикалық тексерулер, жұқпалы дерт ошақтарында санитарлық және эпидемияға қарсы және де санитарлық-профилактикалық шаралар жүргізу;
- амбулаториялық жағдайдағы мамандандырылған медициналық жәрдем, оның ішінде вич жұқпасы мен туберкулездің алдын алу және диагностика, шұғыл жағдайда көрсетілетін қызметтер, әлеуметтік маңызы бар және созылмалы аурулардың диагностикасы және емдеу;
- стационарды алмастыратын жағдайдағы мамандандырылған медициналық жәрдем, оның ішінде әлеуметтік маңызы бар және созылмалы ауруларды емдеу; үйдегі стационар қызметтері;
- стационарлық жағдайдағы мамандандырылған медициналық жәрдем, оның ішінде өзге адамдарға қауіп төндіретін жұқпалы және паразитарлық ауруларды емдеу және жұқпалы немесе паразитарлық дертке шалдықты деген күдікпен жатқан науқастарды емдеу;

• дәрі-дәрмекпен қамтамасыз ету, оның ішінде медициналық бұйымдар, жедел және мамандандырылған жәрдем беру кезінде қолданылатын иммунобиологиялық дәрілік заттар, амбулаториялық жағдайда қарсы профилактикалық екепелер жасалып, мамандандырылған медициналық жәрдем көрсетілетін аурулар тізіміне сәйкес алғашқы медициналық-санитарлық көмектер көрсетіледі.

ҚР Денсаулық сақтау министрінің 2020 жылғы 23 қазандағы № ҚР ДСМ-149/2020 «Созылмалы аурулары бар адамдарға медициналық көмек көрсетуді ұйымдастыру, байқаудың мерзімділігі мен мерзімдерін, диагностикалық зерттеулердің міндетті минимумы мен еселігі қағидаларын бекіту туралы» бұйрығы (№149 бұйрық), және Кодекстің 7-бабының 82) тармақшасына сәйкес уәкілетті орган бекіткен Медициналық-санитариялық алғашқы көмек (МСАК) көрсету қағидаларына сәйкес МСАК ұйымдарында динамикалық байқауға жататын аурулардың тізбесі бойынша реттелген.

Сонымен қатар, осы заңның 25 тармақшасы бойынша ауруларды басқару бағдарламасына (АББ) қатысатын пациенттерді іріктеуге арналған өлшемшарттар бойынша алтын болсақ:

- бастапқы артериялық гипертензиясы (ауыр емес) бар науқастар;
- 2-типті қант диабеті (компенсацияланған және субкомпенсацияланған) бар пациенттер;
- шығарылуы кемінде 40% фракциясы немесе шығарылуы 40%-дан жоғары фракциясы және эхокардиография деректері бойынша сол жақ қарыншаның дисталогиялық дисфункциясы бар NYHA бойынша II-IV сыныпты функциясының созылмалы жүрек жетіспеушілігі бар науқастар.
- Артериялық гипертензия диагнозы бойынша көрсетілетін медициналық көмек тізбесі: жалпы несеп талдауы, қанның биохимиялық талдауы,

электрокардиограмма, артериялық қысымды тәуліктік бақылау, эхокардиография (жылына 1 рет).

- Қант диабеті: қандағы гликозириленген гемоглобинді анықтау, будақ сүзгі жылдамдығының (БСЖ) есебімен қан креатинині, кеңейтілген қарашықпен офтальмоскопия, электромиография (3 айда бір рет).

- Созылмалы жүрек жетіспеушілігі: креатинин, электрокардиограмма, эхокардиография (жылына 1 рет).

Ауруларды басқару бағдарламасы бойынша МСАК мамандарын оқыту, сонымен қатар өзіндік менеджмент дағдыларын дарыту бойынша жұмыс үздіксіз жүргізілуде. АББ барлық МСАК ұйымдарында енгізілді, АББ-ға 1 млн астам пациент тартылды, бұл динамикалық байқаудағы пациенттердің жалпы санының орта есеппен 55,3%-ын құрайды (1 960 724 адам) 2-сурет.

**Нәтижелерді талқылау**

*МӘМС жүйесіндегі сақтандырылмаған науқастарға қол жетімсіз:*

Мамандандырылған, жоспарлы нысанда стационарлық жағдайларда мамандандырылған, оның ішінде жоғары технологиялық, медициналық көмек, медициналық оңалту, бейіндік мамандардың кеңесі.

Алайда, көптеген жағымды сәттерге қарамастан, диспансерлеу, әсіресе қазіргі уақытта жүргізіліп жатқан жағдайда, тиімсіз. Осыған байланысты профилактиканың жаңа нысандарын және созылмалы жұқпалы емес аурулары бар тұрғындармен жұмысты іздеу қажетігін тұғызды.

Алғашқы медициналық-санитарлық көмек жүйесіндегі қолданыстағы нормативтік-құқықтық базаны зерделеу және бағалау кезінде және МӘМС жүйесіндегі сақтандырылмаған диспансерлік науқастардың МАСК бағалау кезінде, науқастарға медициналық көмек тізбесі жеткіліксіз екені анықталды.

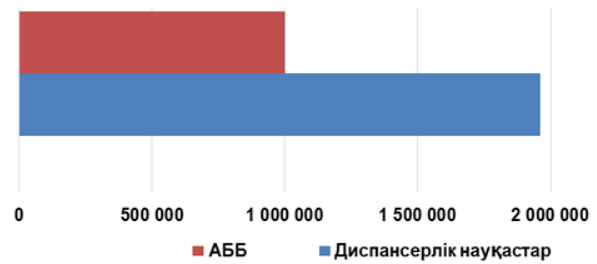
149 бұйрыққа сәйкес, СЖЕА диагностикалық зерттеулердің міндетті минимумы мен еселігі қағидалары көрсетілген.

АББ созылмалы жұқпалы емес аурулардың алдын алуға және күресуге бағытталған. Өзірге бағдарламаға үш ауру кіреді: артериялық гипертензия, 2 типті қант диабеті, созылмалы жүрек жеткіліксіздігі. Сонымен қатар, пилоттық жоба негізінде ШЖҚ «№ 4 қалалық емхана» КМК және ШЖҚ «№ 5 қалалық емхана» КМК «Өкпенің созылмалы обструктивті ауруы» диагнозы бойынша енгізілді.

Сондай-ақ республикада созылмалы жұқпалы емес аурулар: қант диабеті, артериялық гипертензия, жүрек функциясының созылмалы жеткіліксіздігі бар пациенттерді белсенді бақылап отыруға негізделген. Созылмалы ауруларды басқару бағдарламасы бойынша МСАК мамандарын оқыту, сонымен қатар өзіндік менеджмент дағдыларын дарыту бойынша жұмыс үздіксіз жүргізілуде. АББ барлық МСАК ұйымдарында енгізілді, АББ-ға 1 млн астам пациент тартылды, бұл динамикалық байқаудағы пациенттердің жалпы санының орта есеппен 55,3%-ын құрайды (1 960 724 адам) 2-сурет.

АББ қатысушылары-динамикалық есепте тұрған созылмалы науқастар. Науқастың өзі қызығушылық танытып, нәтижеге жұмыс істеуге дайын болуы маңызды. Алғашқы кездесуде дәрігер оған өзінің ауруы туралы толық ақпарат береді, бағдарламаның қалай жұмыс істейтінін және денсаулығын сақтау және жақсарту үшін не істеу керектігін түсіндіреді. Әрі қарай,

науқастың диагнозына байланысты қозғалысының өзіндік бағыты жасалады.



**Сурет 2. Қазақстан бойынша АББ және динамикалық байқаудағы пациенттердің жалпы саны.**

*(Figure 2 The total number of patients in the disease management program of dynamic observations in Kazakhstan).*

Республикалық электрондық денсаулық сақтау орталығы мамандарының айтуынша, бағдарламаны енгізу оң нәтиже бергендігі анықталды. Мысалы, артериалдық гипертензиясы бар пациенттердің 77% да қан қысымды тұрақтандыруға қол жеткізілді. АББ қатысушы қан диабеті бар науқастардың 33%-ында қандағы қант деңгейінің төмендеуі байқалды, созылмалы жүрек жеткіліксіздігі бар пациенттер арасында асқынған түрлерімен ауруханаға түсу жағдайлары күрт азайды.

Сонымен, жүргізілген зерттеу нәтижелері пациенттердің өмір салтын ұстанбайтындығын, емделуге бейімділігі төмен екенін, емдеуші дәрігерлердің ұсыныстарын орындамайтындығын көрсетті. Жүргізілген зерттеу нәтижелері бойынша келесі **қорытындылар** жасауға болады:

1. Зерттеу нәтижелеріне сәйкес №4 ҚЕ ауру құрылымында ең үлкен үлес салмағы қан айналымы жүйесі мен эндокриндік жүйенің аурулары. Одан кейін зәр шығару органдарының аурулары, ас қорыту органдарының, жүйке жүйесінің аурулары және тыныс алу органдарының аурулары орын алады.

2. Сонымен қатар, ауру құрылымында ең үлкен үлес салмағы қан айналымы жүйесі мен эндокриндік жүйенің аурулары болғандықтан, МӘМС жүйесіне сақтандырылмаған науқастарға жеңілдік категорияларына енгізу қажеттігі туындап отыр.

3. Зерттеу кезіндегі бағдарламаны енгізу оң нәтижесіне байланысты АББ-ға қатысатын пациенттерді іріктеу критерийлерін кеңейту және динамикалық байқауға жататын аурулардың тізбесін кеңейту қажет.

4. Созылмалы жұқпалы емес аурулары бар пациенттерді белсенді басқаруға негізделген ауруларды басқару бағдарламасы бойынша МСАК мамандарын оқыту бойынша жұмысты үздіксіз жүргізу керек.

5. АББ созылмалы жұқпалы емес аурулардың алдын алу және оларға қарсы күрес мәселелерінде, пациенттердің өз денсаулығы үшін ортақ жауапкершілігін арттыруда, медициналық персоналдың өзара іс-қимылын жақсартуда және ықтимал асқынулардың алдын алу маңызды.

**Мүдделер қақтығысы:** Авторлар мүдделер қақтығысының жоқ екенін мәлімдейді.

**Қаржыландыру:** Бұл жұмысты жүзеге асыру барысында сырттан қаржыландыру болған жоқ.

**Авторлардың қосқан үлесі.** Жұмысты орындауда барлық авторлар теңдей үлес қосты және барлығы материалды редакцияға ұсынар алдында оның мәтінімен толық танысып шықты.



**Мақаланы дайындау кезінде келесі бұйрықтар, хаттар, қаулылар, заңдар және т.б. қолданылды.**

- Постановление Правительства Республики Казахстан от 16.10.2020 года № 672. «Об утверждении перечня гарантированного объема бесплатной медицинской помощи и признании утратившими силу некоторых решений Правительства Республики Казахстан» [adilet.zan.kz]. (Жүгінген күні: 15.04.2024)

- Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрінің 2020 жылғы 23 қазандағы № ҚР ДСМ-149/2020 бұйрығы, «Созылмалы аурулары бар адамдарға медициналық көмек көрсетуді ұйымдастыру, байқаудың мерзімділігі мен мерзімдерін, диагностикалық зерттеулердің міндетті минимумы мен еселігі қағидаларын бекіту туралы» [adilet.zan.kz]. (Жүгінген күні: 10.04.2024)

- Қазақстан Республикасы Үкіметінің 2022 жылғы 24 қарашадағы № 945 қаулысы «Қазақстан Республикасының денсаулық сақтау саласын дамытудың 2026 жылға дейінгі тұжырымдамасын бекіту туралы» [adilet.zan.kz]. (Жүгінген күні: 10.04.2024)

- Закон Республики Казахстан от 16 ноября 2015 года № 405-V ЗРК. «Об обязательном социальном медицинском страховании» [Жүгінген күні: 08.03.2024]

- Постановление Правительства Республики Казахстан от 20 июня 2019 года № 421 «Об утверждении перечня медицинской помощи в системе обязательного социального медицинского страхования» [adilet.zan.kz]. (Жүгінген күні: 07.02.2024)

- Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 27 апреля 2022 года № ҚР ДСМ-37, «Об утверждении правил оказания специализированной медицинской помощи в амбулаторных условиях» [adilet.zan.kz]. (Жүгінген күні: 03.02.2024)

- Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 24 марта 2022 года № ҚР-ДСМ-27, «Об утверждении Стандарта оказания медицинской помощи в стационарных условиях в Республике Казахстан» [adilet.zan.kz]. (Жүгінген күні: 03.02.2024)

- Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 24 августа 2021 года № ҚР ДСМ-90. «Об утверждении Правил оказания первичной медико-санитарной помощи» [adilet.zan.kz]. (Жүгінген күні: 05.04.2024)

#### **Әдебиеттер:**

1. ВОЗ публикует статистику ведущих причин смертности и инвалидности во всем мире за период 2000–2019 гг. 09.12.2020 ВОЗ - глобальный веб сайт <https://www.who.int/ru/news/item/09-12-2020-who-reveals-leading-causes-of-death-and-disability-worldwide-2000-2019> (Жүгінген күні: 08.04.2024)

2. Омарова М.Н., Оракбай Л.Ж., Черепанова Л.Ю. Глубоковских Л.К. Актуальные проблемы и тенденции

#### **Байланыс ақпараты:**

**Молдамырза Санжар Сейтқалиұлы** - «Қазақстан-Ресей медициналық университеті» мемлекеттік емес білім беру мекемесінің 2 курс магистранты. ҚДСБ ШЖҚ «№4 Қалалық Емхана» КМК науқастарды қолдау және ішкі бақылау қызметінің менеджері.

**Почтовый адрес** 7W8Q+2WG, Алматы 050000.

**E-mail:** sanjar.moldamyrza.1998@mail.ru

**Тел.** 8777 838 86 07

состояния здоровья населения города Алматы. Журнал Современные проблемы науки и образования, 2015. №6. С.2-4.

3. Mackenbach J.P., Stirbu I., Roskam A.J., Schaap M.M., Menvielle G., Leinsalu M., Kunst A.E. Socioeconomic inequalities in health in 22 European countries. N. Engl. J. Med. 2008, 358. 2468–2481. [CrossRef]

4. Marmot M.G., Kogevinas M., Elston M.A. Social / economic status and disease. Annu. Rev. Public Health, 1987, 8. 111–135. [CrossRef]

5. Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S., Arnett D.K., et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report from the American Heart Association. Circulation, 2016. Vol. 26. 133(4). P. e38–36021.

6. Virani S.S., Alonso A., Benjamin E.J., Bittencourt M.S., Callaway C.W., et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation, 2020 Mar 3. 141(9):e139-e596. doi: 10.1161/CIR.0000000000000757. Epub 2020 Jan 29. PMID: 31992061.

7. Williams J., Allen L., Wickramasinghe K., Mikkelsen B., Roberts N., Townsend N. A systematic review of associations between non-communicable diseases and socioeconomic status within low- and lower-middle-income countries. J. Glob. Health, 2018, 8. 020409 [CrossRef]

8. Yang Y., Sun X., Wang J., Yang C., Zhang L. Incidence Rates of Four Major Non-Communicable Chronic Diseases in the Chinese Adult Population from 2007 to 2016: A Study Based on a National Commercial Claims Database. Clin. Epidemiol., 2020. 12. 215–222. [CrossRef].

9. Zhu Z., Yang X., Fang Y., Zhang J., Yang Z., Wang Z., Liu A., He L., Sun J., Lian Y. et al. Trends and Disparities of Energy Intake and Macronutrient Composition in China: A Series of National Surveys, 1982–2012. Nutrients, 2020. 12. 2168. [CrossRef] [PubMed].

#### **References:** [1,2]

1. ВОЗ публикует статистику ведущих причин смертности и инвалидности во всем мире за период 2000–2019 гг. 09.12.2020 ВОЗ - глобальный веб сайт [WHO Reveals Leading Causes of Death and Disability Worldwide 2000–2019 12.09.2020 WHO - Global Website] <https://www.who.int/ru/news/item/09-12-2020-who-reveals-leading-causes-of-death-and-disability-worldwide-2000-2019> (Accessed: 08.04.2024) [in Russian]

2. Omarova M.N., Orakbai L.Zh., Cherepanova L.Yu. Glubokovskikh L.K. Aktual'nye problemy i tendentsii sostoyaniya zdorov'ya naseleniya goroda Almaty [Actual problems and trends in the health status of the population of Almaty]. Zhurnal Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya [Journal of Modern Problems of Science and Education], 2015. №6. pp.2-4. [in Russian]

Получена: 07 Марта 2024 / Принята: 11 Июня 2024 / Опубликовано online: 30 Июня 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.3.015

УДК 615.851 : 159.9

## **К ВОПРОСУ О ЗАКРЕПЛЕНИИ ЗАКОНОДАТЕЛЬНОЙ НОРМЫ ДОБРОВОЛЬНОГО СКРИНИНГА НА ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПСИХОАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В БИОЛОГИЧЕСКИХ СРЕДАХ**

**Сагат А. Алтынбеков<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-4860-9566>

**Гульнара И. Алтынбекова<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-6642-4602>

**Гульмира А. Садвакасова<sup>3</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-4106-5607>

<sup>1</sup> НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, Республика Казахстан;

<sup>2</sup> НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», г. Алматы, Республика Казахстан;

<sup>3</sup> Филиал РГП на ПХВ "Республиканский научно-практический центр психического здоровья" МЗ РК, г. Павлодар, Республика Казахстан.

### **Резюме**

В статье затронута актуальная проблема скрининга на определение психоактивных веществ в биологических средах в контексте эффективной борьбы с наркоманией и наркобизнесом. Проведен анализ ведомственных и других нормативно-правовых актов, в которых возможно закрепление данной нормы. Рассмотрены различные целевые группы лиц, которые могут подлежать данному скринингу; в том числе лица, проходящие предсменные (предрейсовые) обязательные и послесменные (послерейсовые) медицинские осмотры, а также силовые структуры, армия и другие государственные военные структуры. Рассмотрены преимущества и недостатки экспресс-тестирования биологических сред для определения психоактивных веществ.

**Ключевые слова.** Анализ нормативных документов, определение психоактивных веществ в биологических средах, обязательные медицинские осмотры, медицинское освидетельствование, экспресс-тестирование биологических сред.

### **Abstract**

## **ON THE ISSUE OF CONSOLIDATING THE LEGISLATIVE NORM OF VOLUNTARY SCREENING FOR THE DETERMINATION OF PSYCHOACTIVE SUBSTANCES IN BIOLOGICAL ENVIRONMENTS**

**Sagat A. Altynbekov<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-4860-9566>

**Gulnara I. Altynbekova<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-6642-4602>

**Gulmira A. Sadvakassova<sup>3</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-4106-5607>

<sup>1</sup> Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup> Kazakh-Russian Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan;

<sup>3</sup> Branch of Republican scientific and practical center of mental health, Pavlodar, Republic of Kazakhstan.

The article touches upon the actual problem of screening for the determination of psychoactive substances in biological environments in the context of effective fight against drug addiction and drug trafficking. The analysis of departmental and other normative legal acts, in which it is possible to consolidate this norm, is carried out. Various target groups of persons who may be subject to this screening are considered; including persons undergoing pre-shift (pre-flight) mandatory and post-shift (post-flight) medical examinations, as well as law enforcement agencies, the army and other state military structures. The advantages and disadvantages of rapid testing of biological media for the determination of psychoactive substances are considered.

**Keywords.** Analysis of regulatory documents, determination of psychoactive substances in biological environments, mandatory medical examinations, medical examination, rapid testing of biological environments.

### **Түйіндеме**

## **БИОЛОГИЯЛЫҚ ОРТАДАҒЫ ПСИХОАКТИВТІ ЗАТТАРДЫ АНЫҚТАУҒА ЕРІКТІ СКРИНИНГТІҢ ЗАҢНАМАЛЫҚ НОРМАСЫН БЕКІТУ ТУРАЛЫ МӘСЕЛЕГЕ**

**Сагат А. Алтынбеков<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-4860-9566>

**Гульнара И. Алтынбекова<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-6642-4602>

**Гульмира А. Садвакасова<sup>3</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-4106-5607>

<sup>1</sup> «С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КЕАҚ, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup> МЕББМ «Қазақстан-Ресей медициналық университеті», Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>3</sup> Республикалық психикалық денсаулық ғылыми-практикалық орталығының филиалы, Павлодар қ., Қазақстан Республикасы.

Мақалада нашақорлық пен есірткі бизнесімен тиімді күресу контекстінде биологиялық ортадағы психоактивті заттарды анықтауға арналған скринингтің өзекті мәселесі қарастырылған. Осы норманы бекітуге болатын ведомстволық және басқа да нормативтік-құқықтық актілерге талдау жүргізілді. Осы скринингке жататын адамдардың әртүрлі нысаналы топтары қаралды; оның ішінде ауысым алдындағы (рейс алдындағы) міндетті және ауысымнан кейінгі (рейстен кейінгі) медициналық тексеруден өтетін адамдар, сондай-ақ күш құрылымдары, армия және басқа да мемлекеттік әскери құрылымдар. Артықшылықтары мен кемшіліктері қарастырылады психоактивті заттарды анықтау үшін биологиялық орталарды жедел тестілеу.

**Түйінді сөздер:** Нормативтік құжаттарды талдау, биологиялық ортадағы психоактивті заттарды анықтау, міндетті медициналық тексерулер, медициналық куәландыру, биологиялық ортаны жедел тестілеу.

#### **Для цитирования / For citation / Дәйексөз үшін:**

Алтынбеков С.А., Алтынбекова Г.И., Садвакасова Г.А. К вопросу о закреплении законодательной нормы добровольного скрининга на определение психоактивных веществ в биологических средах // Наука и Здравоохранение. 2024. Т.26 (3). С. 129-135. doi 10.34689/SH.2024.26.3.015

Altynbekov S.A., Altynbekova G.I., Sadvakassova G.A. On the issue of consolidating the legislative norm of voluntary screening for the determination of psychoactive substances in biological environments // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2024. Vol.26 (3), pp. 129-135. doi 10.34689/SH.2024.26.3.015

Алтынбеков С.А., Алтынбекова Г.И., Садвакасова Г.А. Биологиялық ортадағы психоактивті заттарды анықтауға ерікті скринингтің заңнамалық нормасын бекіту туралы мәселеге // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2024. Т.26 (3). Б. 129-135. doi 10.34689/SH.2024.26.3.015

#### **Введение**

Вопрос скрининга на определение психоактивных веществ (ПАВ) в биологических средах становится все более актуальным в контексте эффективной борьбы с наркоманией и наркобизнесом. В рамках реализации Комплексного плана по борьбе с наркоманией и наркобизнесом в Республике Казахстан на 2023 – 2025 годы (Комплексный план), утвержденного Постановлением Правительства Республики Казахстан от 29 июня 2023 года за № 508 [1], в настоящее время рассматривается проработка возможности внедрения такой нормы законодательно.

Скрининг на определение психоактивных веществ в биологических средах можно рассматривать как инновационный подход к предоставлению медицинских услуг населению в действующей системе здравоохранения, с условием обеспечения анонимности. Этот шаг должен быть направлен не только на выявление фактов употребления психоактивных веществ, но и на предоставление помощи и поддержки тем, кто нуждается в лечении, реабилитации и социальной адаптации.

В настоящее время Республиканский научно-практический центр психического здоровья провел анализ ведомственных и других нормативно-правовых актов (НПА), в которых возможно закрепление данной нормы, с дальнейшей разработкой проекта приказа о внесении изменений в законодательство РК. Данное мероприятие Комплексного плана может стать важным этапом в развитии медицинской системы страны и повышении ее эффективности в борьбе с наркотической зависимостью.

**Цель:** Провести анализ ведомственных и других нормативно-правовых актов и определить возможный путь внедрения данного вида скрининга.

#### **Вопросы выносимые на обсуждение.**

При анализе нормативных документов особое внимание уделяется нормам, касающимся обследования граждан на наличие наркотических веществ в биологических средах посредством экспресс-тестов анализа мочи.

1. Приказ и.о. Министра здравоохранения Республики Казахстан от 30 октября 2020 года № ҚР ДСМ-174/2020 «Об утверждении целевых групп лиц, подлежащих скрининговому исследованию, а также правил, объема и периодичности проведения данных исследований» [2].

В данном нормативном документе используется понятие «скрининг на раннее выявление поведенческих факторов риска», к которым относится образ жизни или привычки поведения человека, такие как курение табака и потребление алкоголя в опасных дозах.

Целевые группы лиц, подлежащие данному скринингу: мужчины и женщины в возрасте от 18 до 29 лет – периодичность 1 раз в год; в возрасте от 30 до 70 лет – 1 раз в 2 года.

Скрининговые исследования на употребление наркотических и психотропных веществ, в том числе определение психоактивных веществ в биологических средах, данным НПА не предусмотрены.

На обсуждение выносятся возможность закрепления рассматриваемой нормы в данном приказе – предусмотреть добровольный скрининг на определение психоактивных веществ в биологических средах в целевой группе – мужчины и женщины в возрасте в возрасте от 18 до 29 лет, с периодичностью 1 раз в год.

2. Приказ и.о. Министра здравоохранения РК от 15 октября 2020 года № ҚР ДСМ-131/202 «Об утверждении целевых групп лиц, подлежащих обязательным медицинским осмотрам, а также

правил и периодичности их проведения, объема лабораторных и функциональных исследований, медицинских противопоказаний, перечня вредных и (или) опасных производственных факторов, профессий и работ, при выполнении которых проводятся предварительные обязательные медицинские осмотры при поступлении на работу и периодические обязательные медицинские осмотры и правил оказания государственной услуги «Прохождение предварительных обязательных медицинских осмотров» [3].

Во-первых, в данном приказе определены правила и периодичность проведения обязательных медицинских осмотров, в том числе при поступлении на работу и на учебу. Среди требований к лабораторным и функциональным исследованиям для лиц, поступающих на работу и учебу, уже включено обследование на психоактивные вещества.

В том числе данная норма предусмотрена формой № 075/у «Медицинская справка (врачебное профессионально-консультативное заключение)» приказа и.о. Министра здравоохранения Республики Казахстан от 30 октября 2020 года № ҚР ДСМ-175/2020 «Об утверждении форм учетной документации в области здравоохранения, а также инструкций по их заполнению» (Приказ 175) [4].

Во-вторых, также данный НПА определяет порядок и периодичность проведения предсменных (предрейсовых) обязательных и послесменных (послерейсовых) медицинских осмотров, которые проводятся в целях установления или подтверждения наличия или отсутствия у физического лица заболевания, определения состояния здоровья, а также временной нетрудоспособности, профессиональной пригодности к работе в заступаемую смену (рейс), в том числе употребления алкогольных напитков, наркотических, психоактивных веществ или остаточных явлений такого употребления.

Данный раздел этого приказа содержит список профессий, требующих предсменного медицинского освидетельствования, предрейсового и послерейсового медицинского осмотра, в том числе, например:

- бригада пассажирского поезда (начальник поезда, проводники, поездной электромеханик);
- экипажи воздушных судов (пилоты, бортинженеры, бортпроводники) бортмеханики, бортрадисты, штурманы, бортоператоры, бортпроводники, пилоты – любители);
- водители транспортных средств, работающие на маршрутах регулярных и нерегулярных перевозок пассажиров, багажа, грузов, в том числе опасных грузов.

На обсуждение выносятся возможность

- внести определение психоактивных веществ в биологических средах в порядок проведения предсменных (предрейсовых) обязательных и послесменных (послерейсовых) медицинских осмотров;

- добавить к водителям транспортных средств списка профессий, требующих предсменного медицинского освидетельствования, предрейсового и

послерейсового медицинского осмотра, водителей и курьеров сервисных компаний.

Однако, в виду возможного негатива со стороны общественности из-за дополнительной финансовой нагрузки на работодателя или самого извозчика (необходимо учесть, что данная услуга не входит в перечень гарантированного объема бесплатной медицинской помощи и обязательного социального медицинского страхования), необходимо обсуждение данной нормы с Национальной палатой предпринимателей РК «Атамекен».

В-третьих, данный НПА содержит перечень вредных и (или) опасных производственных факторов, профессий и работ, при выполнении которых проводятся периодические обязательные медицинские осмотры, в том числе, например:

- профессии и работы военизированной охраны, служб специализированной связи, аппарата инкассации, работников системы государственного банка и работников других ведомств и служб, которым разрешено ношение огнестрельного оружия и его применение, а также работникам охранных структур и ведомств без права на разрешение ношения и применения огнестрельного оружия

- работы, связанные с движением автотранспортных средств всех категорий;

- профессии и работники аэровокзального, морского, речного комплексов: агенты по организации перевозок; супервайзеры; кассиры; агенты справочного бюро; агенты службы досмотра; службы авиационной безопасности; таможни; грузчики; приемосдатчики грузов.

- профессии и работы, связанные с движением поездов на железнодорожном транспорте.

На обсуждение выносятся возможность внести определение психоактивных веществ в биологических средах в раздел лабораторных и функциональных исследований перечня вредных и (или) опасных производственных факторов, профессий и работ, при выполнении которых проводятся периодические обязательные медицинские осмотры.

3. Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 31 января 2023 года № 19 «Об утверждении правил прохождения медицинского осмотра и его периодичности для получения разрешений в сферах оборота гражданского и служебного оружия, гражданских пиротехнических веществ» [5].

В соответствии с данными правилами, медицинский осмотр лиц, претендующих на получение разрешений в сферах оборота гражданского и служебного оружия, гражданских пиротехнических веществ, уже включает осмотр психиатра (нарколога) и исследование биологического материала доклинических (неклинических) и клинических исследований на предмет употребления психоактивных веществ.

В том числе данная норма предусмотрена формой № 076/у «Заключение медицинского осмотра (для получения разрешений в сферах оборота гражданского и служебного оружия, гражданских пиротехнических веществ)», утверждённой Приказом 175 [4].

4. Приказ и.о. Министра здравоохранения Республики Казахстан от 30 октября 2020 года № ҚР ДСМ-172/2020 «Об утверждении Правил проведения медицинского осмотра лиц, претендующих на получение права управления транспортными средствами, повторного медицинского осмотра водителя механических транспортных средств» [6].

В соответствии с данными правилами, медицинский осмотр претендентов на водительские права также уже предусматривает исследование биологических сред на предмет употребления психоактивных веществ. В том числе данная норма предусмотрена формой № 073/у «Медицинская справка о допуске к управлению транспортным средством», утверждённой Приказом 175 [4].

В процессе анализа законодательной базы, перед экспертами встал вопрос о введении скрининга на определение психоактивных веществ в биологических средах в силовых структурах, армии и других государственных военных структурах. Это может стать неотъемлемой частью стратегии поддержания безопасности страны, соблюдению высоких стандартов дисциплины и профессионализма в военной сфере.

**Были проанализированы основные НПА, регулирующие деятельность и военно-врачебную экспертизу правоохранительных органов.**

1. Приказ Министра внутренних дел Республики Казахстан от 2 ноября 2020 года № 758 «Об утверждении Правил проведения военно-врачебной экспертизы в правоохранительных органах и Государственной фельдъегерской службе Республики Казахстан и Положения о комиссиях военно-врачебной экспертизы в органах внутренних дел Республики Казахстан» [7].

Согласно данному приказу, кандидаты на службу, вместе с направлением кадровой службы для освидетельствования во военно-врачебную комиссию (ВВК), предоставляют результаты медицинских исследований, проведенных не ранее чем за 14 календарных дней до начала медицинского осмотра (МО), в том числе результаты тестирования на наличие в организме наркотических средств и психотропных веществ (из наркологического диспансера).

2. Приказ Министра внутренних дел Республики Казахстан от 13 ноября 2020 года № 775 «Об утверждении Требований, предъявляемых к состоянию здоровья лиц для прохождения службы в правоохранительных органах и Государственной фельдъегерской службе Республики Казахстан» [8].

Пункт 19 главы 5 данных требований определяет выявление у кандидатов на службу и учебу в правоохранительных органах симптомов и фактов злоупотребления алкоголем, употребления наркосодержащих и токсических веществ с проведением освидетельствования. При положительном результате теста на употребление наркотических и психоактивных веществ, кандидаты на службу и учебу (применительно к данному

подпункту) признаются негодными. Единичное употребление психоактивных веществ в анамнезе не может служить основанием для применения настоящей статьи.

3. Приказ Министра обороны Республики Казахстан от 21 декабря 2020 года № 716 «Об утверждении Правил проведения военно-врачебной экспертизы и Положения о комиссиях военно-врачебной экспертизы в Вооруженных Силах Республики Казахстан» [9].

Данные правила регламентируют медицинское освидетельствование следующим категориям:

1) Гражданам, приписываемым к призывным участкам, призываемым на воинскую службу и поступающим в военные учебные заведения, подведомственные Министерству обороны Республики Казахстан, а также на военные кафедры (факультеты) при высших учебных заведениях.

В главе 2 данного НПА определен порядок медицинского освидетельствования граждан, приписываемых к призывным участкам, призываемых на срочную воинскую службу, поступающих для подготовки по военно-техническим и иным специальностям.

Анализ данного НПА показал, что при прохождении «приписной комиссии» не закреплено определение психоактивных веществ в биологических средах. На военных сборах гражданам, зачисленным в воинские команды, на областных (города республиканского значения или столицы) сборных пунктах проводится тестирование на наличие в организме наркотических веществ.

В главах 3 и 4 описывается порядок медицинского освидетельствования граждан, поступающих в военные учебные заведения, реализующие общеобразовательные программы общего среднего образования и воспитанников; а также граждан и военнослужащих, поступающих в военные учебные заведения, в том числе иностранных государств, реализующие программы технического и профессионального, высшего, послевузовского образования, а также на военные кафедры (факультеты) при высших учебных заведениях.

Согласно данной части НПА, поступающие на учебу кандидаты до начала медицинского освидетельствования представляют сведения о состоянии на учете из медицинских организаций психоневрологического, наркологического (с результатами наркотестирования).

2) Гражданам, поступающим на воинскую службу, в том числе по контракту.

При медицинском освидетельствовании граждан, поступающих на воинскую службу по контракт (глава 5), перед направлением в воинские части или региональные командования, проводится тестирование на наличие в организме наркотических веществ, результаты которого записываются в карту медицинского освидетельствования гражданина, поступающего на воинскую службу по контракту.

3) Военнослужащим, проходящим воинскую службу по призыву или контракту; курсантам военных учебных заведений (ВУЗ), кадетам и воспитанникам.

Медицинское освидетельствование военнослужащих, проходящих воинскую службу по призыву или контракту, слушателей и курсантов (кадетов) военных учебных заведений (глава 6) не включает определение психоактивных веществ в биологических средах

4) Военнослужащим, отбираемым для службы и проходящим службу с радиоактивными веществами, ионизирующими источниками излучений, компонентами ракетных топлив, источниками электромагнитных полей, лазерных излучений, а также авиационному персоналу государственной авиации.

Согласно главе 10 и 14, медицинское освидетельствование военнослужащих, отбираемых для службы и проходящих службу с радиоактивными веществами, ионизирующими источниками излучений, компонентами ракетного топлива, источниками электромагнитных полей и лазерных излучений, и авиационного персонала, пребывающего в запасе, в учетных целях, не включает определение психоактивных веществ в биологических средах.

5) Гражданам, пребывающим в запасе, при призыве на воинские сборы, или в учетных целях.

Медицинское освидетельствование граждан, пребывающих в запасе, при призыве на воинские сборы или воинскую службу (офицеров запаса) и (или) в учетных целях (глава 11) не включает определение психоактивных веществ в биологических средах.

Таким образом, предполагается рассмотреть возможность закрепления рассматриваемой нормы для всех категорий Вооруженных Сил Республики Казахстан.

При масштабировании данной нормы также необходимо оценить возможности медицинской инфраструктуры для обеспечения достаточного количества кадровых и финансовых ресурсов. Это поможет избежать перегрузок системы и обеспечить качественное обслуживание всех граждан.

Поэтому также были проанализированы ведомственные НПА, регламентирующие перечень медицинских услуг для определения психоактивных веществ.

В настоящее время приказ и.о. Министра здравоохранения Республики Казахстан от 30 октября 2020 года № ҚР ДСМ-170/2020 «Об утверждении тарифов на медицинские услуги, предоставляемые в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи и в системе обязательного социального медицинского страхования» включает анализы на определение психоактивных веществ в биологических средах путем экспресса метода» [10].

Наименование услуги – определение наркотических средств и психотропных веществ 3-х, 4-х, 5-и и 6-и компонентным тестом в биологическом материале экспресс методом. Стоимость услуги, согласно тарификатору, утверждённому данным приказом, составила на начало 2024 года от одной до 3 тыс тенге.

Таким образом, любой гражданин РК, на условиях общественного договора (анонимности) может обратиться в региональные центры психического здоровья для определения психоактивных веществ в биологических средах в ходе предоставления

медицинских услуг.

Экспресс-тестирование биологических сред является одноступенчатой иммунохроматографической пробой для быстрого определения ПАВ в моче человека. Методика применения таких систем для определения наркотических веществ в биологических жидкостях описана в прилагаемых к тестам инструкциях, там же приводится контрольная шкала для оценки положительных и отрицательных реакций [1.1.].

Среди недостатков экспресс-тестирование биологических сред для определения ПАВ можно отметить следующее [1.2.].

1) Существенным недостатком данного метода является возможность ложноположительного результата тестирования. Причиной тому могут служить кросс-реакции (перекрестное реагирование), происходящие в организме из-за приема лекарственных препаратов, не относящихся к группам наркотических и психотропных.

2) Тесты на наркотики, как правило, имеют узкий спектр, так как они разработаны для определенных наркотических веществ и имеется высокая вероятность, что не будут информативны в виду:

– недостаточного количества образца (если не было использовано достаточное количество образца для тестирования, результаты могут быть недостоверными);

– несоответствие типа теста и наркотика (каждый тип теста может обнаруживать только определенный спектр наркотиков);

– стандартные тесты на наркотики не определяют новые синтетические наркотики (синтетические наркотики часто разрабатываются с целью избежания обнаружения стандартными тестами на наркотики, они могут не быть обнаружены этими тестами).

3) Периодические обязательные медицинские осмотры носят плановый характер, что значительно снижает эффективность такого тестирования. Плановый медосмотр позволяет людям, употребляющим наркотики, принять меры для того, чтобы очистить свою мочу от следов наркотиков. Большинство наркотических веществ выводятся из организма в течении 48-72 часов. Если человек знает о предстоящем тестировании мочи, он может заранее принять меры для того, чтобы их следы не были обнаружены в моче.

В настоящее время в Центрах психического здоровья используются следующий ассортимент экспресс-тестов биологических сред для определения ПАВ:

1) экспресс тест – панель для определения наркотических веществ либо их метаболитов в моче в любой комбинации. Производитель – ТОО «ЕСО Pharm KZ» Республика Казахстан. Стоимость варьирует от 850 до 2500 тенге в зависимости от количества определяемых ПАВ;

2) экспресс тест-панель для определения 7 наркотиков в моче «Тест мультипанель для определения 7-наркотиков в моче человека. Производитель: Республика Казахстан. Стоимость 2574 тенге;

3) экспресс-тест ИХА-МУЛЬТИ-ФАКТОР для быстрого качественного одновременного выявления морфина, марихуаны, кокаина, метамфетамина, амфетамина, барбитуратов, бензодиазепина, метадона, МДМА экстази, трициклических антидепрессантов в моче человека методом иммунохроматографического анализа. Стоимость данного теста варьирует от 3000 до 6000 тенге в зависимости от количества выявляемых видов ПАВ. Производитель – ООО «ФАКТОР-МЕД», Россия. Зарегистрирован в РК;

4) экспресс тест-панель для определения 6 наркотиков в моче. На сайтах стоимость до 10000 тенге. Производитель – RightSign, Китай. Зарегистрирован в РК;

5) Наборы для тестирования на наркотики QuickProfile™ Тест-панель на наркотические вещества (от 3 до 14 на одной панели). Производитель LumiQuick Diagnostics, США. Зарегистрирован в РК. Стоимость от 2320 до 5725 тенге.

Таким образом, если в системе здравоохранения предусмотреть внедрение скрининговых исследований на употребление наркотических и психотропных веществ (определение психоактивных веществ в биологических средах) в целевой группе «мужчины и женщины в возрасте от 18 до 29 лет», с периодичностью 1 раз в год, то для введения данной нормы необходимо будет ежегодно выделение дополнительных финансовых средств в размере порядка 6 750 000,0 тыс. тенге (при средней стоимости экспресс тест-панель для определения 7 наркотиков в моче 2500 тенге), и с учетом того, что на период 2023 года совершеннолетней молодежи в возрасте от 18 до 29 лет в стране насчитывалось 2,7 млн. человек.

#### **Заключение**

Введение добровольного скрининга на определение психоактивных веществ в биологических средах в законодательную практику станет важным шагом в борьбе с немедицинским употреблением наркотических и психотропных веществ. Оно позволит не только своевременно выявлять случаи употребления наркотиков, но и обеспечит необходимую поддержку и лечение для зависимых лиц.

***Вклад авторов:** Все авторы в равной мере принимали участие в поиске, проведении анализа литературных источников и написании разделов статьи.*

***Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

***Финансирование:** Сторонними организациями финансирования не осуществлялось.*

***Сведения о публикации:** Данный материал не был опубликован в других изданиях и не находится на рассмотрении в других издательствах.*

#### **Приказы и постановления:**

1. Постановление Правительства Республики Казахстан от 29 июня 2023 года № 508 «Об утверждении Комплексного плана по борьбе с наркоманией и наркобизнесом в Республике Казахстан на 2023 – 2025 годы», <https://adilet.zan.kz/rus/docs/P2300000508>.

2. Приказ и.о. Министра здравоохранения Республики Казахстан от 30 октября 2020 года № ҚР ДСМ-174/2020 «Об утверждении целевых групп лиц, подлежащих

скрининговым исследованиям, а также правил, объема и периодичности проведения данных исследований», <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2000021572>.

3. Приказ и.о. Министра здравоохранения Республики Казахстан от 15 октября 2020 года № ҚР ДСМ-131/2020 «Об утверждении целевых групп лиц, подлежащих обязательным медицинским осмотрам, а также правил и периодичности их проведения, объема лабораторных и функциональных исследований, медицинских противопоказаний, перечня вредных и (или) опасных производственных факторов, профессий и работ, при выполнении которых проводятся предварительные обязательные медицинские осмотры при поступлении на работу и периодические обязательные медицинские осмотры и правил оказания государственной услуги «Прохождение предварительных обязательных медицинских осмотров», <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2000021443>.

4. Приказ и.о. Министра здравоохранения Республики Казахстан от 30 октября 2020 года № ҚР ДСМ-175/2020 «Об утверждении форм учетной документации в области здравоохранения, а также инструкций по их заполнению», <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2000021579>

5. Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 31 января 2023 года № 19 «Об утверждении правил прохождения медицинского осмотра и его периодичности для получения разрешений в сферах оборота гражданского и служебного оружия, гражданских пиротехнических веществ», <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2300031821>.

6. Приказ и.о. Министра здравоохранения Республики Казахстан от 30 октября 2020 года № ҚР ДСМ-172/2020 «Об утверждении Правил проведения медицинского осмотра лиц, претендующих на получение права управления транспортными средствами, повторного медицинского осмотра водителя механических транспортных средств», <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2000021557>.

7. Приказ Министра внутренних дел Республики Казахстан от 2 ноября 2020 года № 758 «Об утверждении Правил проведения военно-врачебной экспертизы в правоохранительных органах и Государственной фельдъегерской службе Республики Казахстан и Положения о комиссиях военно-врачебной экспертизы в органах внутренних дел Республики Казахстан», <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2000021580>.

8. Приказ Министра внутренних дел Республики Казахстан от 13 ноября 2020 года № 775 «Об утверждении Требований, предъявляемых к состоянию здоровья лиц для прохождения службы в правоохранительных органах и Государственной фельдъегерской службе Республики Казахстан», <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2000021646>.

9. Приказ Министра обороны Республики Казахстан от 21 декабря 2020 года № 716 «Об утверждении Правил проведения военно-врачебной экспертизы и Положения о комиссиях военно-врачебной экспертизы в Вооруженных Силах Республики Казахстан», <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2000021869>.

10. Приказ и.о. Министра здравоохранения Республики Казахстан от 30 октября 2020 года № ҚР

ДСМ-170/2020 «Об утверждении тарифов на медицинские услуги, предоставляемые в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи и в системе обязательного социального медицинского страхования», <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2000021550>.

#### Литература:

1. Wennig R., Moeller M.R., Haguenoer J.M., Marocchi A., Zoppi F., Smith B.L., de la Torre R., Carstensen C.A.,

Goerlach-Graw A., Schaeffler J., Leinberger R. Development and evaluation of immunochromatographic rapid tests for screening of cannabinoids, cocaine, and opiates in urine. *J Anal Toxicol.* 1998 Mar-Apr. 22(2):148-55.

2. Qriouet Z., Qmichou Z., Bouchoutrouch N., Mahi H., Cherrah Y., Sefrioui H. Analytical Methods Used for the Detection and Quantification of Benzodiazepines. *Journal of analytical methods in chemistry*, 2019, 2035492. <https://doi.org/10.1155/2019/2035492>. (accessed 13.12.2023)

#### Информация об авторах:

**Алтынбеков Сагат Абылкаирович** – профессор, д.м.н. кафедры Психиатрии и Наркологии НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, Республика Казахстан. <https://orcid.org/0000-0002-4860-9566>, Почтовый адрес: 050012 Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Толе би, дом 94. E-mail: e-mail:altynbekov.sagat@mail.ru Телефон: +7 (727) 338–70–90;

**Алтынбекова Гульнара Ивановна** – профессор, д.м.н. Кафедра Психиатрии и Наркологии НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», г. Алматы, Республика Казахстан. <https://orcid.org/0000-0002-6642-4602>, Почтовый адрес: 000005 Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Торекулова Д.71, Уг. Пр. Сейфуллина. E-mail: profi.21@mail.ru Телефон: +7 (727) 250–83–75;

**Садвакасова Гульмира Амиргалиевна** – к.м.н., руководитель Информационно-аналитического мониторингового центра РГП на ПХВ "Республиканский научно-практический центр психического здоровья" МЗ РК, г. Павлодар, Республика Казахстан. <https://orcid.org/0000-0002-4106-5607>, Почтовый адрес: 140001 Республика Казахстан г.Павлодар, пр. Н.Назарбаева, дом 200. E-mail: g.sadvakasova@mentalcenter.kz Телефон: +7 7015317129

#### Автор-корреспондент:

**Садвакасова Гульмира Амиргалиевна** – к.м.н., руководитель Информационно-аналитического мониторингового центра РГП на ПХВ "Республиканский научно-практический центр психического здоровья" МЗ РК, г. Павлодар, Республика Казахстан

**Почтовый адрес:** 140001 Республика Казахстан г. Павлодар, пр. Н. Назарбаева, д. 200.

**E-mail:** g.sadvakasova@mentalcenter.kz

**Телефон:** +7 701 531 71 29



Received: 24 February 2023 / Accepted: 03 June 2024 / Published online: 30 June 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.3.016

UDC 616.248-06:616-008

## PATHOPHYSIOLOGICAL AND CLINICAL CORRELATIONS BETWEEN BRONCHIAL ASTHMA AND METABOLIC SYNDROME: A REVIEW

**Saule Yu. Maimysheva**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8010-1519>

**Lyudmila K. Karazhanova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6664-3293>

**Andrey Yu. Orekhov**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7201-1399>

**Assel A. Chinybaeva**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2018-6186>

**Bolat A. Ashirov**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0242-9700>

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

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

<sup>3</sup> JSC «South Kazakhstan Medical Academy», Shymkent, Republic of Kazakhstan.

### Abstract

**Introduction:** Bronchial asthma (BA) and obesity represent significant challenges in contemporary medicine, with escalating prevalence in developed nations. This review aims to systematically analyze the pathophysiological and clinical interplay between bronchial asthma and metabolic syndrome, emphasizing their role in severe asthma development.

**Search strategy:** A thorough literature search was conducted up to May 10, 2024, using PubMed, Web of Science, and the Cochrane Central Register of Controlled Trials. The search spanned the past decade and employed predefined keywords based on Medical Subject Headings (MeSH). *Inclusion criteria* encompassed studies meeting evidence-based medicine standards and fundamental experimental research, published in English or Russian. *Exclusion criteria* included clinical case descriptions, non-evidence-based publications, and abstracts.

**Results:** This review synthesizes current insights into the mechanisms underlying the association between bronchial asthma and metabolic syndrome. A conventional perspective links asthma and the syndrome through mechanical effects of abdominal adipose tissue, impacting respiratory tract resistance and volumes. Furthermore, emphasis is placed on metabolic dysregulation's role in altering proinflammatory cytokine levels and adipose tissue hormone profiles. The review also introduces the concept of a metabolic phenotype in asthma, characterizing it as an independent variant within the spectrum of "bronchial asthma – metabolic syndrome - obesity." Pathogenetic relationships involving insulin resistance, hyperinsulinemia's epithelial effects on the respiratory tract, chronic inflammation, and respiratory hyperreactivity are highlighted.

**Conclusions:** The findings support a clinical and pathophysiological framework distinguishing a distinct "metabolic phenotype" in asthma patients. This phenotype underscores the interconnected pathogenesis involving insulin resistance, chronic inflammation, and heightened respiratory tract reactivity. Such insights contribute to advancing targeted therapeutic approaches for this subset of patients.

**Keywords:** *metabolic syndrome, asthma, bronchospasm, obesity, insulin resistance.*

### Резюме

## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВЗАИМОСВЯЗИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

**Сауле Ю. Маймышева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8010-1519>

**Людмила К. Каражанова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6664-3293>

**Андрей Ю. Орехов**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7201-1399>

**Асель А. Чиныбаева**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2018-6186>

**Болат А. Аширов**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0242-9700>

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

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

<sup>3</sup> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия», г. Шымкент, Республика Казахстан.

**Введение.** Согласно имеющимся в настоящее время данным, бронхиальная астма (БА) и ожирение представляют собой одну из актуальнейших проблем современной медицины, значение которой приобретает

мировой характер. Эпидемиологические данные позволяют констатировать значительный рост этих заболеваний в развитых странах, что диктует необходимость тщательного анализа и всестороннего изучения.

**Целью данного обзора** являлась систематизация данных о патофизиологической и клинической взаимосвязи бронхиальной астмы и метаболического синдрома, а также роли его компонентов в формировании тяжелого течения бронхиальной астмы.

**Стратегия поиска:** Поиск актуальной литературы проводился в базах данных PubMed, Web of Science и Кокрановском центральном регистре контролируемых испытаний до 10 мая 2024 г. Глубина поиска составила 10 лет. В ходе анализа использовались предварительно сформулированные ключевые слова на основе терминов медицинских предметных рубрик (MeSH). *Критерии включения:* результаты исследований, выполненных с учетом всех требований доказательной медицины; данные фундаментальных экспериментальных исследований. Поиск ограничивался работами, опубликованными на английском и русском языках. *Критерии исключения:* описание клинических случаев, публикации, не соответствующие требованиям доказательной медицины, а также тезисы.

**Результаты:** В представленном обзоре систематизированы современные взгляды на механизмы формирования фенотипа бронхиальной астмы, ассоциированного с метаболическим синдромом. В классическом и наиболее упрощенном варианте связь астмы и синдрома основывается на механических эффектах жировой ткани брюшной полости на сопротивление дыхательных путей с изменением соответствующих дыхательных объемов. Представлена попытка актуализировать роль метаболического дисбаланса в уровнях провоспалительных факторов, в первую очередь цитокинов, а также гормонов жировой ткани. Кроме того, сформулирована концепция связи метаболического синдрома и бронхиальной астмы, отражающая влияние данного синдрома на варианты клинического течения заболевания.

**Выводы:** Представленные данные позволяют сформулировать клинко-патофизиологический подход к обоснованию выделения специфического «метаболического фенотипа» пациентов с БА, представляющего самостоятельный вариант синдемии - «бронхиальная астма – метаболический синдром - ожирение». Основой такого подхода является показанный факт патогенетических связей, а именно развитие инсулинорезистентности с прямым повреждающим эффектом гиперинсулинемии на эпителий респираторного тракта, формирование хронического малоинтенсивного воспаления, типичного для двух заболеваний, а также развитие на этом фоне гиперреактивности дыхательных путей.

*Ключевые слова:* метаболический синдром, астма, бронхоспазм, ожирение, инсулинорезистентность.

Түйіндеме

## **БРОНХ ДЕМІКПЕСІ МЕН МЕТАБОЛИКАЛЫҚ СИНДРОМНЫҢ ӨЗАРА ПАТОГЕНЕТИКАЛЫҚ БАЙЛАНЫСЫНА ЖӘНЕ КЛИНИКАЛЫҚ КӨРІНІСТЕРІНЕ: ӘДЕБИЕТТІК ШОЛУ**

**Сауле Ю. Маймышева<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-8010-1519>

**Людмила К. Каражанова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-6664-3293>

**Андрей Ю. Орехов<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-7201-1399>

**Асель А. Чиныбаева<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-2018-6186>

**Болат А. Аширов<sup>3</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-0242-9700>

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

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

<sup>3</sup> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ, Шымкент қ., Қазақстан Республикасы.

**Кіріспе.** Заманауи мәліметтерге сәйкес, бронх демікпесі (БД) және семіздік қазіргі заманғы медицинаның өзекті мәселелерінің бірі болып табылады және оның маңыздылығы әлемдік сипатқа ие. Эпидемиологиялық деректер дамыған елдерде бұл аурулардың айтарлықтай өсуін анықтауға мүмкіндік береді, бұл өз кезегінде мұқият талдау мен жан-жақты зерттеу қажеттілігін тудырады.

**Бұл шолудың мақсаты** бронх демікпесі мен метаболикалық синдромның патофизиологиялық және клиникалық байланысын, сондай-ақ, оның құрлымдарының бронх демікпесінің ауыр ағымын қалыптастырудағы рөлі туралы деректерді жүйелеу болды.

**Іздеу стратегиясы:** маңызды әдебиеттерді ізденіс PubMed, Web of Science дерекқорларынан және Cochrane орталықтан бақыланатын сынақтар тізімінен 2024 жылдың 10 мамырына дейін жүргізілді. Талдау барысында медициналық пәндік мәліметтер (MeSH) терминдеріне негізделген алдын ала тұжырымдалған түйіндік сөздерді қолдану арқылы жүзеге асты. *Тізімге енгізу критерийлері:* дәлелді медицинаның барлық талаптарын ескере отырып орындалған зерттеулердің нәтижелері; іргелі эксперименттік зерттеулердің нәтижесі. Іздеу тек ағылшын және орыс тілдерінде жарияланған жұмыстармен шектелді. *Тізімге енгізілмеген критерийлері:* клиникалық жағдайлардың сипаттамасы, дәлелді медицина талаптарына сәйкес келмейтін мақалалар, сондай-ақ тезистер.

**Нәтижесі:** ұсынылған шолуда метаболикалық синдроммен байланысты БД фенотипін қалыптастыру механизмдері жайлы заманауи көзқарастар жүйеленген. Классикалық және жеңілдетілген нұсқада демікпе мен метаболикалық синдромның байланысы іштің майлы тінінің тыныс алу жолдарының кедергісіне механикалық

әсеріне негізделгенін, тиісті тыныс алу көлемінің өзгеруі айтылған. Қабынуға қарсы факторлардың, ең алдымен цитокиндердің, сондай-ақ май тінінің гормондарының деңгейіндегі метаболикалық теңгерімсіздіктің рөлін өзектендіру әрекеті ұсынылған. Сонымен қатар, метаболикалық синдром мен БД арасындағы байланыс жайлы тұжырымдалған, бұл синдромның аурудың клиникалық ағымына әсерін көрсетеді.

**Қорытынды:** ұсынылған деректер зерттеу келесі синдемияның тәуелсіз нұсқасы-"бронх демікпесі - метаболикалық синдром – семіздік" болып табылатын БД науқастарының ерекше "метаболикалық фенотипін" оқшаулауды негіздеуге клиникалық - патофизиологиялық тәсілді тұжырымдауға мүмкіндік береді. Бұл тәсілдің негізі патогенетикалық байланысты арының негізі болып табылады, атап айтқанда гиперинсулинемияның тыныс алу жолдарының эпителийіне тікелей зақымдайтыны, инсулинге төзімділіктің дамуы, екі ауруға тән созылмалы төмен қарқынды қабынудың пайда болуы, сондай-ақ осы жағдайда тыныс алу жолдарының гиперреактивтілігінің дамитыны анықталды.

**Түйінді сөздер:** метаболикалық синдром, демікпе, бронхоспазм, семіздік, инсулинге төзімділік.

#### **For citation / Для цитирования / Дәйексөз үшін:**

Maimysheva S.Yu., Karazhanova L.K., Orekhov A.Yu., Chinybaeva A.A., Ashirov B.A. Pathophysiological and Clinical Correlations between Bronchial Asthma and Metabolic Syndrome: A Review // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2024. Vol.26 (3), pp. 136-143. doi 10.34689/SH.2024.26.3.016

Маймышева С.Ю., Каражанова Л.К., Орехов А.Ю., Чиньбаева А.А., Аширов Б.А. Патогенетические и клинические аспекты взаимосвязи бронхиальной астмы и метаболического синдрома: обзор литературы // *Наука и Здравоохранение*. 2024. Т.26 (3). С. 136-143. doi 10.34689/SH.2024.26.3.016

Маймышева С.Ю., Каражанова Л.К., Орехов А.Ю., Чиньбаева А.А., Аширов Б.А. Бронх демікпесі мен метаболикалық синдромның өзара патогенетикалық байланысына және клиникалық көріністеріне: әдебиеттік шолу // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2024. Т.26 (3). Б. 136-143. doi 10.34689/SH.2024.26.3.016

#### **Introduction**

Currently, metabolic syndrome (MS) is defined as a composite of clinical components such as hyperglycemia and hypertriglyceridemia with abdominal obesity, arterial hypertension and low cholesterol high density lipoprotein [3, 16]. These conditions are known to increase the risk of cardiovascular disease, type 2 diabetes and stroke [29]. However, unlike the already known syntropy asthma and obesity, the outcome of the metabolic syndrome on the reduced respiratory function is not well understood.

The association between metabolic syndrome and lung disease has been studied in several clinical studies. Leone and colleagues first verified the relationship between lung diseases and MS [18]. At present time, we have a numeral of different studies significant relationship bronchial asthma and metabolic syndrome. Epidemiological study in United States between 1990 and 2000 demonstrated that more than 250,000 new asthma cases were related to metabolic syndrome [8]. The prevalence of bronchial asthma in the group of 2559 patients with obesity and BMI > 60, the prevalence of asthma was 32.7% [4]. The cross-sectional HUNT study in a group of 10,038 Korean patients aged 40 to 69 years demonstrated that patients with metabolic syndrome were more likely to describe symptoms of bronchial asthma (wheezing and shortness of breath) than patients without components of the metabolic syndrome [9].

According to the results of another work, among patients suffering from metabolic syndrome more than 69, 3% have severe asthma [33].

In addition, the most aggressive component of the MS, in particular diabetes mellitus, also studied in the large Kaiser Permanente health care program and this analysis has helped to determine the risk of developing asthma among people with diabetes [11]. In adults participants (≥18 years of age) without diabetes, the incidence of asthma was 0.16 per 1000 people, and in patients with diabetes, the

corresponding parameter was 0.41, which shows a higher risk of asthma [17].

Therefore, the epidemiological evidence suggests a potential association between metabolic syndrome and the development of reversible bronchial obstruction. However, it remains uncertain whether chronic low-intensity inflammation, a hallmark of metabolic syndrome, directly contributes to the susceptibility to severe bronchial asthma. Consequently, **the study aimed** to organize data concerning the pathophysiological and clinical connections between bronchial asthma and metabolic syndrome, alongside exploring the impact of its components on the development of severe bronchial asthma.

**Search Strategy:** During the preparation of this review, a systematic search was conducted in PubMed, Web of Science, and the Cochrane Central Register of Controlled Trials up to May 10, 2024, covering a period of 10 years. Publications exceeding this timeframe were separately included due to their significant relevance to the study's focus. The search utilized predefined keywords based on Medical Subject Headings (MeSH), including metabolic syndrome, asthma, bronchospasm, and obesity.

**Inclusion criteria** encompassed studies meeting the standards of evidence-based medicine and fundamental experimental research, published in English or Russian. **Exclusion criteria** comprised clinical case descriptions, publications not meeting evidence-based medicine criteria, and abstracts. A total of 37 relevant sources were identified through this search strategy (Figure 1).

#### **Results and discussions**

Contemporary literature increasingly discusses the concept of "syndemia," which denotes the synergistic impact of two or more diseases resulting in greater adverse effects than each disease individually [9].

Traditionally applied in cardiometabolic contexts such as "arterial hypertension - metabolic syndrome - obesity" [1]

this concept is relevant to understanding the interplay between asthma (AD) and obesity/metabolic syndrome. The interaction between these conditions exacerbates

symptoms and disease severity, necessitating an integrated treatment approach that addresses their mutual influence and associated risk factors.

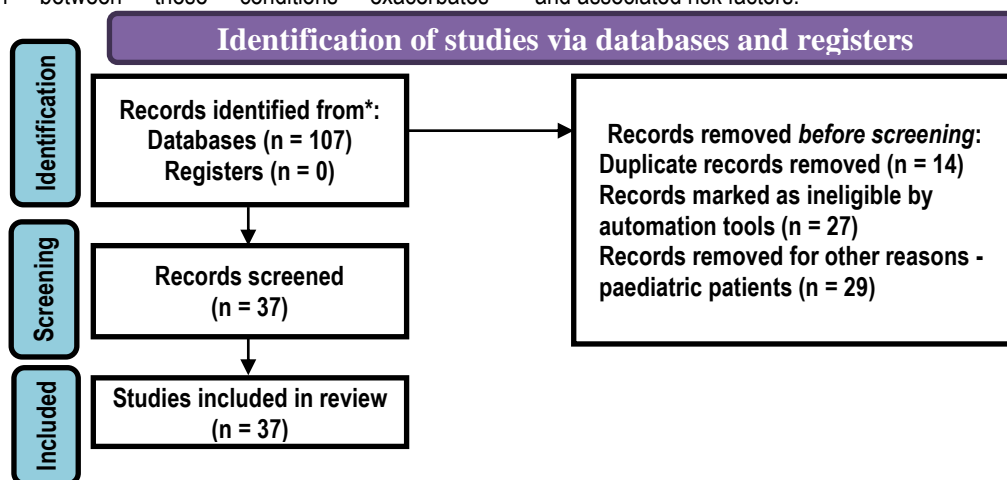


Figure 1 illustrates the overall search approach, adhering to the PRISMA algorithm.

**The mechanical effects of adipose tissue on the lungs**

The simplest theory of the association of asthma and MS is focused on the mechanical effects of abdominal fat on the resistance and compliance of the respiratory system. Obesity reduces the total lung capacity (TLC), in particular by reducing the residual volume (RV) and, consequently, the functional residual capacity (FRC) [32]. The consequence of this is shallow breathing. In addition, the increased volume of soft tissues compresses the chest, which leads to a decrease in the diameter of the peripheral airways, and this leads to a change in the structure and function of the smooth muscles of the bronchi and, as a result, to hyperreactivity [17, 27].

Among the clinical elements of the metabolic syndrome, abdominal obesity has the strongest association with impaired lung function. Estimated mechanisms for the increased risk of obesity-related asthma include changes in the extensibility of the smooth muscles of the airways, due to the presence of shallow breathing associated with obesity, sleep disturbance, genetic polymorphism, and the effects of systemic adipokines and oxidative stress on both pulmonary and extrapulmonary inflammation [33].

Brumpton et al determined that only two components of the metabolic syndrome have an association with the frequency of asthma: a large waist circumference and hyperglycemia/diabetes mellitus [33]. In the CARDIA study, abdominal obesity, high blood pressure, and hyperglycemia were associated with the incidence of asthma [17]. The mechanisms underlying the potential link between asthma and MS are yet to be understood.

**Systemic inflammation**

In MS, accumulation of visceral fat and insulin resistance are associated with an increased expression of mediators that activate inflammatory mechanisms both locally and systemically. This includes recruitment of inflammatory cells by chemokines, such as monocytic chemoattractant protein-1 (MCP-1), as well as direct synthesis of predominantly pro-inflammatory cytokines and chemokines, such as interleukin 6 (IL-6), interleukin 1β (IL-1β), tumor necrosis factor-α (TNF-α), C-reactive protein

(CRP), transforming growth factor β1 (TGF-β1) and leptin. The developing variation between Th1 and Th2 inflammation is to be one of the mechanisms by which obesity can increase the risk of asthma and change phenotype [27].

**Interleukins and TNF-α**

Obesity maintain persistent low-intensity inflammation through overproduction of cytokines (IL-6 and IL-1β). IL-6 has been demonstrated to play an important role in the pathogenesis of asthma by activating neutrophils and stimulating the differentiation of Th2 helper cells into Th17 (in the presence of TGF-β) or by contributing to the production of IL-13 by T-helpers [13]. Th17 cells characterized by high level of resistant to steroids (unlike, for example, Th2 cells) and have a dominant role in severe asthma [17]. It has been shown that increased levels of Th17 and IL-17 are determined in the peripheral blood of patients with obese type 2 diabetes. In addition, the level of Th2/Th17 cells and IL-17 in patients with metabolic syndrome positively correlates with bronchial hyperresponsiveness and eosinophils and negatively correlates with FEV1 [14]. This data show that Th2/Th17 cell activity is associated with severe asthma [13-15].

Increased levels of IL-6, CRP, and soluble CD163 (a macrophage activation marker) have been connected with impaired lung function (especially in severe asthma) and non-specific airway inflammation. Experimental studies have shown that TNF-α increases the survival of eosinophils, which is important in the pathogenesis of bronchial asthma, which is accompanied by hypereosinophilia [15].

IL-1 and IL-17 have been shown to cause airway hyperreactivity in response to a high fat diet, the process mediated by Node-like receptor protein 3 (NLRP3). Activated NLRP3 contribute to the production of IL-1β which stimulates IL-17A-producing type 3 lymphoid cells (ILC3s) in the lungs [4]. Patients with severe asthma had a high number of IL-17-positive ILC3-like cells in the bronchoalveolar lavage fluid (BALf) as compared to healthy controls or patients with mild asthma [7]. NLRP3 can also be activated by a wide range of mediators, in particular,

high levels of extracellular glucose, amyloid- $\beta$ , oxidized LDL and extracellular acidosis, all observed in MS [7, 12].

However, the role of systemic inflammation in airway damage asthma associated with obesity is currently controversial. Most studies have not confirmed this relationship. Prospective studies have shown increased levels of interleukins (IL-1 $\beta$ , IL-5, IL-6 and IL-8) in the sputum of asthmatics, however, no significant differences between obese and lean asthmatics were found [26]. However, it should be noted that changes in sputum reflect only local changes; the data obtained cannot characterise the degree of activity of systemic inflammation, especially low-intensity inflammation, which is a key characteristic of obesity.

Thus, conclusions regarding whether the activity of systemic inflammation in asthma are different from those of asthma in obesity should be left open until further evidence is obtained [12].

#### **Leptin**

Adipose tissue is now known to be metabolically active and is involved in the regulation of homeostasis and the pathogenesis of diseases associated with obesity. Obesity is associated with elevated levels of leptin and resistin (pro-inflammatory hormones), as they are directly secreted by adipose tissue [20].

Leptin and its receptors are present in the membrane of bronchial epithelial cells, and elevated leptin levels can modulate the immune response in the airways by inducing a persistent inflammatory response or biasing the cell response according to the Th1 phenotype [6]. In particular, leptin induces an increase in the expression of pro-inflammatory cytokines, such as TNF- $\alpha$ , IL-6, and IL-12, which leads to the development of systemic inflammation and activation of the inflammasome-dependent pathway, as described above [34].

At the same time, clinical and experimental studies demonstrate that leptin acts by increasing bronchial hyperresponsiveness through its own receptors in the bronchial wall [38]. It has been determined that obese patients with asthma, airway reactivity significantly correlates with leptin's level ( $\rho = 0.8$ ,  $P < 0.001$ ) [4, 5].

#### **Adiponectin**

Adiponectin is an adipokine with insulin-sensitizing and anti-inflammatory effects. A low level of adiponectin is determined both in asthma and in metabolic syndrome.

It has also been shown that epithelial cells of the respiratory tract express adiponectin. Clinical studies have demonstrated conflicting results regarding the effect of adiponectin levels on respiratory function, including CARDIA study in which it was found that after BMI control, adiponectin levels were positively associated with lung function. Pretreatment with adiponectin has been shown to reduce eotaxin-mediated chemotactic responses by binding to the adiponectin receptors AdipoR1 and AdipoR2, which are expressed in human eosinophils, thereby inhibiting the pathogenetic mechanism of AD [34].

#### **Fatty Acid Inflammation**

One of the important components of the metabolic syndrome is hyperlipidemia, which contributes potential communication mechanism for the metabolic syndrome and decreased lung function due to low-intensity inflammation caused by fatty acid. The level of fatty acids is regulated by insulin uptake and release of triglycerides and free fatty

acids (FFAs) by adipocytes. However, in patients with metabolic syndrome, adipose tissue cannot effectively regulate fat deposition, and excess amounts of triglycerides and FFA remain in the bloodstream. FFA can activate the mechanisms of innate immunity, which is the cause of the appearance of a lipotoxic state. Such mechanisms include activation of pattern recognition receptors (PPR), intracellular signaling pathways, and stress induction of the endoplasmic reticulum [37].

Various studies have shown a relationship between hyperlipidemia and a worsening prognosis of diseases of the respiratory system. In particular, a link has been demonstrated between elevated triglyceride levels and airway hyperreactivity, and symptoms of obstruction in adults. In addition, in patients with asthma, the level of sputum neutrophils positively correlated with levels of plasma fatty acids, which is compatible with the hypothesis that excess FFA stimulate innate immune responses of the respiratory tract. Only one study directly examined the effect of fatty acids on innate immune responses in the respiratory tract in asthma. As a result, it was shown that food consumption exclusively saturated with fats led to an increase in circulating FFA levels for 4 hours, which was associated with an increase in the level of neutrophils in the airways and the expression of Toll-like receptor 4 mRNA in sputum cells. These results demonstrate the probable role of hyperlipidemia in inducing airway inflammation through different mechanisms [5].

#### **Mitochondrial Dysfunction**

It was found that key inflammatory cytokines associated with asthma and MS, such as interleukin-4 (IL-4) and IL-13, induce mitochondrial dysfunction by regulating the oxidized metabolite of linoleic acid 13-S-HODE [21-22, 28].

Recent observations, in many respects, are focused on mitochondrial dysfunction, which is considered as the main pathophysiological mechanism of the relationship between metabolic syndrome and asthma. Defective mitochondrial biogenesis in adipose tissue has already been demonstrated by studies in metabolic syndrome [34]. Mitochondrial dysfunction, especially in the main tissues sensitive to insulin, such as the liver and muscles, potentiates hyperinsulinemia and fatty degeneration, which increases the risk of asthma in a number of ways described above [2].

At present time, there is limited data on the cause of the development of mitochondrial dysfunction in asthma, however, experimental studies indicate a persistent association between mitochondrial damage resulting from the development of MS and bronchial asthma.

#### **Insulin resistance and hyperinsulinemia**

Diabetes and insulin resistance have been shown to be linked to decreased lung function, and some studies have also found a relationship between insulin resistance and lung function among non-diabetics even after controlling for BMI.

However, hyperinsulinemia triggers pathological changes in metabolism which indirectly affect the lungs. Published data show that insulin mediates hypersensitivity of the respiratory tract by expressing laminin via phosphoinositide 3-kinase and Rho kinase dependent pathways [5, 36]. The connection between insulin and muscarinic receptors of bronchial tract might also be

important. Clinical studies demonstrate that hyperinsulinemia (as a result of obesity or MS) led to vagus-mediated bronchoconstriction and the loss of the inhibitory effect of type 2 muscarinic receptors on parasympathetic endings [32, 33].

Result of the study using inhaled human insulin demonstrate that those receiving this drug are more likely to show respiratory symptoms, like coughing and shortness of breath, as well as a decrease in FEV1 and diffuse capacity for carbon monoxide [17]. This intermediate result confirms the hypothesis that insulin can have a direct effect on the human respiratory tract through ciliated epithelial cells or inhibition of muscarinic receptors [25, 30].

US National Health and Nutrition Survey data provide additional evidence on the link between insulin sensitivity and lung function [10]. Regardless of asthma diagnosis, insulin sensitivity was directly proportional to the FEV1 and VC values. In contrast, the presence of insulin resistance negatively correlated with parameters of lung function. Metabolic syndrome was associated with a more significant decrease in FEV1 / VC in patients with asthma (12.6%) and

without asthma (2.3%). Thus, even in healthy controls, abnormalities in glucose metabolism can lead to impaired lung function [31].

In another national review, individuals with elevated levels of glycated hemoglobin (HbA1c > 5.7) showed a decrease in FEV1 twice as likely as individuals with normal HbA1 levels [26].

Insulin also stimulates the proliferation and differentiation of fibroblasts, resulting in the accumulation of collagen and remodeling of the airways. In experimental studies, hyperglycemia increases the sensitivity of smooth muscle cells in the bronchial tract to contractile agents and intracellular calcium excretion [36]. On the other hand, mechanisms explaining lung dysfunction in patients with diabetes are microangiopathy of the alveolar capillaries and pulmonary arterioles and autonomic neuropathy [17, 35].

Therefore, the data presented enable the construction of a conceptual framework for clinically and pathophysiologically justifying the "metabolic phenotype" of bronchial asthma (Figure 2).

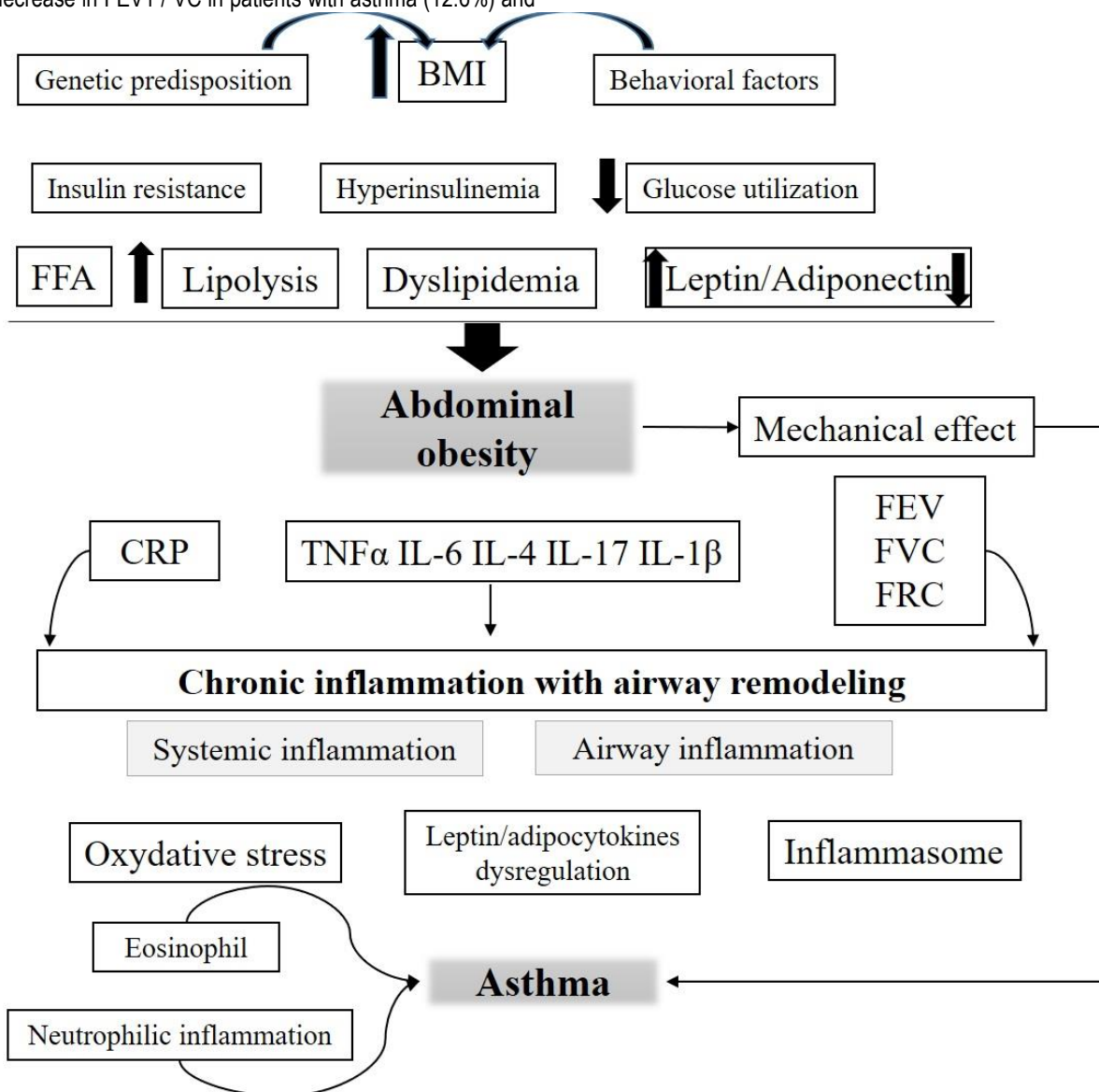


Figure 2. The "Metabolic phenotype" of bronchial asthma, emphasizing the interrelationship between asthma and metabolic syndrome (revised, Listyoko A. 2024). [19].

Clinical features observed in patients with asthma and obesity include frequent and severe exacerbations, respiratory tract inflammation, reduced lung function, heightened respiratory tract hyperreactivity, with more pronounced manifestations observed in females.

#### Conclusion

The problem of MS-associated AD remains relevant today due to the high prevalence of these comorbid conditions. The primary clinical and pathogenetic connections between the two conditions can be summarized as follows:

1. Insulin resistance leads to the loss of the inhibitory effect of parasympathetic fibers on smooth muscle cells of the respiratory tract and hypersensitivity, while hyperinsulinemia directly induces laminin expression through phosphoinositide-3-kinase and Rho-kinase dependent pathways, which together lead to a decrease in FEV1 and triggering the development mechanism BA.

2. The consequence of obesity is a change in the hormonal profile due to the independent production of adipokines by adipose tissue. Leptin is a pro-inflammatory cytokine and induces an immune response, induces an increase in the expression of pro-inflammatory cytokines, such as TNF- $\alpha$ , IL-6 and IL-12. In addition, it acts on its own receptors in the wall of the respiratory tract, which leads to bronchoconstriction and hyperreactivity with the further development of AD.

3. The most important mechanism for the association of MS and AD is a systemic inflammatory response that is carried out by cytokines (TNF $\alpha$ , IL-6, IL-4, IL-17, IL-1 $\beta$ , etc.) that induce the differentiation of Th2 cells into Th2 / Th17 cells. Obesity and insulin resistance stimulate systemic inflammation, and cytokines of systemic inflammation lead to airway hyperresponsiveness, neutrophilic infiltration, and bronchospasm.

Further studies are required to elucidate the link between metabolic syndrome and asthma development and severity. Further studies are required to elucidate the link between metabolic syndrome and asthma development and severity.

#### Contribution of the authors:

Maimysheva S.Yu. - literature review, data collection, data analysis.

Orekhov A.Yu. - development of research design and methodology, data analysis.

Karazhanova L.K. – scientific editing.

Chinybaeva A.A. - data collection, editing of the article.

Ashirov B.A. - data collection, article editing.

**Conflict of interest:** none.

**Financing:** not carried out.

**Information about the publication:** This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers.

#### References:

1. Aditi Shelke, Saurabh Shelke, Sourya Acharya, Samarth Shukla. Synergistic Epidemic or Syndemic: An Emerging Pattern of Human Diseases. *Cureus*. 2023. № 15 (11): e48286. doi: 10.7759/cureus.48286

2. Agrawal A. et al. Mechanistic understanding of the effect of obesity on asthma and allergy. *Journal of allergy*. 2013. T. 2013. C.101-124.

3. Alemany M. The Metabolic Syndrome, a Human Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024. №25. 2251. <https://doi.org/10.3390/ijms25042251>

4. Baines K.J. et al. Impaired lung function is associated with systemic inflammation and macrophage activation. *European Respiratory Journal*. 2015. T. 45. №.2. C. 557-559.

5. Baffi C. W. et al. Metabolic syndrome and the lung. *Chest*. 2016. T. 149. №. 6. C. 1525-1534.

6. Bantulà M., Roca-Ferrer J., Arismendi E., Picado C. Asthma and Obesity: Two Diseases on the Rise and Bridged by Inflammation. *J. Clin. Med*. 2021, 10, 169. <https://doi.org/10.3390/jcm10020169>

7. Bariaa A. Khalil, Narjes Saheb Sharif-Askari, Rabih Halwani. Role of inflammasome in severe, steroid-resistant asthma // *Current Research in Immunology*. 2023. №4. P. 100061. doi.org/10.1016/j.crimmu.2023.100061

8. Bhatt N.A., Lazarus A. Obesity-related asthma in adults. *Postgraduate medicine*. 2016. T. 128. №. 6. C. 563-566.

9. Brumpton B.M. et al. Metabolic syndrome and incidence of asthma in adults: the HUNT study. *European Respiratory Journal*. 2013. T. 42. №. 6. C. 1495-1502

10. Forno E. et al. Insulin resistance, metabolic syndrome, and lung function in US adolescents with and without asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015. T. 136. №. 2. C. 304-311.

11. Haixia Wang, Chenxiao Bai, Mo Yi, Yuanmin Jia, Yizhang Li, Di Jiang, Ou Chen. Metabolic Syndrome and Incident Asthma in Chinese Adults: An Open Cohort Study // *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. 2020. №:13. P. 3411-3420. doi: 10.2147/DMSO.S274159.

12. Haneklaus M., O'Neill L. NLRP3 at the interface of metabolism and inflammation. *Immunological reviews*. 2015. T. 265. №. 1. C. 53-62.

13. Hunter C.A., Jones S.A. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nature immunology*. 2015. T.16. №.5. C. 448.

14. James W. Pinkerton, Richard Y. Kim, Alexandra C. Brown, Brittany E. Rae, Chantal Donovan, Gemma R. Mayall et al. Relationship between type 2 cytokine and inflammasome responses in obesity-associated asthma // *American Academy of Allergy, Asthma & Immunology*. 2021. № 149 (4). P.1270-1280 <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.10.003>

15. Jay C. Horvat, Richard Y. Kim, Natasha Weaver, Christopher Augood, Alexandra C. Brown, Chantal Donovan et al. Characterization and inhibition of inflammasome responses in severe and non-severe asthma // *Respiratory Research*. 2023. №24. P. 303 <https://doi.org/10.1186/s12931-023-02603-2>

16. Eva Kassi, Panagiota Pervanidou, Gregory Kaltsas, George Chrousos. Metabolic syndrome: definitions and controversies // *BMC Med*. 2011. №:9. eP. 48. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-9-48>.

17. Kankaanranta H. et al. Emerging comorbidities in adult asthma: risks, clinical associations, and mechanisms. *Mediators of Inflammation*. 2016. T. 2016. P e3690628

18. Leone N. et al. Lung function impairment and metabolic syndrome: the critical role of abdominal obesity.

American journal of respiratory and critical care medicine. 2009. T. 179. №. 6. C. 509-516.

19. *Listyoko A.S., Okazaki R., Harada T., Inui G., Yamasaki A.* Impact of obesity on airway remodeling in asthma: pathophysiological insights and clinical implications. *Front. Allergy* 2024. 5:1365801. doi: 10.3389/falgy.2024.1365801

20. *Lugogo N.L., Bappanad D., Kraft M.* Obesity, metabolic dysregulation and oxidative stress in asthma. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*. 2011. T. 1810. №. 11. C. 1120-1126.

21. *Mabalirajan U. et al.* 12/15-lipoxygenase expressed in non-epithelial cells causes airway epithelial injury in asthma. *Scientific reports*. 2013. T. 3. C. 1540.

22. *Mabalirajan U. et al.* Linoleic acid metabolite drives severe asthma by causing airway epithelial injury. *Scientific reports*. 2013. T. 3. C. 1349.

23. *Marella Marassi, Gian Paolo Fadini.* The cardio-renal-metabolic connection: a review of the evidence. *Cardiovascular Diabetology*. 2023. №22. P. 195 <https://doi.org/10.1186/s12933-023-01937-x>

24. *Nie Z., Jacoby D. B., Fryer A. D.* Hyperinsulinemia potentiates airway responsiveness to parasympathetic nerve stimulation in obese rats. *American journal of respiratory cell and molecular biology*. 2014. T.51. №. 2. C. 251-261.

25. *Nie Z., Jacoby D.B., Fryer A.D.* Hyperinsulinemia potentiates airway responsiveness to parasympathetic nerve stimulation in obese rats. *Amj. Respir Cell Mol Biol*. 2014 51(2): 251-261

26. *Oh I. H. et al.* The association of normal range glycosylated hemoglobin with restrictive lung pattern in the general population. *PloS one*. 2015. T.10. №.2. C. e0117725.

27. *Perez M.K., Piedimonte G.* Metabolic asthma: is there a link between obesity, diabetes, and asthma? *Immunology and Allergy Clinics*. 2014. T.34. №.4. C. 777-784.

28. *Peter W.F. Wilson, Ralph B. D'Agostino, Helen Parise, Lisa Sullivan, James B. Meigs* Metabolic Syndrome as a Precursor of Cardiovascular Disease and Type 2

Diabetes Mellitus // *Circulation* November 15, 2005 Vol 112, Issue 20

29. *Rehman R. et al.* TRPV1 inhibition attenuates IL-13 mediated asthma features in mice by reducing airway epithelial injury. *International immunopharmacology*. 2013. T.15. №.3. C. 597-605.

30. *Rosenstock J., Cefalu W.T., Hollander P.A., et al.* Safety and efficacy of inhaled human insulin (exubera) during discontinuation and readministration of therapy in adults with type 2 diabetes: a 3-year randomized controlled trial. *Diabetes Technol Ther*. 2009. 11(11):697-705.

31. *Škrjat S., Harlander M., Janić M.* Obesity and Insulin Resistance in Asthma Pathogenesis and Clinical Outcomes. *Biomedicine* 2024, 12, 173. <https://doi.org/10.3390/biomedicine12010173>

32. *Savin I.A., Zenkova M.A., Sen'kova A.V.* Bronchial Asthma, Airway Remodeling and Lung Fibrosis as Successive Steps of One Process. *Int. J. Mol. Sci*. 2023, 24, 16042. <https://doi.org/10.3390/jms242216042>

33. *Schatz M. et al.* Phenotypes determined by cluster analysis in severe or difficult-to-treat asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014. T. 133. №. 6. C. 1549-1556.

34. *Serafino-Agrusa L., Spatafora M., Scichilone N.* Asthma and metabolic syndrome: current knowledge and future perspectives. *World Journal of Clinical Cases: WJCC*. 2015. T. 3. №. 3. C. 285.

35. *Shailesh H., Janahi I.A.* Role of Obesity in Inflammation and Remodeling of Asthmatic Airway. *Life* 2022, 12, 948. <https://doi.org/10.3390/life12070948>

36. *Singh S. et al.* Insulin and the lung: connecting asthma and metabolic syndrome. *Journal of allergy*. 2013. T. 2013. C.215-225.

37. *Yurenko AV, Antonyuk MV, Mineeva EE, Novgorodtseva TP, Khodosova KK.* Features of cytokine and adipokine regulation in asthma associated with obesity. *Russian Open Medical Journal* 2019; № 8: P. e0203

38. *Vernooy J.H.J. et al.* Leptin as regulator of pulmonary immune responses: involvement in respiratory diseases. *Pulmonary pharmacology & therapeutics*. 2013. T. 26. №. 4. C. 464-472.

#### Information about the authors:

**Saule Yu. Maimysheva** - Assistant Professor, Department of Therapy, Semey Medical University, Kazakhstan, +77753944946, [maimysheva@mail.ru](mailto:maimysheva@mail.ru)

**Lyudmila K. Karazhanova** - Professor, Department of Therapy, Semey Medical University, Kazakhstan, +77013559976, [kar\\_lyudmila@bk.ru](mailto:kar_lyudmila@bk.ru), <https://orcid.org/0000-0001-6664-3293>.

**Andrey Yu. Orekhov** - PhD, Assistant Professor, Department of Therapy, Semey Medical University, Kazakhstan, +77774141476, [orekhov-andrei@list.ru](mailto:orekhov-andrei@list.ru). <https://orcid.org/0000-0001-7201-1399>

**Assel A. Chinybaeva** - PhD, Assistant Professor, Department of Cardiology, Astana Medical University", Kazakhstan, +77788888793, [Chena@bk.ru](mailto:Chena@bk.ru), <https://orcid.org/0000-0002-2018-6186>

**Bolat A. Ashirov** - Associate Professor, Department of Therapy and cardiology, South Kazakhstan Medical Academy, Kazakhstan, [bolat.baja@mail.ru](mailto:bolat.baja@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0003-0242-9700>

#### Corresponding author:

**Andrey Yu. Orekhov**, PhD, Assistant Professor, Department of Therapy, Semey Medical University, Kazakhstan;

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

**Email:** [orekhov-andrei@list.ru](mailto:orekhov-andrei@list.ru)

**Phone:** +77774141476



Received: 02 February 2024 / Accepted: 16 June 2024 / Published online: 30 June 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.3.017

UDC 617.7-072.1-7

## EXPLORING CLINICAL, PATHOGENETIC, AND DIAGNOSTIC DIMENSIONS OF NASOLACRIMAL DRAINAGE SYSTEM PATHOLOGIES

**Zhibek S. Dautbayeva**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0619-3598>

**Zhanar S. Abdrakhmanova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1890-0862>

**Raushan I. Rakhimzhanova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3490-6324>

**Zeynet U. Akhmedyanova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3065-8973>

**Akerke Makenkyzy**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0009-7806-1181>

**Natalya F. Takeeva**<sup>1</sup>,

**Kulbaram M. Saitova**<sup>1</sup>,

**Assiya A. Kussainova**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5738-0804>

**Laura T. Kassym**<sup>1\*</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4448-6455>

<sup>1</sup> NJSC "Astana Medical University", Astana, Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup> NJSC "Semey Medical University", Semey, Republic of Kazakhstan.

### Abstract

**Introduction.** Epiphora is the leading symptom of pathology of the nasolacrimal drainage system (NLDS). Chronic epiphora is associated with a significant reduction in patients' quality of life. There is no single ideal imaging modality for assessing nasolacrimal drainage system, and most existing imaging modalities are complementary.

The aim of this review is the investigation of the role of visual diagnostic methods in the management of patients with NLDS pathology.

**Search strategy.** The search for sources was conducted in the following databases: PubMed, Google Scholar, Embase, CyberLeninka, and eLibrary. The review encompassed primary studies (descriptive, analytical, clinical studies), secondary studies (systematic reviews and meta-analyses), clinical guidelines and recommendations, as well as expert opinions, in both Russian and English.

**Results and conclusion.** The epidemiological characteristics of nasolacrimal drainage system diseases are diverse and influenced by numerous factors such as age, gender, ethnicity, geographic location, and access to specialized medical care. Chronic epiphora, often a primary reason for ophthalmology consultations, significantly impairs quality of life. The spectrum of pathological conditions associated with epiphora is extensive and exhibits distinct features in both adult and pediatric ophthalmological practice. The variety of diagnostic methods in contemporary dacryology underscores the need for standardized approaches in selecting treatment modalities. Current literature lacks standardized diagnostic and treatment algorithms for evaluating the effectiveness of minimally invasive procedures for treating lacrimal duct obstruction, including the use of computed tomographic dacryocystography.

**Keywords:** epiphora, nasolacrimal drainage system, computed tomographic dacryocystography.

### Резюме

## КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПАТОЛОГИИ НОСОСЛЕЗНОЙ ДРЕНАЖНОЙ СИСТЕМЫ

**Жибек С. Даутбаева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0619-3598>

**Жанар С. Абдрахманова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1890-0862>

**Раушан И. Рахимжанова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3490-6324>

**Зейнет У. Ахмедиянова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3065-8973>

**Акерке Макенқызы**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0009-7806-1181>

**Наталья Ф. Такеева**<sup>1</sup>,

**Кульбарам М. Сaitова**<sup>1</sup>,

**Асия А. Кусаинова**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5738-0804>

**Лаура Т. Касым**<sup>1\*</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4448-6455>

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

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

**Введение.** Слезотечение является ведущим симптомом патологии носослезной дренажной системы (НСДС). Хроническое слезотечение ассоциируется со значительным снижением качества жизни пациентов. Не существует

единого идеального метода визуализации для оценки НСДС, и большинство существующих методов визуализации дополняют друг друга.

**Цель обзора** — изучение роли лучевых методов диагностики в менеджменте пациентов с патологией НСДС.

**Стратегия поиска.** Поиск источников проводился в следующих базах данных: Pubmed, Google Scholar, Embase, Cyberleninka, eLibrary. В обзор были включены первичные исследования (описательные, аналитические, клинические исследования), вторичные исследования (систематические обзоры и метаанализы), клинические руководства и рекомендации, а также экспертные мнения, на русском и английском языках.

**Результаты и заключение.** Эпидемиологические характеристики заболеваний носослезной дренажной системы (НСДС) разнообразны и зависят от множества факторов, включая возраст, пол, этническую принадлежность и географическое расположение, а также доступность специализированной медицинской помощи. Хроническое слезотечение, часто являющееся основной причиной обращения в офтальмологию, сопровождается значительным ухудшением качества жизни. Спектр патологических состояний, сопровождающихся слезотечением, широк и имеет свои особенности как во взрослой, так и в детской офтальмологической практике. Разнообразие методов диагностики в современной дакриологии свидетельствует о необходимости унифицированных подходов в выборе методов лечения. В современной литературе отсутствуют стандартизированные лечебно-диагностические алгоритмы для оценки эффективности минимально инвазивных процедур при лечении непроходимости слезоотводящих путей, включая применение компьютерно-томографической дакриоцистографии.

**Ключевые слова:** слезотечение, носослезная дренажная система, дакриоцистография, компьютерная томография.

Түйіндеме

## НАЗОЛАКРИМАЛЬДЫ ДРЕНАЖДЫҚ ЖҮЙЕНІҢ ПАТОЛОГИЯСЫНЫҢ КЛИНИКАЛЫҚ-ПАТОГЕНЕТИКАЛЫҚ ЖӘНЕ ДИАГНОСТИКАЛЫҚ АСПЕКТІЛЕРІ

**Жибек С. Даутбаева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0619-3598>

**Жанар С. Абдрахманова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1890-0862>

**Раушан И. Рахимжанова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3490-6324>

**Зейнет У. Ахмедиянова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3065-8973>

**Акерке Макенқызы**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0009-7806-1181>

**Наталья Ф. Такеева**<sup>1</sup>,

**Кульбарам М. Саитова**<sup>1</sup>,

**Асия А. Кусаинова**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5738-0804>

**Лаура Т. Касым**<sup>1\*</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4448-6455>

<sup>1</sup> КеАҚ «Астана Медицина Университеті», Астана қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup> КеАҚ «Семей Медицина Университеті», Семей қ., Қазақстан Республикасы.

**Кіріспе.** Жас ағу - назолакримальды дренаждық жүйесінің патологиясының жетекші симптомы. Созылмалы жас ағу пациенттердің өмір сүру сапасының айтарлықтай төмендеуімен байланысты. Назолакримальды дренаждық жүйесінің күйін бағалау үшін бірыңғай идеалды бейнелеу әдісі жоқ және бар бейнелеу әдістерінің көпшілігі бір-біріне қосымша болып табылады.

Осы шолудың **мақсаты** - назолакримальды дренаждық жүйесінің патологиясы бар науқастарды басқарудағы визуальды диагностика әдістерінің рөлін зерттеу

**Іздеу стратегиясы.** Дереккөздерді іздеу келесі мәліметтер қорларында жүргізілді: Pubmed, Google Scholar, Embase, Cyberleninka, eLibrary. Шолу орыс және ағылшын тілдерінде бастапқы зерттеулерді (сипаттамалық, аналитикалық, клиникалық зерттеулер), екіншілік зерттеулерді (жүйелі шолулар мен мета-талдаулар), клиникалық нұсқаулар мен ұсыныстарды, сондай-ақ сарапшылардың пікірлерін қамтыды.

**Нәтижелер және қорытынды.** Назолакримальды дренаждық жүйесі ауруларының эпидемиологиялық сипаттамалары әртүрлі және көптеген факторларға, соның ішінде жасына, жынысына, этникалық және географиялық орналасуына, сондай-ақ мамандандырылған медициналық көмекке қолжетімділікке байланысты. Созылмалы жас ағу, көбінесе офтальмологиялық мамандарға барудың негізгі себебі, өмір сапасының айтарлықтай нашарлауымен бірге жүреді. Жас ағумен бірге жүретін патологиялық жағдайлардың ауқымы кең және ересектер мен балалар офтальмологиялық тәжірибесінде өз ерекшеліктеріне ие. Қазіргі дакриологиядағы диагностикалық әдістердің әртүрлілігі емдеу әдістерін таңдауда біртұтас тәсілдер қажет екенін көрсетеді. Заманауи әдебиеттерде лакрималды түтіктердің бітелуін емдеуде аз инвазивті процедуралардың тиімділігін бағалаудың стандартталған емдеу және диагностикалық алгоритмдері жоқ, оның ішінде компьютерлік томографиялық дакриоцистограмманы қолдану.

**Түйінді сөздер:** жас ағу, назолакримальды дренаждық жүйесі, компьютерлік томографиялық дакриоцистография.

**Для цитирования / For citation / Дәйексөз үшін:**

Dautbayeva Zh.S., Abdrakhmanova Zh.S., Rakhimzhanova R.I., Akhmedyanova Z.U., Makenkyzy A., Takeeva N.F., Saitova K.M., Kussainova A.A., Kassym L.T. Exploring clinical, pathogenetic, and diagnostic dimensions of nasolacrimal drainage system pathologies // *Nauka i Zdravookhraneniye* [Science & Healthcare]. 2024. Vol.26 (3), pp. 144-154. doi 10.34689/SH.2024.26.3.017

Даутбаева Ж.С., Абдрахманова Ж.С., Рахимжанова Р.И., Ахмедиянова З.У., Макенқызы А., Такеева Н.Ф., Саитова К.М., Кусаинова А.А., Касым Л.Т. Клинико-патогенетические и диагностические аспекты патологии носослезной дренажной системы // *Наука и Здравоохранение*. 2024. Т.26 (3). С. 144-154. doi 10.34689/SH.2024.26.3.017

Даутбаева Ж.С., Абдрахманова Ж.С., Рахимжанова Р.И., Ахмедиянова З.У., Макенқызы А., Такеева Н.Ф., Саитова К.М., Кусаинова А.А., Касым Л.Т. Назолакримальды дренаждық жүйенің патологиясының клиникалық-патогенетикалық және диагностикалық аспектілері // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2024. Т.26 (3). Б. 144-154. doi 10.34689/SH.2024.26.3.017

**Background**

Chronic lacrimation is a common complaint in ophthalmology, affecting 5-12% of patients [8]. Most cases result from anatomical issues, primarily blockages in the lacrimal ducts [53]. A retrospective study of 280 Israeli patients at an oculoplastic center found that 29% of lacrimation cases were due to nasolacrimal or canalicular obstructions [51]. Another study of 237 patients with lacrimation as the primary complaint revealed that 46% had lacrimal duct blockages [64]. A recent investigation at an eye clinic in Ankara identified that out of 595 patients, 62.5% had nasolacrimal drainage system obstructions, 10.5% had lacrimal puncta stenosis, and 7.3% had eyelid ectropion [12].

Global data on the prevalence and incidence of nasolacrimal drainage system pathology (NLDS) is limited, with most studies coming from individual specialized centers. For instance, a study from Singapore reported that among 623 patients, 60.3% had eyelid diseases, 20.6% had eyeball diseases, and 16.3% had lacrimal apparatus issues [70]. Similarly, South Korean researchers noted that over half of the 355 patients who underwent surgery at a specialized center had eyelid diseases, while a quarter had orbital or lacrimal pathology [34]. Ethnographic differences can influence these epidemiological findings. For example, a retrospective study at a Nigerian tertiary hospital found no cases of NLDS pathology among 563 operated patients [1]. The contrasting prevalence rates of nasolacrimal drainage system pathology across countries can be attributed to differences in the organization of specialized medical care and the ethnic variations in the anatomical structure of the eye.

Gender differences also play a significant role in the prevalence of lacrimal apparatus diseases. An epidemiological study of 2,215 elderly Thai prisoners found that diseases coded as lacrimal apparatus disorders were significantly more common in women (5.63% vs. 2.41%;  $p=0.0191$ ) [72]. This higher prevalence among women is supported by other studies, which attribute it to the smaller diameter of the nasolacrimal duct and hormonal differences [37, 81, 21]. Shigeta K. *et al.* (2007) further explain this by noting the anatomical characteristics of women's facial skeletons, including a narrower nasolacrimal canal and a more acute angle between the bone canal and the nasal cavity [65].

Large-scale retrospective epidemiological studies are feasible with the use of electronic medical records, which can capture detailed socio-demographic and clinical data.

An exemplary study by Das A. *et al.* (2018) analyzed 20,102 visits to an eye institute in India from 2013 to 2017. They found that over half the patients (51.56%) had primary acquired nasolacrimal duct obstruction (PANDO), while a quarter (26.83%) had congenital nasolacrimal duct diseases. Notably, two-thirds of the PANDO cases were in women, whereas congenital cases were equally distributed between genders. The study also highlighted that three-quarters of the patients were city residents, and two-thirds described their material wealth as "average, above average, or high" [15].

**Anatomical and Functional Characteristics of the Human Nasolacrimal Drainage System**

The nasolacrimal drainage system (NLDS) is an anatomical complex that removes small foreign bodies from the eye and drains excess tear fluid. Its development begins in the fourth week of fetal life with the formation of maxillary and frontal protrusions, creating a groove. By the fifth week, the epidermis forms a cord in this groove, extending from the nasal cavity to the inner corner of the eye. The lacrimal sac develops from the top of this primary cord.

By the tenth week, epidermal cords invaginate from the upper and lower eyelids to form tubules. Canalization of these cords starts in the fourth month, progressing until the seventh month when the puncta open. The lower part of the nasolacrimal duct opens into the lower nasal passage by the eighth month. Approximately 70% of newborns have an obstruction of Gasner's membranes, which typically opens within the first month but can take longer. Deformities of the lacrimal system can occur at any stage of fetal development and are more severe if they occur early [16].

The lacrimal apparatus consists of two main structures: tear-producing and tear-draining. The primary tear-producing gland is the lacrimal gland, which produces 90% of the tear fluid. Additional glands, Krause and Wolfring, are located in the conjunctival angles. The lacrimal gland, a large bilobed exocrine gland, is located in the fossa of the lacrimal gland of the frontal bone. It has two lobes: the upper (orbital) and lower (palpebral or secular), separated by the lateral horn of the levator aponeurosis of the eyelid. The lower lobe can be seen as a lobular pink formation when the upper eyelid is everted. Tear secretion is mainly controlled by parasympathetic innervation [53].

The tear-draining system starts at the lacrimal puncta (upper and lower), located at the medial commissure of the eyelids, with openings 0.2–0.3 mm in diameter. Each punctum leads to the lacrimal canaliculus, which has a 2-

mm vertical and a 10-mm horizontal part, lined with non-keratinizing squamous epithelium. In 95% of cases, the lacrimal tubules merge and open into Mayer's cavity within the lacrimal sac [80].

The lacrimal sac is a vertical ampulla, 10-15 mm long, with its bottom typically extending above Mayer's cavity or the outlet openings of the lacrimal canaliculi. Between the drainage section of the lacrimal canaliculi and the lacrimal sac cavity is the Rosenmüller valve, a mucous protrusion that prevents the backflow of tears. The lacrimal sac is located in a bony fossa at the inner edge of the orbit, and its mucosa consists of multi-row columnar epithelium with a few glandular cells.

The lacrimal sac continues into the nasolacrimal duct, which is lined with double-layered columnar epithelium and microvilli. The duct runs through a bony canal in the maxillary bone and opens into the inferior nasal meatus near the head of the inferior concha. The nasolacrimal duct is 12-18 mm long and directed slightly sideways and backward relative to the lacrimal sac. It empties into the inferior nasal passage through a slit-like opening, and the flow is regulated by the valve of Hasner, a mucous structure separating the nasolacrimal duct and the nasal cavity. Tears flow into the nose, which is why tear fluid is released from both the eyes and the nose when crying [29, 30, 82].

The tear drainage system functions like a pump, actively moving tear fluid from the eyes. This process involves more than just gravity; it relies on the dynamic pumping action of the nasolacrimal drainage system. When the eyelids close, the muscles around the eyeball contract, increasing pressure in the lacrimal sac. This pressure closes the Rosenmüller valve, pushing tears down the nasolacrimal duct. Upon opening the eyelids, negative pressure is generated in the lacrimal sac. The Rosenmüller valve then opens, allowing tears to be drawn through the puncta and down the lacrimal canaliculi into the lacrimal sac, where the cycle repeats. This lacrimal pump mechanism is crucial for tear outflow. The orbicularis oculi muscle, particularly its lacrimal portion, attaches to the posterior lacrimal crest of the lacrimal bone and surrounds the posterior wall of the lacrimal sac. Dysfunction of this muscle can lead to lacrimal pump insufficiency or functional blockage of the lacrimal ducts. Proper functioning of the lacrimal sac and nasolacrimal duct depends on the coordinated motor and secretory activities of the surrounding mucous membrane and choroid plexuses [29, 30].

The spiral structure of the mucous membrane in the lacrimal ducts aids in regulating tear flow by enhancing the motor properties of the mucous membrane. Muscle fiber contraction and relaxation, along with varying blood flow in the dense vascular network surrounding the duct, cause the mucous membrane's spiral to contract and relax, thereby accelerating tear passage [39].

Functional disorders of the nasolacrimal drainage system include issues with the lacrimal pump mechanism. These can result from facial paralysis, scarring of the eyelid skin due to burns, and conditions like scleroderma. Additionally, there are numerous anatomical conditions that can block tear drainage, such as stenoses, strictures, and obstructions of congenital, traumatic, inflammatory, or

neoplastic origins. These will be discussed in detail in subsequent sections of the review [7].

### ***Etiopathogenesis, Pathomorphology, and Clinical Aspects of Nasolacrimal Drainage System Diseases***

The primary cause of lacrimation in nasolacrimal drainage system diseases is mechanical obstruction. This blockage prevents the natural outflow of tears, leading to their retention in the lacrimal sac. Patients typically experience excessive tearing, tear accumulation in the lacrimal lake, and mucopurulent discharge. In some cases, tear fluid stagnation leads to infectious and inflammatory conditions such as dacryocystitis. Acute dacryocystitis is characterized by swelling, pain, and redness around the medial commissure of the eyelids. Palpation and massage of the lacrimal sac can produce pus discharge. Patients may also notice spontaneous pus discharge, particularly after prolonged sleep, leading to sticky eyelids. Dacryocystitis can present in acute, subacute, and chronic forms [46].

*Trimarchi M. et al.* (2021) categorize NLDS obstructions into proximal and distal types, based on their etiopathogenesis. This classification helps determine when to involve other specialists, such as otolaryngologists or oncologists, in patient management [71]. Other researchers suggest that a topographic approach to identifying the anatomical level of NLDS damage can improve patient care [16, 24].

*Das A. et al.* (2018) analyzed a registry of 20,102 cases to identify the common causes of nasolacrimal duct obstruction: primary acquired nasolacrimal duct obstruction (PANDO) in 10,364 cases (51.56%), congenital obstruction in 5,394 cases (26.83%), acute dacryocystitis in 1,074 cases (5.34%), stenosis of the lacrimal opening in 603 cases (3%), and complications from unsuccessful dacryocystorhinostomy in 460 cases (2.29%). The most frequent complaints were lacrimation (69.18%), eye discharge (20.01%), regurgitation (19.21%), acute dacryocystitis symptoms (5.34%), and lacrimal sac abscess (0.96%) [15].

PANDO is a common lacrimal duct disease caused by nonspecific inflammation leading to partial stenosis or complete occlusion due to fibrosis. It primarily manifests as lacrimation, with symptoms worsening under certain weather conditions such as strong sunlight, wind, or cold temperatures [9, 38, 78]. Potential causes include anatomical narrowing of the nasolacrimal duct, hormonal imbalances, dysbiosis, parasympathetic dysregulation, lysosomal dysfunction, gastroesophageal reflux, genetic factors, use of specific topical medications, allergic reactions, swimming pool exposure, and use of cosmetic products [2]. The pathomorphological changes in PANDO follow a similar staged progression, as described by *Lindberg J.V. and McCormick S.A.* (1986):

1) active phase: characterized by periductal edema and intense lymphoplasmacytic infiltration of subepithelial tissues, with early signs of squamous metaplasia and reduced goblet cells; macroscopic stenosis of the nasolacrimal duct (NLD) can be observed;

2) intermediate phase: lymphoplasmacytic infiltration decreases, but subepithelial fibrosis appears, significantly narrowing the NLD lumen;

3) fibrous phase: complete obliteration of the NLD by fibrous tissue, with the absence of epithelial and glandular cells [36].

PANDO is more prevalent in women, leading some researchers to explore anatomical and hormonal factors as primary causes [4]. A population-based study by *Woog J.J.* (2007) found that out of 397 PANDO patients, 73% (290) were women, mostly aged 65 and older [79]. *Janssen A. et al.* (2001) supported this gender prevalence by using computed axial tomography, which showed that the nasolacrimal duct width was significantly smaller in women compared to men (3.35 mm vs. 3.70 mm;  $p < 0.001$ ). Furthermore, in patients with PANDO, the NLD width was reduced to three millimeters [27]. Contrary to these findings, other studies dispute the role of facial skeletal structure in PANDO etiology. *Fasina O. et al.* (2013) examined nasolacrimal parameters in 401 healthy Nigerians using computer tomography. The NLD width in men was 3.52 mm and 3.36 mm in women. The study concluded that the lower incidence of PANDO among Black populations could not be attributed to broader NLD, suggesting that NLD size alone does not explain the disease's development [18].

The condition of the lacrimal ducts' soft tissues, including local immunity, hormonal status, and neurohumoral regulation, is also crucial [73]. *Paulsen F. et al.* (2000) studied lacrimal duct tissue samples from 20 cadavers using light microscopy, immunohistochemistry, and transmission electron microscopy. They discovered a vascular network surrounding the lacrimal sac and NSD, intertwined with the corpus cavernosum of the inferior turbinate. This vascular complex has neurohumoral regulation involving myelinated and unmyelinated nerve fibers responding to stimuli such as protein S-100, neuron-specific enolase, and anti-200 kDa neurofilaments. The density of nerve fibers and various neuropeptides regulate blood flow, which affects the lumen of the lacrimal duct and the outflow of tears, through the swelling and subsidence of the corpus cavernosum [56].

Researchers from India and Germany investigated the role of eight hormones in the etiopathogenesis of PANDO through an immunohistochemical study of hormone receptor expression in the lacrimal duct mucosa from cadaveric and clinical samples. They found strong expression of estrogen and oxytocin receptors in individuals without PANDO. In healthy postmenopausal women, testosterone and progesterone receptors were predominantly expressed in the basement membrane of the epithelial lining. In contrast, tissue samples from PANDO patients showed significantly reduced or absent receptor expression for these hormones, except for prolactin [5]. Other potential factors in PANDO development include various microorganisms from the nasolacrimal drainage system and the nasal cavity. However, studies have not identified a specific infectious pathogen or local dysbiosis as a clear cause. More importantly, several antimicrobial peptides (e.g., defensins, psoriasin, lysozyme, lactoferrin) were found to have impaired regulation in PANDO patients [19, 57].

*Makselis A. et al.* (2022) provided a detailed clinical description of PANDO in 275 patients at an eye center. Most cases (218; 79.2%) involved nonspecific inflammation, with fibrotic changes observed in 54 patients (19.6%). On

average, the disease duration exceeded 24 months. The most common complaint was chronic lacrimation (213; 77.5%), with half of the patients experiencing purulent discharge. Additionally, three patients with lacrimation were diagnosed with nasolacrimal drainage system tumors, highlighting the importance of comprehensive examinations for accurate diagnosis [38].

Congenital pathologies of the nasolacrimal drainage system are the primary cause of lacrimation in newborns due to partial or complete blockage at various levels. The most common form is congenital nasolacrimal duct stenosis (CNDS). *McEven C.J. & Young J.D.H.* (1991) report an incidence of up to 20% in the first year of life, with spontaneous regression occurring in up to 90% of cases within the same age range. This high rate of natural resolution can lead to differing management approaches among pediatric specialists [44]. The typical pathological variant involves incomplete canalization of the caudal nasolacrimal duct, where an imperforate membrane at the Garner valve blocks tear fluid. Clinically, CNDS presents as chronic lacrimation (starting around two weeks of age), sticky eyelashes, an enlarged lacrimal lake, mucopurulent discharge, and tear regurgitation. It is often misdiagnosed as conjunctivitis, but CNDS lacks light sensitivity and conjunctival redness. Persistent eyelash stickiness and friction can lead to eyelid inflammation, and severe cases may develop into abscesses or phlegmon [33].

Diagnosis relies on clinical signs and a positive compression test, where pressing the lacrimal sac releases pus. A simple diagnostic method involves assessing duct patency with a color test: instill a 1% fluorescein sodium solution into the conjunctival cavity after squeezing out lacrimal sac contents and check for the dye in the nasal cavity [77]. Another congenital NLDS pathology is nasolacrimal duct obstruction, which causes lacrimation and conjunctivitis without dacryocystitis, a condition often seen with CNDS. Anatomical variations include stenosis or atresia of the proximal NLD, dislocation, or absence of one or both lacrimal puncta and canaliculi, and variations in how the canaliculi open into the lacrimal sac. These factors are crucial in developing reconstruction procedures [75].

Acute dacryocystitis (ADC) is an infectious inflammation of the lacrimal sac, resulting from chronic disruption and stagnation of tear fluid in the nasolacrimal drainage system. It can present in either acute or chronic forms. Clinically, ADC manifests as lacrimation, erythema, and swelling in the medial canthus of the eyelids. Most commonly, strains of *Streptococcus* or *Staphylococcus* are isolated from the mucopurulent discharge. Although rare in pediatric practice, ADC can be severe. Children with ADC often exhibit restlessness, difficulty feeding, and pronounced systemic signs of inflammation, such as fever and leukocytosis [3]. In adults, ADC is a common issue among ophthalmic patients over 40. Treatment typically involves oral antibiotics and local heat for uncomplicated cases. More severe cases may require surgical opening and drainage. Chronic dacryocystitis often necessitates dacryocystorhinostomy surgery [58].

A significant concern in treating ADC is the development of antimicrobial resistance, necessitating ongoing research into the structure of resistance to current drugs [13, 55, 76].

### **Diagnosis of Nasolacrimal Drainage System Diseases**

In ophthalmological practice, both traditional tests and modern instrumental methods are employed to diagnose NLDS diseases. The choice of method depends on the complexity of the diagnosis and the presumed cause of the pathology. During a routine examination of a patient with suspected NLDS pathology, the following tests can be performed:

(a) canalicular test: colored solutions (1% fluorescein sodium or 3% collargol) are instilled into the conjunctival sac. In a healthy system, the solution is absorbed within five minutes, and the patient is asked to blow their nose to check for the presence of the dyed solution in the nasal cavity;

(b) nasolacrimal test: colorless, flavored solutions (0.9% sodium chloride or 0.25% chloramphenicol) are used to assess the patency of the duct;

(c) reflux test: mucus, pus, or dye appears on the conjunctiva when pressure is applied to the area of the lacrimal sac and canals [66].

The most common endoscopic method used in dacryology is dacryoendoscopy. This technique allows detailed examination of the lacrimal canaliculi, common lacrimal duct, lacrimal sac, and nasolacrimal canal. Dacryoendoscopes vary in length, diameter, flexibility, tip curvature, and image clarity. Larger diameters improve camera resolution and image quality. Dacryoendoscopy is integrated into advanced functional endoscopic systems, aiding in surgical interventions such as plastic and recanalization procedures without extensive surgical access [32]. Dacryoendoscopy requires special training and experience. The procedure is typically performed under general anesthesia, with vasoconstrictor-soaked tampons placed in the nasal cavity and local anesthetic instilled into the conjunctival sac. It is usually well tolerated and performed on an outpatient basis with minimal complications. Contraindications include acute dacryocystitis, conditions with increased bleeding, and proximal obstruction of the lacrimal canaliculi [43]. The dacryoendoscope (tip diameter usually  $\leq 1$  mm) is inserted vertically through the upper or lower lacrimal opening, then turned horizontally to examine the lacrimal sac and NLD. Narrowings are commonly found where the lacrimal canaliculus enters the sac and at the lower opening of the NLD. Visualization is enhanced by low-pressure air or saline irrigation. The mucous membrane of the tubules is smooth and pale pink; the sac's membrane is red-pink with folds and visible vessels. Narrowing occurs at the transitions between these structures [67]. Dacryoendoscopy (DE) is used to diagnose various pathological conditions in both adults and children. It is particularly useful in identifying congenital NLDS anomalies and acquired conditions in children [28]. For example, *Sasaki H. et al.* (2013) used DE to identify nonspecific inflammation with severe edema and granulation in the NSDS of children aged 14 to 74 months [61]. Canalicular stenosis, a common pathology of the NLDS, can be effectively diagnosed and treated using dacryoendoscopy (DE). Besides detecting stenosis, DE can clear ducts of granulososa or fibrous tissue, perform curettage, and facilitate stent placement [69]. DE is valuable for the differential diagnosis of NLDS obstructions, including

mucous plugs, mucopurulent plugs, intraductal stones, granulations, stenosis, fibrosis, and tumors [35]. It supports various invasive procedures such as recanalization, dacryoplasty, foreign body removal, biopsies, drug administration, and fibrous tissue removal. However, post-procedural complications like granulation tissue development should be considered. *Mimura M. et al.* (2016) found that 10.6% of patients developed granulation tissue within 2-8 weeks after silicone drain implantation, treatable with prednisolone acetate without drain removal [48]. Endoscopy provides detailed visualization of the NLDS, allowing for accurate diagnosis and treatment of obstructions. Endoscopic dacryocystorhinostomy is the preferred treatment for many cases of NLDS obstruction, despite a 10% recurrence rate [31]. This method, along with balloon dacryocystoplasty and stent placement, benefits significantly from preoperative visualization to determine the appropriate treatment strategy.

### **Radiation Diagnostic Methods in Dacryology**

Modern dacryology employs various radiation diagnostic methods to assess NSDS conditions, including: conventional dacryocystography (DCG); computed tomographic DCG (CT-DCG); digital DCG; magnetic resonance imaging DCG (MR-DCG).

Conventional dacryocystography (DCG) involves introducing a contrast material into the NLDS followed by a series of X-rays. It was the first radiological method to assess the lacrimal ducts' condition [47]. DCG can identify various causes of NSDS obstruction, such as stenosis, fistulas, diverticula, neoplasms, and stones. In pediatric patients, it is useful for diagnosing congenital anomalies and recurrent obstructions post-therapeutic probing. Indications for DCG include chronic lacrimation and discharge of pus or blood from the lacrimal punctum.

The procedure involves injecting a contrast agent through the inferior lacrimal punctum using a cannula, followed by a series of photographs taken in occipitofrontal and bitemporal projections while the patient is sitting. Images are captured immediately after contrast injection and within 15 minutes [45]. The contrast agent must be homogeneous, non-toxic, non-irritating, and optimally viscous. Modern dacryoradiology uses both fat-soluble (e.g., lipiodol) and water-soluble substances (e.g., iohexol, iopamidol, sinographin). Although fat-soluble agents provide better image quality, they are more viscous, do not mix well with tear fluid, and can cause granulation if NLDS tissues are overstretched [17, 41, 50].

Few studies have used conventional DCG in healthy individuals. *Malik S.R. et al.* (1969) described the NLDS components' dimensions in 37 healthy adults, finding the lacrimal sac to be 2.4x4.0 mm and the nasolacrimal duct lumen to be 2.3x2.8 mm [40]. Other studies have shown wide variability in NLDS parameters. A study of 99 healthy volunteers found a wide and tortuous NLD in 63% of cases, angle deviations in 17%, and small diverticula in 14% [60]. In a study of 169 patients with chronic lacrimation, 11% showed no pathology, 11% had NLD course folding, and 8% had diverticula [40].

While conventional DCG effectively documents structural changes in the NLDS, it is unsuitable for assessing the ducts' functional state. Digital DCG shares this limitation. Digital DCG, or "boneless" radiography, uses

water-soluble contrast to obtain a cast-like image of the NLDS [20]. Saleh G.M. *et al.* (2007) compared simple NLDS probing with digital DCG in 17 patients with lacrimation. Probing detected anatomical causes of obstruction in 88% of cases, while digital DCG detected them in 84%. Digital DCG also identified additional features such as narrowings, dacryoliths, fistulas, and individual anatomical variations in 28% of cases [62].

Magnetic resonance dacryocystography (MR-DCG), first performed in 1993, is a valuable tool in modern dacryology for diagnosing subtle anatomical deviations in the nasolacrimal drainage system (NLDS) [14]. It provides detailed visualization of soft tissue formations, including neoplasms, papillomas, mucous pockets, and valves. MR-DCG typically uses gadolinium-based contrast injected through the lacrimal canaliculus, though saline solution can also be used. The procedure involves periodic instillation of the contrast every three minutes for the first 15-20 minutes to prevent soft tissue hyperextension. MR-DCG can be performed using various pulse sequence modes, such as turbo spin-echo, fast spin-echo, gradient echo, and inversion recovery. These options can reduce the procedure time from the usual 20-30 minutes to 7-12 minutes [14]. This method is especially useful for diagnosing functional lacrimation or suspected tumors. For instance, a study by Amrith E.N. *et al.* (2005) assessed tear flow in seven healthy volunteers, revealing that the lacrimal sac is never completely emptied, and saline flows into the nasolacrimal duct in separate, equal volumes [6].

A study by Higashi H. *et al.* (2016) further validated the diagnostic accuracy of MR-DCG. The authors compared MR-DCG results with dacryoendoscopy and intraoperative findings in 31 patients with suspected NLDS obstruction. Using fast T2-weighted spin-echo imaging in coronal and axial planes, MR-DCG accurately diagnosed stenosis at the lacrimal canaliculi level in nine patients (100%). However, there was a 12.5% incidence of misdiagnosis for "obstruction at the lacrimal sac level." Overall, MR-DCG correctly identified the obstruction site in 84% of cases [25]. A recent study by Ce M. *et al.* (2023) demonstrated that MR-DCG without contrast is a valid method for diagnosing obstructions in the nasolacrimal system. The study compared MR-DCG results with endoscopic and surgical findings to assess its accuracy in localizing nasolacrimal duct obstructions. The study involved 21 patients with suspected nasolacrimal duct obstruction who underwent dacryoendoscopy and subsequent surgery. MR-DCG was performed using a T2-weighted fast spin echo sequence in coronal planes, with sterile 0.9% NaCl solution injected into both conjunctival sacs prior to imaging. Stenosis or obstruction was diagnosed in all patients. The site of obstruction was identified as the lacrimal sac in 12 patients (57%), the nasolacrimal duct in 6 patients (29%), and the canaliculi in 3 patients (14%). In 85.7% of cases, the obstruction site identified by MR-DCG matched the findings from endoscopy and surgery [11].

Despite its advantages, MR-DCG is not considered a first-line technique due to its high cost and time requirements. There is no single ideal imaging modality for assessing NSDS; most are complementary. While advances in dacryoendoscopy are significant, radiation diagnostic methods remain important for certain indications, such as

partial obstruction and functional lacrimation. Conventional and digital DCG have limitations in assessing the functional state of the NSDS because the instilled contrast does not accurately reproduce the natural flow of tears. Additionally, MR-DCG is often not cost-effective for patients in developing countries [23].

### **The Role of Computed Tomographic Dacryocystography in Managing Nasolacrimal Drainage System Pathologies**

Despite the availability of various imaging methods, including traditional dacryocystography, nuclear scintigraphy, and magnetic resonance imaging, computed tomography (CT) remains the most common and accessible option in ophthalmological practice [7]. Combining dacryocystography with computed tomography (CT-DCG) allows for a detailed assessment of the nasolacrimal drainage system (NLDS) and its relationship with surrounding soft tissues and bone structures. This enhances the ability to evaluate the level and complexity of stenosis, improving preoperative preparation quality [52,54].

CT-DCG involves the administration of iodinated contrast, either through cannulation or by instilling low-osmolar water-soluble drops into the conjunctival sac five minutes before the CT scan. Cannulation with local anesthesia is typically used if contrast from drops alone is insufficient. Additionally, rinsing the conjunctiva and lightly massaging the lacrimal sac before contrast administration are recommended to avoid interpretation errors. Images are taken in axial and coronal projections with the patient in a supine position [74]. The resulting series of images, coupled with three-dimensional reconstruction, provides a comprehensive visual assessment of the NSDS, both under normal conditions and in cases of complete or partial obstruction [67].

In CT-DCG, the immediate entry of contrast agent into the nasal cavity from the lacrimal sac indicates an unobstructed NLDS. Partial obstruction is suggested by delayed contrast entry, while complete obstruction is indicated by the absence of contrast in the nasal cavity [63]. However, radiographic findings may not always align with clinical symptoms; for instance, elderly patients may exhibit CT signs of NLD obstruction despite lacking lacrimation due to age-related lacrimal gland atrophy [27].

CT-DCG offers several advantages in dacryological practice, including accessibility, affordability, short procedure duration, and the ability to assess bone structures. This makes it the preferred diagnostic tool for facial skeleton injuries, suspected NLDS congenital defects, and benign/malignant neoplasms. Nevertheless, radiation exposure should be considered, especially for certain patient groups. Safer alternatives like MR-DCG may be preferable for pediatric patients or those with iodinated contrast allergies [54]. While CT-DCG has proven valuable in diagnosing NLDS injuries and tumors, debates persist regarding its comparative diagnostic value. Caldemayer *et al.*'s seminal study found that CT-DCG and MR-DCG both successfully visualized the NLDS, with CT-DCG offering superior bone structure visualization [10]. Similarly, Manfre *et al.* concluded that MR-DCG is comparable to CT-DCG in detecting NLD obstructions, emphasizing its validity as the primary method for NSDS assessment in lacrimation patients [42].

Ongoing debates persist regarding the comparative advantages of CT-DCG versus MR-DRG. Singla A. et al. conducted a recent study comparing both modalities in diagnosing NLDS obstruction. Their findings indicated that both CT-DCG and MR-DRG were equally effective. While CT-DCG provides detailed topical characterization, MR-DRG can pinpoint the location of luminal narrowing without the need for contrast agents, thus reducing patient discomfort [68]. Qian Z.B. et al. demonstrated the utility of CT-DCG in diagnosing neoplasms in patients with NLDS pathology. Comparing it with color Doppler ultrasound combined with CT, they found similar detection rates for tumors. This underscores the effectiveness of CT-DCG in tumor diagnosis [59]. CT-DCG's importance extends to assessing NLDS post-dacryocystorhinostomy and managing facial trauma patients. Glatt H.J. et al. utilized CT-DCG to describe NLDS status in postoperative patients, identifying various bone abnormalities. This method is also pivotal in managing facial trauma, providing crucial information for preoperative planning and intraoperative decision-making. Mukherjee B. & Dhobekar's M. retrospective analysis highlighted CT-DCG's role in determining surgical interventions and ensuring successful outcomes in facial trauma cases [22, 49].

#### Conclusion

Research findings, both domestic and foreign, underscore the importance of our study topic. Firstly, epidemiological aspects of nasolacrimal drainage system (NLDS) diseases vary widely and are influenced by factors such as age, gender, ethnicity, geographical location, and socio-economic conditions affecting access to specialized medical care. Chronic lacrimation, a common reason for seeking ophthalmic help, significantly impacts quality of life. Secondly, the spectrum of pathologies causing lacrimation is extensive and differs between adult and pediatric ophthalmology. Thirdly, the array of diagnostic methods in modern dacryology highlights the absence of standardized approaches in treatment selection. Additionally, literature lacks unified treatment and diagnostic algorithms for assessing the effectiveness of minimally invasive interventions in treating lacrimal duct obstructions, including computed tomographic dacryocystography techniques.

**Conflict of interest.** We declare no conflict of interest.

**Authors' contributions.** All authors made an equal contribution to the development of the concept, execution, processing of results and writing the article. We declare that this material has not previously been published and is not under consideration by other publishers.

**Financing.** Not carried out.

#### References:

1. Adewara B.A., Badmus S.A., Awe O.O., Onakpoya O.H., Adegbehingbe B.O., Adeoye A.O. Epidemiology and Management of Oculoplastic Disorders at a Tertiary Hospital: A 4-Year Review. *West African Journal of Medicine*. 2022, 39(6), pp. 635-640.
2. Ali M.J. Etiopathogenesis of primary acquired nasolacrimal duct obstruction (PANDO). *Progress in retinal and eye research*. 2023, 96, e.101193.
3. Ali M.J. Pediatric Acute Dacryocystitis. *Ophthalmic plastic and reconstructive surgery*. 2015, 31(5), pp. 341-347.

4. Ali M.J., Paulsen F. Etiopathogenesis of Primary Acquired Nasolacrimal Duct Obstruction: What We Know and What We Need to Know. *Ophthalmic plastic and reconstructive surgery*. 2019, 35(5), pp. 426-433.

5. Ali M.J., Schicht M., Paulsen F. Qualitative Hormonal Profiling of the Lacrimal Drainage System: Potential Insights into the Etiopathogenesis of Primary Acquired Nasolacrimal Duct Obstruction. *Ophthalmic plastic and reconstructive surgery*. 2017, 33(5), pp.381-388.

6. Amrith S., Goh P.S., Wang S.C. Tear flow dynamics in the human nasolacrimal ducts — a pilot study using dynamic magnetic resonance imaging. *Graefes archive for clinical and experimental ophthalmology*. 2005, 243, pp. 127-131.

7. Ansari S.A., Pak J., Shields M. Pathology and imaging of the lacrimal drainage system. *Neuroimaging clinics of North America*. 2005, 15(1), pp.221-237.

8. Arhipova E.N. Optimizacija metodov issledovanija zabolevanij slezootvodjashhijh putej: dis. ... kand. med. nauk. – M., 2014. – 24 s.

9. Bartley G.B. Acquired lacrimal drainage obstruction: an etiologic classification system, case reports, and a review of the literature. Part 1. *Ophthalmic plastic and reconstructive surgery*. 1992, 8, pp. 237-242.

10. Caldemeyer K.S., Stockberger S.M. Jr, Broderick L.S. Topical contrast-enhanced CT and MR dacryocystography: imaging the lacrimal drainage apparatus of healthy volunteers. *AJR. American journal of roentgenology*. 1998, 171(6), pp.1501-1504

11. Cè M., Grimaldi E., Toto-Brocchi M., Martinenghi C., Oliva G., Felisaz P.F., et al. Non-contrast MR dacryocystography for the evaluation of epiphora and recurrent dacryocystitis: A preliminary study. *The Neuroradiology Journal*. 2023, 36(4), pp.397-403.

12. Ceylanoglu K.S., Acar A., Sen E. Overview of Epiphora Referred to Oculoplastic Surgery Clinic in Adults. *Beyoglu eye journal*. 2023, 8(1), pp.45-49

13. Chi Y.C., Lin C.C., Chiu T.Y. Microbiology and Antimicrobial Susceptibility in Adult Dacryocystitis. *Clinical ophthalmology*. 2024, 18, pp.575-582.

14. Coskun B., Ilgit E., Onal B., Konuk O., Erbas G. MR dacryocystography in the evaluation of patients with obstructive epiphora treated by means of interventional radiologic procedures. *AJNR. American journal of neuroradiology*. 2012, 33(1), pp.141-147

15. Das A.V., Rath S., Naik M.N., Ali M.J. The Incidence of Lacrimal Drainage Disorders Across a Tertiary Eye Care Network: Customization of an Indigenously Developed Electronic Medical Record System-eyeSmart. *Ophthalmic plastic and reconstructive surgery*. 2019, 35(4), pp.354-356

16. Dantas R.R. Lacrimal drainage system obstruction. *Seminars in ophthalmology*. 2010, 25(3), pp. 98-103

17. Delaney Y., Khooshabeh R. Lipogranuloma following traumatic dacryocystography in a 4-year-old boy. *Eye (London, England)*. 2001, 15(Pt 5), pp.683-684.

18. Fasina O., Ogbole G.I. CT assessment of the nasolacrimal canal in a black African Population. *Ophthalmic plastic and reconstructive surgery*. 2013, 29(3), pp.231-233.

19. Garreis F., Gottschalt M., Schlorf T., Gläser R., Harder J., Worlitzsch D., Paulsen, F. Expression and regulation of antimicrobial peptide psoriasin (S100A7) at the



ocular surface and in the lacrimal apparatus. Investigative ophthalmology & visual science. 2011, 52(7), pp.4914-4922.

20. Galloway J.E., Kavic T.A., Raflo G.T. Digital subtraction macrodacryocystography: A new method of lacrimal system imaging. Ophthalmology. 1984, 91, pp.956-962.

21. Gilliland G. Dacryocystitis. Textbook of Ophthalmology. 1st ed. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd; 2002. pp. 705-712.

22. Glatt H.J., Chan A.C., Barrett L. Evaluation of dacryocystorhinostomy failure with computed tomography and computed tomographic dacryocystography. American Journal of Ophthalmology. 1991, 112(4), pp. 431-436

23. Goldberg R.A., Heinz G.W., Chiu L. Gadolinium magnetic resonance imaging dacryocystography. American Journal of Ophthalmology. 1993, 115(6), pp.738-741

24. Heichel J., Struck H.G., Glien A. Diagnostics and treatment of lacrimal duct diseases: A structured patient-centred care concept. HNO. 2018, 66(10), pp.751-759

25. Higashi H., Tamada T., Mizukawa K., Ito K. MR dacryocystography: comparison with dacryoendoscopy in positional diagnosis of nasolacrimal duct obstruction. La Radiologia medica. 2016, 121(7), pp. 580-587

26. Janssen A.G., Mansour K., Bos J.J., Castelijns J.A. Diameter of the bony lacrimal canal: normal values and values related to nasolacrimal duct obstruction: assessment with CT. AJNR. American journal of neuroradiology. 2001, 22(5), pp. 845-850.

27. Janssen A.G., Mansour K., Bos J.J. Obstructed nasolacrimal duct system in epiphora: long-term results of dacryocystoplasty by means of balloon dilation. Radiology. 1997, 205, pp.791-796.

28. Kakizaki H., Takahashi Y., Sa H.S., Ichinose A., Iwaki M. Congenital dacryocystocele: comparative findings of dacryoendoscopy and histopathology in a patient. Ophthalmic plastic and reconstructive surgery. 2012, 28, e.85-86.

29. Kanski J.J., Bowling B. Lacrimal drainage system. Clinical ophthalmology: a systematic approach. 7th edition. Edinburgh (United Kingdom): Elsevier; 2011. p. 65-78.

30. Kels B.D., Grzybowski A., Grant-Kels J.M. Human ocular anatomy. Clinics in Dermatology. 2015, 33(2), pp.140-146.

31. Keren S., Abergel A., Manor A., Rosenblatt A., Koenigstein D., Leibovitch, I., et al. Endoscopic dacryocystorhinostomy: reasons for failure. Eye (London, England). 2020, 34(5), p.948-953.

32. Kim Y., Park J.Y., Lew H. Clinical Implication of Dacryoendoscopy in the Patients with Tearing: A Systematic Review. Korean journal of ophthalmology : KJO. 2023, 37(3), pp. 245-254

33. Klinicheskie rekomendatsii «Vrozhdennaya patologiya slezootvodyashhikh putei (dakriotsistit novorozhdennykh, dakriotsistotsele, vrozhdennyi stenoz slezootvodyashhikh putei) u novorozhdennykh i detei pervogo goda zhizni. Diagnostika i lechenie». Obshherossiiskaya obshhestvennaya organizatsiya «Assotsiatsiya vrachei oftal'mologov», MZ RF [Clinical recommendations "Congenital pathology of the lacrimal ducts (dacryocystitis of newborns, dacryocystocele, congenital stenosis of the lacrimal ducts) in newborns and

children of the first year of life. Diagnostics and treatment." All-Russian public organization "Association of Ophthalmologists", Ministry of Health of the Russian Federation], 2023. 126p. [in Russian]

34. Lee J., Lee H.K., Lee H., Chang M., Park M., Baek S. Epidemiology of Oculoplastic and Reconstructive Surgeries Performed by a Single Specialist With 15 Years' Experience at a Tertiary Center. The Journal of craniofacial surgery. 2015, 26(4), e:308-311

35. Lee S.M., Lew H. Transcanalicular endoscopic dacryoplasty in patients with primary acquired nasolacrimal duct obstruction. Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology. 2021, 259, pp.173-180.

36. Linberg J.V., McCormick S.A. Primary acquired nasolacrimal duct obstruction. A clinicopathologic report and biopsy technique. Ophthalmology. 1986, 93(8), pp.1055-1063.

37. Majidaee M., Mohammadi M., Sheikh M.R., Khademlu M., Gorji M.H. Patients undergoing dacryocystorhinostomy surgery in northern Iran: an epidemiologic study. Annals of medical and health sciences research. 2014, 4(3), pp.365-368.

38. Makselis A., Petroska D., Kadziauskiene A., Jaruseviciene R., Ruzgys A., Cimbaldas A., et al. Acquired nasolacrimal duct obstruction: clinical and histological findings of 275 cases. BMC Ophthalmology. 2022, 22(1), p.12.

39. Maliborski A, Różycki R. Diagnostic imaging of the nasolacrimal drainage system. Part I. Radiological anatomy of lacrimal pathways. Physiology of tear secretion and tear outflow. Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research. 2014, 20, pp.628-638.

40. Malik S.R., Gupta A.K., Chatterjee S., Bhardwaj O.P., Saha M. Dacryocystography of normal and pathological lacrimal passages. The British journal of ophthalmology. 1969, 53(3), pp.174-179.

41. Mansfield D.C., Zeki S.M., Mackenzie J.R. Case report: extravasation of lipiodol--a complication of dacryocystography. Clinical radiology. 1994, 49(3), pp. 217-218.

42. Manfrè L., de Maria M., Todaro E., Mangiameli A., Ponte F., Lagalla R. MR dacryocystography: comparison with dacryocystography and CT dacryocystography // AJNR. American journal of neuroradiology. 2000, 21(6), pp.1145-1150.

43. Mareev O.V., Mareev G.O., Cymbal D.D. Assitirovannye i robot-assitirovannye funktsional'nye endoskopicheskie rinokhirurgicheskie vmeshatel'stva (obzor) [Assisted and robot-assisted functional endoscopic rhinosurgery (review)]. Saratovskii nauchno-meditsinskii zhurnal [Saratov Scientific and Medical Journal]. 2021, 17(3), pp. 415-421.

44. Mc Ewen C.J., Young J.D.H. Epiphora during the first year of life. Eye. 1991, 5, pp.596-600.

45. Millman A.L., Liebeskind A., Putterman A.M. Dacryocystography: the technique and its role in the practice of ophthalmology. Radiologic clinics of North America. 1987, 25(4), pp.781-6.

46. Mills D.M., Meyer D.R. Acquired nasolacrimal duct obstruction. Otolaryngologic Clinics of North America. 2006, 39(5), pp.979

47. Milder B., Demorest B.H. Dacryocystography. I. The normal lacrimal apparatus. A.M.A. archives of ophthalmology. 1954, 51(2), pp.180-195.
48. Mimura M., Ueki M., Oku H., Sato B., Ikeda T. Evaluation of granulation tissue formation in lacrimal duct post silicone intubation and its successful management by injection of prednisolone acetate ointment into the lacrimal duct // Japanese journal of ophthalmology. 2016, 60(4), pp.280-285
49. Mukherjee B., Dhobekar M. Traumatic nasolacrimal duct obstruction: clinical profile, management, and outcome. European journal of ophthalmology. 2013, 23(5), pp.615-622.
50. Munk P.L., Burhenne L.W., Buffam F.V., Nugent R.A., Lin D.T. Dacryocystography: comparison of water-soluble and oil-based contrast agents. Radiology. 1989, 173(3), pp.827-830
51. Nemet A.Y. The Etiology of Epiphora: A Multifactorial Issue. Seminars in ophthalmology. 2016, 31(3), pp.275-279.
52. Nykamp S.G., Scrivani P.V., Pease A.P. Computed tomography dacryocystography evaluation of the nasolacrimal apparatus. Veterinary radiology & ultrasound : the official journal of the American College of Veterinary Radiology and the International Veterinary Radiology Association. 2004, 45, pp.23-28.
53. Örgе F.H., Boente C.S. The lacrimal system. Pediatric Clinics of North America. 2014, 61(3), pp.529-539.
54. Patella F., Panella S., Zannoni S., Jannone M. L., Pesapane F., Angileri S.A., et al. The role of interventional radiology in the treatment of epiphora. Gland Surgery. 2018, 7(2), pp. 103-110.
55. Patil R., Dehari D., Chaudhuri A., Kumar D.N., Kumar D., Singh S., et al. Recent advancements in nanotechnology-based bacteriophage delivery strategies against bacterial ocular infections. Microbiological research. 2023, 273, e.127413.
56. Paulsen F., Hallmann U., Paulsen J., Thale A. Innervation of the cavernous body of the human efferent tear ducts and function in tear outflow mechanism. Journal of anatomy. 2000, 197(Pt 2), pp.177-187
57. Paulsen F.P., Pufe T., Schaudig U., Held-Feindt J., Lehmann J., Schröder J.M., et al. Detection of natural peptide antibiotics in human nasolacrimal ducts. Investigative ophthalmology & visual science. 2001, 42(10), pp.2157-2163.
58. Pinar-Sueiro S., Sota M., Lerchundi T.X., Gibelalde A., Berasategui B., Vilar B., et al. Dacryocystitis: Systematic Approach to Diagnosis and Therapy. Current infectious disease reports. 2021, doi.org/10.1007/s11908-012-0238-8
59. Qian Z.B., Yu B., Yang Y., Fang W., Dong J.L., Wei L.Q. Investigation of lacrimal sac space-occupying lesions using color doppler ultrasound, computed tomography, and computed tomography dacryocystography. International journal of ophthalmology. 2023, 16(8), pp.1224-1230
60. Rodriguez H.P., Kittleson A.C. Distension dacryocystography. Radiology. 1973,109(2), pp.317-321.
61. Sasaki H., Takano T., Murakami A. Direct endoscopic probing for congenital lacrimal duct obstruction. Clinical & experimental ophthalmology. 2013, 41, pp.729-734.
62. Saleh G.M., Gauba V., Tsangaris P., Tharmaseelan K. Digital subtraction dacryocystography and syringing in the management of epiphora. Orbit. 2007, 26(4), pp. 249-253.
63. Saraç K., Hepşen I.F., Bayramlar H., Uguralp M., Toksöz M., Baysal T. Computed tomography dacryocystography. European journal of radiology. 1995, 19(2), pp.128-131.
64. Shen G.L., Ng J.D., Ma X.P. Etiology, diagnosis, management and outcomes of epiphora referrals to an oculoplastic practice. International Journal of Ophthalmology. 2016, 9(12), pp.1751-1755.
65. Shigeta K., Takegoshi H., Kikuchi S. Sex and age differences in the bony nasolacrimal canal: an anatomical study. Archives of ophthalmology (Chicago, Ill.: 1960). 2007, 125(12), pp.1677-1681.
66. Shkol'nik S.F. Sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniyu zabolevaniy slezootvodyachego trakta [Modern approaches to the diagnosis and treatment of diseases of the lacrimal tract]. Prakticheskaya meditsina [Practical medicine]. 2012, 2(4), pp. 173-176.
67. Singh S., Ali M.J. A review of diagnostic and therapeutic dacryoendoscopy. Ophthalmic plastic and reconstructive surgery. 2019, 35, p.519-524.
68. Singhla A., Ballal S., Guruvaiah N., Ponnatapura J. Evaluation of epiphora by topical contrast-enhanced CT and MR dacryocystography: which one to choose? Acta radiologica (Stockholm, Sweden : 1987). 2023, 64(3), pp.1056-1061.
69. Su Y., Zhan L., Li L., Fa X., Xiao, C. Surgical procedure of canaliculoplasty in the treatment of primary canaliculitis associated with canalicular dilatation. BMC Ophthalmology. 2020, 20(1), p.245
70. Tan M.C., Young S., Amrith S., Sundar G. Epidemiology of oculoplastic conditions: the Singapore experience. Orbit. 2012, 31(2), pp.107-113
71. Trimarchi M., Vinciguerra A., Resti A.G., Giordano L., Bussi M. Multidisciplinary approach to lacrimal system diseases. Acta otorhinolaryngologica Italica. 2021, 41(Suppl. 1), S:102-S107.
72. Tsai C.Y., Jiesisibieke Z.L., Tao P., Wang Y. C., Jiesisibieke D., Chien C.W., et al. Prevalence of eye and adnexal disorders among elderly inmates in Taiwan prisons. BMC Public Health. 2024, 24(1), p.334.
73. Tucker N., Chow D., Stockl F., Codère F., Burnier M. Clinically suspected primary acquired nasolacrimal duct obstruction: clinicopathologic review of 150 patients. Ophthalmology, 1997. 104(11), 1882-1886. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(97\)30012-8](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(97)30012-8)
74. Udhay P., Noronha O.V., Mohan R.E. Helical computed tomographic dacryocystography and its role in the diagnosis and management of lacrimal drainage system blocks and medial canthal masses. Indian Journal of Ophthalmology. 2008, 56(1), pp.31-37.
75. Ugurbas S.H., Zilelioglu G., Saatci M. Otolaryngological findings in congenital duct obstruction and implications for prognosis. The British journal of ophthalmology. 2000, 84, pp.917-918.
76. Wang J., Zhang H., Yan J, Zhang T. Literature review on the distribution characteristics and antimicrobial resistance of bacterial pathogens in neonatal sepsis. The

journal of maternal-fetal & neonatal medicine. 2022, 35(5), pp. 861-870.

77. Weil D., Aldecoa J.P., Heidenreich A.M. Diseases of the lacrimal drainage system. Current opinion in ophthalmology. 2001, 12(5), pp.352-356.

78. Weber R.K., Keel R, Schaefer S.D., Della Rocca R.C. Atlas of Lacrimal Surgery, Vol. 10. Springer Science & Business Media; 2007. 156p.

79. Woog J.J. The incidence of symptomatic acquired lacrimal outflow obstruction among residents of Olmsted County, Minnesota, 1976-2000 (an American Ophthalmological Society thesis). Transactions of the

American Ophthalmological Society. 2007, 105, pp. 649-666.

80. Yazici B., Yazici Z. Frequency of the common canaliculus: a radiological study. Archives of ophthalmology (Chicago, Ill.: 1960). 2000, 118(10), pp.1381–1385.

81. Yang J.W., Oh H.N. Success rate and complications of endonasal dacryocystorhinostomy with unciformectomy. Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology. 2012, 250, pp.1509–1513.

82. <https://tardokanatomy.ru/content/glaz-i-organy-zreniya> (date of access April 27, 2024).

#### Information about authors:

<sup>1</sup>**Dautbayeva Zhibek Seitkhanovna** - PhD, Associate professor of the Department of Eye Diseases, NJSC "Astana Medical University", phone: +7 777 770 0733, e-mail: [dautbayeva.zh@amu.kz](mailto:dautbayeva.zh@amu.kz), <https://orcid.org/0000-0003-0619-3598>, Astana, Republic of Kazakhstan;

<sup>1</sup>**Abdrakhmanova Zhanar Sagatbekovna** - Doctor of Medical Sciences, Associate professor of the Department of Radiology, Scientific Research Institute of Radiology named after ZH.H. Khamzabayev, NJSC "Astana Medical University", phone: 8 701 536 00 31, e-mail: [zhanna-ayan74@mail.ru](mailto:zhanna-ayan74@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-1890-0862>, Astana, Republic of Kazakhstan;

<sup>1</sup>**Rakhimzhanova Raushan Ibzhanovna** - Doctor of Medical Sciences, Department of Radiology, Scientific Research Institute of Radiology named after ZH.H. Khamzabayev, NJSC "Astana Medical University", phone: 8 701 228 80 58, e-mail: [rakhimzhanova01@rambler.ru](mailto:rakhimzhanova01@rambler.ru), <https://orcid.org/0000-0002-3490-6324>, Astana, Republic of Kazakhstan;

<sup>1</sup>**Akhmedyanova Zeynet Ugubaevna** - Candidate of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Eye Diseases of NJSC "Astana Medical University", phone: +7 702 493 3177, e-mail: [ahmedyanova.z@amu.kz](mailto:ahmedyanova.z@amu.kz), <https://orcid.org/0000-0003-3065-8973>, Astana, Republic of Kazakhstan;

<sup>1</sup>**Makenkyzy Akerke** – PhD student, NJSC "Astana Medical University", phone +7 778 523 50 54, e-mail: [akerkemakenkyzy@gmail.com](mailto:akerkemakenkyzy@gmail.com), <https://orcid.org/0009-0009-7806-1181>, Astana, Republic of Kazakhstan;

<sup>1</sup>**Takeeva Natalya Frantsevna** - Doctor of Radiology, Scientific Research Institute named after Academician Zh.Kh. Khamzabaeva, NJSC "Astana Medical University", phone: +7 701 313 30 03, mail: [natasfra1982@gmail.com](mailto:natasfra1982@gmail.com), Astana, Republic of Kazakhstan;

<sup>1</sup>**Saitova Kulbaram Mendybaevna** - Doctor of Radiology, Scientific Research Institute of Radiology named after Zh.Kh. Khamzabayev, NJSC "Astana Medical University", phone: +77770717567, e-mail: [nurpeisova\\_kulbaram@mail.ru](mailto:nurpeisova_kulbaram@mail.ru), Astana, Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup>**Kussainova Assiya Abikhasovna** - PhD, assistant of the Department of Infectious Diseases, Dermatovenerology and Immunology, NJSC "Semey Medical University", phone: 8 707 498 73 48, e-mail: [kuzilas@mail.ru](mailto:kuzilas@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-5738-0804>, Semey, Republic of Kazakhstan;

<sup>1</sup>**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](mailto:laura.kassym@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0003-4448-6455>, Astana, Republic of Kazakhstan.

#### \* Corresponding author:

**Kassym Laura Talgatkyzy** – (Associate Professor Department of General practice with a course of evidence-based medicine) NJSC "Astana Medical University", Astana, Republic of Kazakhstan.

**Postal address:** Republic of Kazakhstan, 010000, Astana, Beibitshilik street 49A.

**E-mail:** [laura.kassym@gmail.com](mailto:laura.kassym@gmail.com)

**Phone:** 8 777 735 10 62

Получена: 24 Января 2024 / Принята: 21 Июня 2024 / Опубликовано online: 30 Июня 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.3.018

УДК 616.379-008.64; 616.36-002.2

## HCV -ИНФЕКЦИЯ И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

**Манзура С. Баймуханова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0009-0008-7546-1190>

**Гаухар М. Курманова<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-5768-0209>

**Жанай А. Аканов<sup>3</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-9682-5941>

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

<sup>2</sup> Казахский национальный университет им. Аль-Фараби, г. Алматы, Республика Казахстан;

<sup>3</sup> Клиника «ААА», г. Алматы, Республика Казахстан.

### Резюме

**Введение.** Вирус гепатита С (ВГС) и сахарный диабет (СД) одни из основных проблем общественного здравоохранения, которые являются тяжелым бременем для здоровья человека и материально затратны во всем мире [21,44,62,70]. HCV-инфекция вызывает такие проявления со стороны печени, как гепатит, цирроз и гепатоцеллюлярная карцинома, также участвуют в патогенезе внепеченочных проявлений, среди которых метаболические нарушения, такие как СД. Множественные продольные и поперечные исследования показали более высокую заболеваемость и распространенность гипергликемии у серопозитивных к ВГС, чем в группе контроля без инфекции ВГС. [41,55]

Диабетогенный потенциал печени известен давно, и в 1906 году [38] для определения этого состояния было предложено название «гепатогенный диабет» (ГД). В настоящее время СД2 и ГД лечат аналогичным образом, потому что нет стандартизированных рекомендаций. Различные патофизиологические основы ГД могут влиять на варианты лечения. В одной из обзорных статей обсуждается существование ГД как отдельного заболевания с высокими показателями распространенности, сильной патофизиологической основой, клиническими и терапевтическими последствиями, а также широко распространенным скептицизмом и пробелами в знаниях. Тем не менее, это все еще недооцененная проблема, и научные организации не признают ее как отдельный тип диабета. [2]

**Цель:** обобщение сведений литературы о коморбидности сахарного диабета 2 типа и вирусного гепатита С.

**Стратегия поиска.** Проведен аналитический обзор источников в открытом доступе из научных баз данных Scopus, PubMed, Google Scholar, Web of Science, e-Library за последние 20 лет (2003-2023 гг.). Для поиска были использованы ключевые слова: сахарный диабет, гепатогенный диабет, HCV-инфекция, вирусный гепатит «С», инкретины, инсулинорезистентность, НАЖБП. Публикации, включенные в обзор литературы, были полнотекстовые статьи на русском и английском языках. Всего было проанализировано 143, из них цели исследования и критериям включения соответствовали 70.

**Результаты.** В обзорном материале представлены возможные патогенетические механизмы влияния HCV инфекции на развитие и течение сахарного диабета.

**Заключение.** На основании проведенного обзора литературы установлено, что основной задачей для проведения мероприятий по профилактике, раннему выявлению и снижению риска развития осложнения при сахарным диабетом и вирусном гепатите С, являются сочетание просветительской, профилактической, скрининговой и лечебной работы.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, гепатогенный диабет, HCV-инфекция, вирусный гепатит «С», инкретины, инсулинорезистентность, НАЖБП.

### Abstract

## HCV INFECTION AND DIABETES MELLITUS. LITERATURE REVIEW.

**Manzura S. Baimukhanova<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-6040-4187>

**Gaukhar M. Kurmanova<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-5768-0209>

**Zhanay A. Akanov<sup>3</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-9682-5941>

<sup>1</sup> Kazakhstan Medical University "Higher School of Public Health", Almaty, Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup> Kazakh National University named after Al-Farabi, Almaty, Republic of Kazakhstan;

<sup>3</sup> «ААА» Clinic, Almaty, Republic of Kazakhstan.

**Introduction.** Hepatitis C virus (HCV) and diabetes mellitus (DM) are among the major public health problems that are a heavy burden on health and costly around the world [21,44,62,70]. HCV infection causes liver manifestations such as hepatitis, cirrhosis, and hepatocellular carcinoma, and is also involved in the pathogenesis of extrahepatic manifestations, including metabolic disorders such as diabetes. Multiple longitudinal and cross-sectional studies have shown a higher incidence and prevalence of hyperglycemia in HCV seropositive than in controls without HCV infection. [41,55].

The diabetogenic potential of the liver has long been known, and in 1906 [38] the name "hepatogenic diabetes" (HD) was proposed to define this condition. Currently, DM2 and HD are treated similarly because there are no standardized

recommendations. Various pathophysiological underpinnings of HD may influence treatment options. One review article discusses the existence of HD as a distinct disease with high prevalence rates, a strong pathophysiological basis, clinical and therapeutic implications, and widespread skepticism and knowledge gaps. However, it is still an underestimated problem and scientific organizations do not recognize it as a separate type of diabetes. [2]

**Aim:** to summarize the literature on the comorbidity of type 2 diabetes mellitus and viral hepatitis C.

**Search strategy.** We have conducted an analytical review of open access sources from scientific databases Scopus, PubMed, Google Scholar, Web of Science, e-library over the past 20 years (2003-2023). Key words were used for the search: diabetes mellitus, hepatogenic diabetes, HCV infection, viral hepatitis C, incretins, insulin resistance, NAFLD. The publications included in the literature review were full-text articles in Russian and English. A total of 143 were analyzed, of which 70 met the study objectives and inclusion criteria.

**Results.** The review material presents possible pathogenetic mechanisms of the influence of HCV infection on the development and course of diabetes mellitus.

**Conclusion.** Based on the literature review, it was found that the main task for carrying out measures for the prevention, early detection and reduction of the risk of developing complications in diabetes mellitus and viral hepatitis C is a combination of educational, preventive, screening and therapeutic work.

**Keywords:** *diabetes mellitus, hepatogenic diabetes, HCV infection, viral hepatitis C, incretins, insulin resistance, NAFLD.*

Түйіндеме

## НСV ИНФЕКЦИЯСЫ ЖӘНЕ ҚАНТ ДИАБЕТИ. ӘДЕБИ ШОЛУ.

**Манзура С. Баймуханова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0009-0008-7546-1190>

**Гаухар М. Курманова<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-5768-0209>

**Жанай А. Аканов<sup>3</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-9682-5941>

<sup>1</sup> "Қоғамдық денсаулық сақтау жоғары мектебі" Қазақстан медициналық университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup> Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>3</sup> «ААА» клиникасы, Алматы қ., Қазақстан Республикасы.

**Кіріспе.** С гепатиті вирусы (ГСВ) және қант диабеті (ҚД) бүкіл әлемде денсаулыққа ауыр салмақ түсіретін және қымбат тұратын қоғамдық денсаулық сақтаудың негізгі проблемаларының бірі болып табылады [19,43,61,73].

ГСВ инфекциясы гепатит, цирроз және гепатоцеллюлярлық карцинома сияқты бауыр көріністерін тудырады, сонымен қатар бауырдан тыс көріністердің, соның ішінде қант диабеті сияқты метаболикалық бұзылулардың патогенезіне қатысады. Көптеген бойлық және көлденең зерттеулер ГСВ инфекциясы жоқ бақылау тобына қарағанда, ГСВ серопозитивті науқастарда гипергликемияның жоғары жиілігі мен таралуын көрсетті. [40,54].

Бауырдың диабетогендік потенциалы бұрыннан белгілі және 1906 жылы [37] бұл жағдайды анықтау үшін «гепатогенді қант диабеті» (ГҚД) атауы ұсынылды. Қазіргі уақытта стандартталған ұсыныстар жоқ болғандықтан, ҚД және ГҚД ұқсас емделуде. ГҚД-тің әртүрлі патофизиологиялық негіздері емдеу нұсқаларына әсер етуі мүмкін. Бір шолу мақаласында жоғары таралу деңгейі, күшті патофизиологиялық негізі, клиникалық және терапевтік салдары, кең таралған скептицизм мен білім алшақтығы бар ерекше ауру ретінде HD бар екендігі талқыланады. Дегенмен, бұл әлі де бағаланбаған мәселе және ғылыми ұйымдар оны қант диабетінің жеке түрі ретінде мойындамайды. [2]

**Мақсаты** - 2 типті қант диабеті мен вирустық гепатит С ілеспелі аурулары туралы әдебиеттерді қорытындылау.

**Іздеу стратегиясы.** Біз соңғы 20 жылда (2003-2023) Scopus, PubMed, Google Scholar, Web of Science, e-library ғылыми деректер қорларынан ашық қолжетімділік көздеріне аналитикалық шолу жасадық. Іздеу үшін негізгі сөздер қолданылды: қант диабеті, гепатогенді қант диабеті, HCV инфекциясы, вирустық гепатит С, инкретин, инсулинге төзімділік, NAFLD. Әдеби шолуға енгізілген басылымдар орыс және ағылшын тілдеріндегі толық мәтінді мақалалар болды. Барлығы 143 талдау жасалды, оның 70-і зерттеу мақсаттары мен қосу критерийлеріне сәйкес келді.

**Нәтижелер.** Шолу материалында HCV инфекциясының қант диабетінің дамуы мен ағымына әсер етуінің ықтимал патогенетикалық механизмдері көрсетілген.

**Қорытынды.** Әдебиеттерге шолу негізінде қант диабеті мен вирусты С гепатиті асқинуларының алдын алу, ерте анықтау және даму қаупін төмендету бойынша іс-шараларды жүргізудің негізгі міндеті білім беру, профилактикалық, скринингтік және емдік жұмыстарды біріктіру болып табылатыны анықталды.

**Түйінді сөздер:** *қант диабеті, гепатогенді қант диабеті, HCV инфекциясы, вирустық гепатит С, инкретин, инсулинге төзімділік, алкогольсіз майлы бауыр ауруы.*

### Для цитирования:

Баймуханова М.С., Курманова Г.М., Аканов Ж.А. HCV -инфекция и сахарный диабет. Обзор литературы // Наука и Здравоохранение. 2024. Т.26 (3). С. 155-163. doi 10.34689/SH.2024.26.3.018

Baimukhanova M.S., Kurmanova G.M., Akanov Zh.A. HCV infection and diabetes mellitus. A review // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2024. Vol.26 (3), pp. 155-163. doi 10.34689/SH.2024.26.3.018

Баймуханова М.С., Курманова Г.М., Аканов Ж.А. HCV инфекциясы және қант диабеті. Әдеби шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2024. Т.26 (3). Б. 155-163. doi 10.34689/SH.2024.26.3.018

**Введение**

Основной характеристикой пациентов с сахарным диабетом 2 типа является инсулинорезистентность, которая имеет большую роль в прогрессировании фиброза и оказывает негативное влияние на терапевтический ответ при проведении противовирусной терапии у пациентов с ХГС [18,20,32,59]. Известно, что ВГС ассоциирован с развитием гиперинсулинемии, инсулинорезистентности (ИР) и дисфункцией β-клеток поджелудочной железы [5]. Механизмы, с помощью которых ВГС вызывает ИР и СД, включают прямые вирусные эффекты, провоспалительные цитокины и другие иммуноопосредованные процессы.

Нормогликемия же требует скоординированного ответа секреции инсулина, печеночного и периферического поглощения глюкозы, подавления синтеза глюкозы в печени. То же самое достигается с помощью сложного процесса контроля, включающего несколько тканей и межорганные перекрестные влияния, включая печень, поджелудочную железу, мышцы и жировые ткани, а также ряд циркулирующих факторов [12]. Печень играет ключевую роль в гомеостазе глюкозы, регулируя несколько путей метаболизма глюкозы, таких как гликолиз, гликогенолиз, глюконеогенез и гликогенез.

Таким образом, дисфункция печени, влияет на метаболизм глюкозы. На самом деле связь между циррозом печени (ЦП) и сахарным диабетом (СД) известна давно [35,53]. Распространенность СД у пациентов с НАЖБП колеблется от 20 до 70%, что значительно превышает распространенность СД 2 типа (СД2) в общей популяции, составляющую 6,28% [39,54].

Цирроз печени, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) [8], вызванные вирусами гепатита С (ВГС) могут считаться диабетогенными состояниями. Новые данные говорят, что у пациентов с «гепатогенным диабетом» сложное взаимодействие между печенью, поджелудочной железой, скелетными мышцами, кишечником и жировой тканью, которые участвуют в патогенезе нарушения толерантности к глюкозе (НТГ), нарушении гликемии натощак (НГН) и сахарного диабета 2 типа [7,69].

**Цель:** обобщение сведений литературы о коморбидности сахарного диабета 2 типа и вирусного гепатита С.

**Стратегия поиска.** В данное исследование включены публикации, взятые для анализа из наиболее актуальных баз данных: Scopus, PubMed, Google Scholar, Web of Science, e-library за последние 20 лет (2003-2023 гг.). Критериями включения статей были: оригинальные научные труды, такие как мета-анализы, систематические обзоры, статьи, книги, патенты на английском и русском, казахском языках. Критериями исключения являлись: статьи на других иностранных языках кроме русского, казахского и английского, абстракты (резюме), газетные статьи. Для поиска были использованы ключевые слова: сахарный диабет, гепатогенный диабет, HCV-инфекция, вирусный гепатит «С», инкретины, инсулинорезистентность, НАЖБП. Изначально согласно поисковым запросам и ключевым словам, было найдено 143 статьи, затем было исключено 13 дубликата статей, преимущественно на английском языке, исключены 28 работ, опубликованных в зарубежных базах данных,

требующих платного доступа, исключено 32 научных труда не соответствующих теме обзора. Итого из 143 статей для обзора было выбрано 70 литературы. Алгоритм отбора источников представлен на рис.1.



**Рисунок 1. Схема отбора статей.**

(Figure 1. Flow diagram of materials extraction)

**Статистические данные.**

По данным на 2021г около 58 миллионов человек во всем мире живут с инфекцией, вызванной вирусом гепатита С (ВГС). [66]. Первичным местом репликации ВГС являются гепатоциты в печени, но также были задокументированы другие органы-мишени репликации, включая островковые клетки поджелудочной железы. [13,57,24,59].

Распространенность ВГ «С» в Казахстане составляет- 23233 пациента, а с сахарным диабетом 382000 пациентов, из них 352000 с сахарным диабетом 2 типа. (Национальный регистр СД РК, 2021 г.) [1]. Следовательно, имеется гипо-диагностика HCV-инфекции, и позднее выявлении СД 2 типа.

За последние годы в терапии вирусного гепатита С был достигнут прогресс благодаря внедрению противовирусных препаратов прямого действия (ПППД), которые к тому же и улучшают гликемический контроль у коморбидных пациентов [33].

**Роль печени и HCV инфекции в развитии СД.**

В опубликованном систематическом обзоре, в который входило 58 исследований с количеством пациентов 9705, общая распространенность СД у взрослых пациентов с циррозом печени составила 31%. У пациентов с НАЖБП-циррозом была самая высокая распространенность диабета (56%), за которым следовал криптогенный цирроз (51%), а у пациентов с циррозом ВГС и ВГВ - 32,2% и 22,2% соответственно [19]. Из-за множества общих факторов риска распространенность СД выше при метаболическом циррозе, чем при вирусном циррозе.

Однако, поскольку печеночный диабет в своем истинном смысле относится к диабету, вызванному дисфункцией печени как таковой, этиология цирроза печени может иметь значительное влияние на его возникновение. Во многих исследованиях не сообщалось о дифференциальной распространенности СД2 и вирус-ассоциированного диабета. В исследованиях, где распространенность гепатогенного диабета целенаправленно рассматривалась с помощью ОГТТ (орального глюкозотолератного теста), показатели варьировались от 21% до 57%. Wang X. et al. [30,66] и Ramachandran T.M. et al. [56] сообщили о

распространенности ГД в 15,9% и 29,2%, соответственно, на основании только клинического анамнеза, т.е. дебюта СД после постановки диагноза цирроз печени (ЦП). Относительно более низкие показатели распространенности ГД в их исследованиях означают актуальность проведения ОГТТ. Для выявления СД у пациентов с ЦП требуется ОГТТ, так как уровни FBG (фибриногена) и гликолизированного гемоглобина (HbA1c) могут быть ошибочно низкими [57,36,51]. Пациенты с ЦП, у которых нормальные значения FBG и HbA1c, но патологический ОГТТ, вероятно, имеют гепатогенный диабет. Из-за патофизиологических различий, а также клинических и терапевтических разветвлений ГД следует отличать от СД 2 типа.

#### **Влияние инкретинов на гликемию.**

Инкретины также выполняют важную функцию в поддержании гомеостаза глюкозы. Энтероэндокринные клетки продуцируют два встречающихся в природе инкретина, глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) и глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид, которые регулируют гликемический контроль, повышая секрецию инсулина и снижая секрецию глюкагона в постпрандиальный период. Дипептидилпептидаза 4 (ДПП-4) представляет собой ассоциированную с мембраной пептидазу, которая имеет широкий диапазон распределения в органах и проявляет плейотропные эффекты благодаря своей пептидазной активности. ДПП4 инактивирует ГПП-1, что приводит к развитию гипергликемии [36,51]. У пациентов с гепатитами и циррозом более высокая активность ДПП-4 в сыворотке и экспрессия ДПП-4 в печени, что снижает инкретиновые эффекты [17]. Таким образом, снижение инкретиновых эффектов может играть роль в развитии гепатит-ассоциированного диабета.

#### **Гепатокины, адипокины, резистин, и их роль в формировании инсулинорезистентности.**

Это белки, которые регулируют системный метаболизм и энергетический гомеостаз, секретируются соответственно печенью и жировой тканью. Взаимодействие между гепатокинами, адипокинами и миокинами влияет на воспаление и метаболизм жиров в жировой ткани и скелетных мышцах, что может способствовать развитию ИР. Кроме того, некоторые гепатокины влияют на секрецию инсулина поджелудочной железой, что может независимо влиять на поглощение и метаболизм глюкозы в периферических тканях. Известно, что гепатокины вносят вклад в патогенез метаболического синдрома, НАЖБП и СД 2 типа. Кроме того, несколько гепатокинов контролируют секрецию инсулина поджелудочной железой, что может независимо влиять на поглощение глюкозы и метаболизм в периферических тканях. Многие гепатокины, в том числе фетуин А, фетуин В, ретинол-связывающий белок 4 и селенопротеин Р, связаны с индукцией метаболической дисфункции [64]. Следовательно, их значение в метаболических нарушениях при гепатитах заслуживает изучения.

Резистин представляет собой адипокин, который снижает чувствительность к инсулину в адипоцитах, скелетных мышцах и гепатоцитах. Было обнаружено, что уровень резистина в сыворотке значительно повышен у пациентов с гепатитами и циррозами, что может способствовать развитию ИР [16,24,37,48,62,69].

В проспективном исследовании из 96 пациентов с острой и хронической печеночной недостаточностью, у 51 (53,1%) из которых впервые развился сахарный диабет, скорее всего гепатогенного диабета, гликемические показатели улучшились у одной трети пациентов после улучшения функции печени без приема антигипергликемических препаратов [31].

По определению, гепатогенный диабет должен быть обратимым после трансплантации печени (ТП), потому что он вызван повреждением печени. Имеются данные об обратимости ГД при ТП, однако это происходит не у всех пациентов [61]. В одном из исследований СД регрессировал у 63,9% пациентов после ТП, в то время как СД не регрессировал у 36,1% пациентов после двух лет наблюдения. Обратимость хронической гипергликемии, по-видимому, определяется уровнем повреждения  $\beta$ -клеток поджелудочной железы до ТП и его улучшением после ТП. *Grancini V. и соавторы* [22,25] обнаружили, что улучшение функции  $\beta$ -клеток играет важную роль в регрессии диабета после ТП при наличии устойчивого снижения ИР. При прогрессировании цирроза происходит продолжающееся накопление токсических продуктов, что может привести к тяжелому неизлечимому повреждению  $\beta$ -клеток и снижает вероятность обратимости диабета. Диабетогенный потенциал иммуносупрессивной терапии возможная причина необратимости диабета после ТП.

#### **Внепеченочные проявления характерные для хронического гепатита С (ВГС).**

При хроническом течении HCV-инфекции около 70% больных имеют одно или несколько внепеченочных проявлений. СД2 относится к числу внепеченочных проявлений, а предиабет у пациентов с ВГС встречается в четыре раза чаще [23]. Патогенетический механизм, с помощью которого ВГС индуцирует СД2, многогранен, хотя в основном связан с развитием ИР, наблюдаемой до 70% случаев, с вирусными генотипами 1,2,3 и 4 и уровнями РНК ВГС.

ВГС реплицируется в  $\beta$ -клетках поджелудочной железы, вызывая дистресс, что снижает резерв  $\beta$ -клеток. Он через свои структурные и неструктурные белки, напрямую влияет на сигнальные пути инсулина, такие как IRS-1 и IRS-2. Косвенные механизмы ИР включают индуцированные ВГС: окислительный стресс; жирная печень; высвобождение воспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли- $\alpha$ ; субстрат инсулинового рецептора1; фосфорилирование; протеинкиназа В; активация генов глюконеогенеза, таких как глюкозо-6-фосфатаза; и фосфоенолпируваткарбоксикиназа 2 [33,41,42].

Некоторые проспективные исследования показали, что клиренс ВГС с помощью ПППД не только приводит к улучшению или регрессу статуса ИР до 90%, но также улучшает контроль гомеостаза глюкозы как у пациентов с СД2, так и у пациентов, не страдающих СД2, и вызывает значительное снижение заболеваемости СД2. [4,5].

Проспективное многоцентровое исследование случай-контроль, включавшее более 2400 пациентов с ВГС, наблюдаемое в среднем в течение 30 месяцев, продемонстрировало относительное снижение риска развития СД2 на 81% у пациентов с ВГС, получавших ПППД, по сравнению с нелечеными пациентами с ВГС. На каждые 15 переболевших ВГС сохраняется один случай

СД2 [10]. Кроме того, крупное ретроспективное исследование показало значительное снижение заболеваемости СД2 с 20,6/1000 человеко-лет у нелеченых пациентов с ВГС до 9,89 у пациентов, получавших ПППД ( $p < 0,001$ ). Данные подчеркивают центральную роль ВГС в увеличении риска развития ИР и СД2, а также то, что элиминация ВГС может обратить вспять ИР и предотвратить развитие СД2 [9].

Также в клиническом исследовании, целью которого было изучить взаимосвязь инфекции вируса гепатита С и сахарный диабет 2 типа, с участием 100 взрослых пациентов с циррозом печени, проходивших обследование для трансплантации печени, определяли вирус гепатита С (по утвержденным серологическим и гистологическим критериям). У 23 пациентов был сахарный диабет, 18 из которых получали инсулинотерапию. 19,1,  $p < 0,0001$  с отношением шансов для вируса гепатита С по статусу сахарного диабета 10,0 (95% доверительный интервал от 3,4 до 29,3). Анализ тех факторов, которые потенциально имеют отношение к развитию сахарного диабета, показал, что только вирус гепатита С значительно чаще встречается с сахарным диабетом, в то время как связь между сахарным диабетом и происхождением, полом, индексом массы тела и тяжестью цирроза печени была условной. При множественном логистическом регрессионном анализе статуса сахарного диабета по отношению к тем же переменным статистически значимым был только статус вируса гепатита С ( $p < 0,0001$ ). Происхождение, пол, тяжесть цирроза, индекс массы тела и терапия не были существенно связаны. И пришли к выводу, что у пациентов с циррозом печени, вызванным вирусом гепатита С, значительно выше частота сахарного диабета по сравнению с другими причинами. [46].

#### **Исследования, опровергающие взаимосвязь между ВГС и СД 2 типа.**

Например: в исследованиях Соединенных Штатов Америки, Кореи, Малазии и Польши приняли участие 2898 пациентов с хроническим ВГС, в том числе 1486 женского пола (51%) и 1412 мужского пола (49%) в возрасте от 19 до 91 года [12] (медиана возраста 58 лет), которым было назначено противовирусное лечение на основании многоцентрового исследования EpiTag база данных. Проведен анализ медицинской документации по физикальному обследованию по частоте и распространенности сахарного диабета. У каждого пациента определяли генотип ВГС. Фиброз печени оценивали с помощью биопсии печени и эластографии. В анализируемой работе определение генотипа 1 ВГС включает генотипы 1a и 1b вместе. Анализ доказал, что заболеваемость сахарным диабетом связана с пожилым возрастом больных  $p < 0,001$ , с мужским полом -  $p < 0,001$  и с прогрессированием фиброза печени  $p < 0,001$ . Больные с более выраженным фиброзом печени чаще страдают сахарным диабетом. Не обнаружено различий в частоте сахарного диабета 2 типа в зависимости от генотипа ВГС, в том числе генотипа 3 [56,65].

Это может быть связано с низкой долей пациентов с генотипами 2,3,4, и превалированием 1 или с распределением генотипов населения в Польше.

Поперечный анализ включал 439 708 участников со средним (SD) возрастом 39,4 (9,8) лет, и 54,1% населения составляли мужчины. Распространенность HBsAg (+) и

HCV Ab (+) участников составила 3,8 и 0,2% соответственно. Тридцать пять участников были положительными на HBsAg и на АТ к ВГС на исходном уровне [55,64]. Распространенность жировой болезни печени была выше у серопозитивных участников, чем у серонегативных участников. Распространенность диабета составила 3,8% ( $n = 16 485$ ). По сравнению с участниками без диабета, те, у кого диабет, чаще были пожилыми, мужчинами и нынешними курильщиками. Кроме того, у участников с диабетом на исходном уровне была более высокая доля семейного анамнеза диабета и жировой болезни печени по сравнению с теми, у кого диабета не было. Участники с диабетом также имели более высокие уровни ИМТ и ферментов печени [9] и более низкий уровень образования. Результаты показывают, что инфекция гепатита С, вероятно является фактором риска развития диабета у лиц с выраженным фиброзом печени, у пожилых людей и у лиц мужского пола.

Демографическая информация о когорте: средний возраст когорты составил  $43,3 \pm 15,3$  года, при этом средний возраст пациентов с хроническим гепатитом С выше, чем у пациентов с хроническим гепатитом В. Хронический ВГВ более распространен среди молодых людей в возрасте 19–34 лет (38,6%), по сравнению с хроническим ВГС (19,3%). В возрастной категории 51–70 лет хроническая ВГС-инфекция выявлена у 34,9% больных, хроническая ВГВ-инфекция – у 22,2%. Женщины составили 56% когорты с равным гендерным распределением в группах ВГВ и ВГС. Казахская этническая группа была представлена 64,8% когорты, русская этническая группа – 19,6%, а все остальные – 15,6%. Среди 82 700 зарегистрированных случаев 56,6% приходится на хронический ВГС, а 43,3% – на хроническую ВГВ-инфекцию. Доли коинфекций с хроническими HBV+HDV, HBV+HCV и HBV+HDV+HCV составили 10%, 3,5% и 0,5% соответственно. Хронические случаи составили 96,6% выборки в группе ВГВ и 99,0% в группе ВГС. Случаи печеночной недостаточности в остром периоде регистрировались только у больных ВГВ. Напротив, явления печеночной недостаточности, наложенные на хроническую инфекцию, были одинаковыми в обеих группах. У пациентов с хроническим ВГС доля портальной гипертензии была выше, чем у пациентов с ВГВ (2,3% против 1,9%). Другие осложнения, такие как асцит, гепаторенальный синдром и рак печени — ГЦР и ССС — были одинаковыми как у пациентов с ВГС, так и у пациентов с ВГВ. У пациентов с хроническим ВГС уровень смертности был выше, чем у пациентов с хроническим ВГВ (5,3% против 3,2%).

#### **Иммунные аспекты как при СД1, так и при СД2.**

Тип диабета, проявляющийся у пациентов с ХГС, не является классическим СД2, и определение пациентов с ВГС как страдающих СД2 является чисто условным и, возможно, неточным. В трех исследованиях сообщалось [6,23,27,63], что пациенты с ВГС с СД2 стройнее, чем контрольная группа с СД2, и демонстрируют значительно более низкие уровни холестерина липопротеинов низкой плотности, а также систолическое и диастолическое артериальное давление. Кроме того, у пациентов со смешанной криоглобулинемией (СК + ВГС) и СД 2 типа неорганоспецифические аутоантитела встречались чаще (34% против 18% соответственно), чем у пациентов с СК



+ ВГС без диабета. Был постулирован иммуноопосредованный механизм диабета, ассоциированного с СК + ВГС, и аналогичный патогенез может быть связан с диабетом у пациентов с ВГС. Эта гипотеза подкрепляется открытием, что аутоиммунные явления чаще встречаются у пациентов с СД2, чем считалось ранее. Однако, поскольку распространенность классических аутоиммунных маркеров  $\beta$ -клеток не увеличивается у пациентов с ВГС, могут быть задействованы другие иммунные явления. Хемокины могут быть важны в этом контексте.

ВГС-инфекция  $\beta$ -клеток может действовать путем усиления экспрессии и секреции гена *CXCL10* и рекрутирования Th1-лимфоцитов, которые секретируют IFN- $\gamma$  и TNF- $\alpha$ , которые индуцируют секрецию *CXCL10*  $\beta$ -клетками и, таким образом, поддерживают иммунный каскад. Этот каскад может приводить к появлению дисфункции  $\beta$ -клеток у генетически предрасположенных субъектов. В исследовании [16] подтвердили эту гипотезу, продемонстрировав более высокие уровни *CXCL10* в сыворотке у пациентов с ВГС с СД2, чем у пациентов без инфекции.

Двенадцать репрезентативных эпидемиологических исследований [67], продемонстрировали взаимосвязь между инфекцией ВГС и развитием сахарного диабета 2 типа (СД2). Анализы показали более высокую распространенность сахарного диабета у пациентов, серопозитивных к ВГС, чем в контрольной группе.  $P < 0,001$ , СД2 у пациентов с ВГС+ по сравнению с СД2 у контрольных субъектов.

Доказано что фиброз печени (F3-4 балла по шкале METAVIR) при двух генотипах HCV ассоциирован с инсулинорезистентностью, ожирением (в том числе абдоминальным), низким уровнем витамина D, неспецифическим воспалением, снижением липопротеидов высокой плотности меньше 1 ммоль/л и уменьшением секреции трансформирующего фактора роста  $\beta 1 < 400,0$  нг/мл, на фоне активации фактора некроза опухоли- $\alpha$ . При 1 генотипе HCV продвинутый фиброз печени сопряжен с метаболическим синдромом, а при 3 генотипе HCV с сахарным диабетом и стеатозом печени [26,60].

Основываясь на нашем текущем понимании, белки ВГС связываются с митохондриями и эндоплазматическим ретикуломом и способствуют окислительному стрессу. Последний опосредует сигналы с участием митоген-активируемой протеинкиназы p38 и активирует ядерный фактор каппа В. Этот фактор транскрипции играет ключевую роль в экспрессии цитокинов, фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа), интерлейкина 6, интерлейкина 8, роста опухоли фактор бета и лиганд Fas. TNF-альфа ингибирует функцию субстратов инсулиновых рецепторов и снижает экспрессию переносчика глюкозы и липопротеинлипазы в периферических тканях, что отвечает за развитие резистентности к инсулину. Кроме того, снижение уровня адипонектина, потеря адипонектиновых рецепторов и уменьшение противовоспалительного рецептора альфа, активируемого пролифератором пероксисом, в печени пациентов с ВГС могут способствовать уменьшению окисления жирных кислот, воспалению и, в конечном итоге, липотоксичности [63].

В многопараметрическом анализе резистентность к инсулину, измеренная с использованием модели HOMA-IR, положительно коррелировала со стадией фиброза, с более высокой степенью резистентности к инсулину у пациентов с более высокой степенью фиброза ( $p < 0,001$ ). Эта значимая взаимосвязь сохранялась даже после исключения пациентов с циррозом или после поправки на другие факторы, связанные с фиброзом, в однофакторном анализе. Инсулинорезистентность была значительно выше у азиатов, чем у европеоидов ( $p = 0,004$ ). Около половины (55,6%) пациентов, завершивших курс противовирусного лечения, имели устойчивый вирусологический ответ. Многопараметрическая логистическая регрессия выявила, что при генотипе 3 ВГС, более низкие уровни глюкозы натощак и более низкие уровни аспартатаминотрансферазы (АСТ) связаны с более высокими шансами на устойчивый вирусологический ответ. После поправки на эти переменные азиатская этническая принадлежность, более высокие уровни инсулина натощак и более высокие уровни HOMA-IR были связаны с более слабым вирусологическим ответом на терапию. [18,56,65].

Множественные эпидемиологические данные также указывают на актуальность ВГС-инфекции и развития нарушений углеводного обмена — нарушения гликемии натощак, непереносимости глюкозы или даже диабета. По оценкам, частота распространенности углеводных нарушений у больных хроническим вирусным гепатитом С в 4-10 раз выше, чем в популяции здоровых лиц, и встречается у 14-30% больных. Что касается популяционного исследования (Third National Health and Nutrition Examination Survey [NHA-NES III]) [63], то пациенты в возрастной категории от 40 лет и старше с ВГС страдали диабетом в 3 раза чаще, чем здоровые люди, тогда как распространенность диабета у пациентов с риском диабета факторов могло быть даже в 11 раз выше, как в анализируемой группе больных [9,54]. Другое тематическое исследование, проведенное Кустро и партнерами, показало, что частота диабета у пациентов с ВГС в 4 раза выше, чем у здоровых людей. В исследуемой группе 40% лиц имели нарушение толерантности к глюкозе (11,7% в общей популяции), а 7% страдали сахарным диабетом (4,9% в общей популяции) [13,68].

Эти исследования дополняют растущее количество данных, о том, что диабет является дополнительным метаболическим осложнением инфекции HCV.

#### Выводы

В настоящее время дискутируют о том, является ли ВГС фактором риска развития диабета, а также является ли диабет фактором риска внепеченочного проявления инфекции [2]. В свете современных исследований следует сделать вывод, что ВГС-инфекция является фактором риска развития инсулинорезистентности и диабета независимо от генотипа ВГС, а эффективное лечение ПППД снижает их частоту [58]. Поэтому важен скрининг на ВГС у пациентов с диабетом, а также активный скрининг на ВГС среди населения в целом для раннего выявления и лечения, что может снизить заболеваемость диабетом 2 типа.

**Вклад авторов.** Все авторы в равной мере принимали участие в поиске и проведении анализа литературных источников и написании разделов статьи.

**Конфликт интересов:** отсутствует.

**Финансирование:** не проводилось.

**Сведения о публикации:** Авторы заявляют, что ни один из блоков данной статьи не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами.

#### Литература:

1. Министерство здравоохранения Республики Казахстан. Электронный регистр диспансерных больных. <https://www.eisz.kz/логин>. (Дата обращения: 15.06.2023).
2. Adeva-Andany M.M., Pérez-Felpete N., Fernández-Fernández C., Donapetry-García C., Pazos-García C. Liver glucose metabolism in humans. *Bioscience reports*, 2016. 36(6), e00416. <https://doi.org/10.1042/BSR20160385>.
3. Adinolfi L.E., Petta S., Fracanzani A.L., Coppola C., Narciso V., Nevola R., Rinaldi L., Calvaruso V., Staiano L., Di Marco V., et al. Monitoring hepatitis C virus clearance with antiviral treatment to directly influence the incidence of major cardiovascular events: a prospective multicenter study. *Atherosclerosis*. 2020. 296: 40–47. doi: 0.1016/j.atherosclerosis.2020.01.010. [PubMed] [ CrossRef]
4. Adinolfi L.E., Nevola R., Guerrero B., D'Alterio G., Marrone A., Giordano M., Rinaldi L. Hepatitis C virus clearance by direct-acting antiviral treatments and impact on insulin resistance in chronic hepatitis C patients. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 2018. 33(7), 1379–1382. <https://doi.org/10.1111/jgh.14067>.
5. Alzahrani N. Hepatitis C virus, insulin resistance, and diabetes: A review. *Microbiology and immunology*, 2022. 66(10), 453–459. <https://doi.org/10.1111/1348-0421.13023>.
6. Antonelli A., Ferri C., Fallahi P., et al. Hepatitis C virus infection: evidence for an association with type 2 diabetes. *Diabetes care*, 2005. 28(10), 2548–2550. <https://doi.org/10.2337/diacare.28.10.2548>.
7. Antonelli A., Ferrari SM, Giuggioli D, Di Domenicantonio A, et al. Hepatitis C virus infection and type 1 and type 2 diabetes mellitus. *World J Diabetes*. 2014 Oct 15;5(5):586-600. doi: 10.4239/wjd.v5.i5.586. PMID: 25317237; PMCID: PMC4138583.
8. Armandi A., Rosso C., Caviglia G.P., Bugianesi E. Insulin Resistance across the Spectrum of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Metabolites*, 2021. 11(3), 155. <https://doi.org/10.3390/metabo11030155>.
9. Aytug S., Reich D., Sapiro L.E., Bernstein D., Begum N. Impaired IRS-1/PI3-kinase signaling in patients with HCV: a mechanism for increased prevalence of type 2 diabetes. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 2003. 38(6), 1384–1392. <https://doi.org/10.1016/j.hep.2003.09.012>.
10. Butt A.A., Yan P., Aslam S., Shaikh O.S., Abou-Samra A.B. Hepatitis C Virus (HCV) Treatment With Directly Acting Agents Reduces the Risk of Incident Diabetes: Results From Electronically Retrieved Cohort of HCV Infected Veterans (ERCHIVES). *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 2020. 70(6), 1153–1160. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz304>.
11. Candido R., Gaiotti S., Giudici F., Toffoli B., De Luca F., Velardi V., Petrucco A., Gottardi C., Manca E., Buda I., Fabris B., Bernardi S. Real-World Retrospective Study into the Effects of Oral Semaglutide (As a Switchover or Add-On Therapy) in Type 2 Diabetes. *Journal of clinical medicine*, 12(18), 6052. <https://doi.org/10.3390/jcm12186052>.
12. Castera L., Cusi K. Diabetes and cirrhosis: Current concepts on diagnosis and management. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 2023. 77(6), 2128–2146. <https://doi.org/10.1097/HEP.000000000000263>.
13. Chen L.K., Chou Y.C., Tsai S.T., Hwang S.J., Lee S.D. Type 1 diabetes mellitus associated with hepatitis C viral infection. *Diabetes*. 2005. 22: 340–343. doi: 10.1111/j.1464-5491.2005.01412.x.[PubMed] [CrossRef] [Академия Google].
14. Chevaliez S., Pawlotsky J.M. HCV Genome and Life Cycle. In S.L. Tan (Ed.), *Hepatitis C Viruses: Genomes and Molecular Biology*. Horizon Bioscience. 2006. Chapter 1.
15. Cui F, Blach S, Manzengo Mingiedi C, Gonzalez MA, Sabry Alaama A, Mozalevskis A et al. Global reporting of progress towards elimination of hepatitis B and hepatitis C. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023;8:332–42. doi: 10.1016/S2468-1253(22)00386-7.
16. De Oliveira Dos Santos A.R., de Oliveira Zanuso B., Miola V.F.B., Barbalho S.M., Santos Bueno P.C., et al. Adipokines, Myokines, and Hepatokines: Crosstalk and Metabolic Repercussions. *International journal of molecular sciences*, 2021. 22(5), 2639. <https://doi.org/10.3390/ijms22052639>.
17. Drucker D.J., Nauck M.A. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet (London, England)*, 2006. 368 (9548), 1696–1705. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69705-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69705-5).
18. D'Souza R., Sabin C.A., Foster G.R. Insulin resistance plays a significant role in liver fibrosis in chronic hepatitis C and in the response to antiviral therapy. *The American journal of gastroenterology*, 2005. 100(7), 1509–1515. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2005.41403.x>.
19. Easterbrook P., Luhmann N., Newman M., Walsh N., Lesi O., Doherty M. New WHO guidance for country validation of viral hepatitis B and C elimination. *The lancet. Gastroenterology & hepatology*. 2021. 6(10), 778–780. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(21\)00267-3](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(21)00267-3).
20. Elkrief L., Rautou P.E., Sarin S., Valla D., Paradis V., Moreau R. Diabetes mellitus in patients with cirrhosis: clinical implications and management. *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver*, 2016. 36(7), 936–948. <https://doi.org/10.1111/liv.13115>.
21. European Union HCV Collaborators. Hepatitis C virus prevalence and level of intervention required to achieve the WHO targets for elimination in the European Union by 2030: a modelling study. *The lancet. Gastroenterology & hepatology*, 2017. 2(5), 325–336. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(17\)30045-6](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(17)30045-6).
22. Garcia-Compean D., Jaquez-Quintana J.O., Gonzalez-Gonzalez J.A., Maldonado-Garza H. Liver cirrhosis and diabetes: risk factors, pathophysiology, clinical implications and management. *World journal of gastroenterology*, 2009. 15(3), 280–288. <https://doi.org/10.3748/wjg.15.280>.
23. Giordanino C., Bugianesi E., Smedile A., Ciancio A., Abate M.L., et al. Incidence of type 2 diabetes mellitus and glucose abnormalities in patients with chronic hepatitis C infection by response to treatment: results of a cohort study. *The American journal of gastroenterology*, 2008. 103(10), 2481–2487. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2008.02002.x>.
24. Gonzalez-Gil A.M., Elizondo-Montemayor L. The Role of Exercise in the Interplay between Myokines, Hepatokines, Osteokines, Adipokines, and Modulation of Inflammation for

- Energy Substrate Redistribution and Fat Mass Loss: A Review. *Nutrients*, 2020. 12(6), 1899. <https://doi.org/10.3390/nu12061899>.
25. *Grancini V., Trombetta M., Lunati M.E., Boselli M.L., Gatti S., Donato M.F., Palmieri E., Resi V., Pugliese G., Bonadonna R.C., Orsi E.* Central role of the  $\beta$ -cell in driving regression of diabetes after liver transplantation in cirrhotic patients. *J Hepatol*. 2019. 70:954-62. PMID:30677460 DOI:10.1016/j.jhep.2019.01.015
26. *Hammerstad S.S., Blackard J.T., Lombardi A., Owen R.P., Concepcion E., Yi Z., Zhang W., Tomer Y.* Hepatitis C Virus Infection of Human Thyrocytes: Metabolic, Hormonal, and Immunological Implications. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 2020. 105(4), 1157–1168. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz241>
27. *Harrison S.A.* Liver disease in patients with diabetes mellitus. *Journal of clinical gastroenterology*, 2006. 40(1), 68–76. <https://doi.org/10.1097/01.mcg.0000190774.91875.d2>
28. *Hickman I.J., Macdonald G.A.* Impact of diabetes on the severity of liver disease. *The American journal of medicine*, 2007. 120(10), 829–834.
29. *Hliwa A., Ramos-Molina B., Laski D., Mika A., Sledzinski T.* The Role of Fatty Acids in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Progression: An Update. *International journal of molecular sciences*, 2021. 22(13), 6900. <https://doi.org/10.3390/ijms22136900>.
30. *Holstein A., Hinze S., Thiessen E., Plaschke A., Egberts E.H.* Clinical implications of hepatogenous diabetes in liver cirrhosis. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 2002. 17(6), 677–681. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1746.2002.02755>.
31. *Hu H., Hu X., Tian C., Zhu Y., et al.* Diabetes is associated with poor short-term prognosis in patients with hepatitis B virus-associated acute-on-chronic liver failure. *Hepatol Int*. 2021. [PMID:34373965 DOI:10.1007/s12072-021-10243-1].
32. *Hui J.M., Sud A., Farrell G.C., Bandara P., Byth K., Kench J.G., McCaughan G.W., George J.* Insulin resistance is associated with chronic hepatitis C virus infection and progression of fibrosis. *Gastroenterology*. 2003. 125: 1695–1704. [PubMed]. [Академия Google].
33. *Jakobsen JC, Nielsen EE, Feinberg J, Katakam KK, Fobian K, Hauser G, et al.* Direct-acting antivirals for chronic hepatitis C. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Sep 18;9(9):CD012143. doi: 10.1002/14651858.CD012143.pub3. PMID: 28922704; PMCID: PMC6484376.
34. *Jumabayeva A., Nersesov A., Kulzhanov M., Nefedova M., Nuraliyeva G., Rakhimbekova G., Tanabayeva S., Fakhradiyev I.* Prevalence of Viral Hepatitis B, C, and D in Kazakhstan. *The Scientific World Journal*, 2022, 9102565. <https://doi.org/10.1155/2022/9102565>
35. *Khan M.A.B., Hashim M.J., King J.K., Govender R.D., Mustafa H., Al Kaabi J.* Epidemiology of Type 2 Diabetes - Global Burden of Disease and Forecasted Trends. *J Epidemiol Glob Health*. 2020. 10:107-111. [PMID:32175717 DOI:10.2991/jeqh.k.191028.001]
36. *Konishi I., Hiasa Y., Shigematsu S., Hirooka M., Furukawa S., Abe M., Matsuura B., Michitaka K., Horiike N., Onji M.* Diabetes pattern on the 75 g oral glucose tolerance test is a risk factor for hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus. *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver*, 2009. 29(8), 1194–1201. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2009.02043>.
37. *Kucukoglu O., Sowa J.P., Mazzolini G.D., Syn W.K., Canbay A.* Hepatokines and adipokines in NASH-related hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2021. 74:442-57. PMID:33161047 DOI:10.1016/j.jhep.2020.10.030
38. *Kumar R., Garcia-Compeán D., Maji T.* Hepatogenous diabetes: Knowledge, evidence, and skepticism. *World journal of hepatology*, 2022. 14(7), 1291–1306. <https://doi.org/10.4254/wjh.v14.i7.1291>.
39. *Kuroda T., Hirooka M., Koizumi M., Ochi H., Hisano Y., Bando K., Matsuura B., Kumagi T., Hiasa Y.* Pancreatic congestion in liver cirrhosis correlates with impaired insulin secretion. *Journal of gastroenterology*, 2015. 50(6), 683–693. <https://doi.org/10.1007/s00535-014-1001-8>.
40. *Lecube A., Hernández C., Genesca J., Esteban J.I.* High prevalence of glucose abnormalities in patients with hepatitis C virus infection: a multivariate analysis considering the liver injury. *Diabetes care*, 2004. 27(5), 1171–1175. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.5.1171>.
41. *Lee W.G., Wells C.I., McCall J.L., Murphy R., Plank L.D.* Prevalence of diabetes in liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2019;35:e3157. PMID: 30901133 DOI: 10.1002/dmrr.3157
42. *Lee M.H., Yang H.I., Wang C.H., et al.* Hepatitis C virus infection and increased risk of cerebrovascular disease. *Stroke*, 2010. 41(12), 2894–2900. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.598136>.
43. *Lombardi A., Mondelli M.U.* ESCMID Study Group for Viral Hepatitis (ESGVH) Hepatitis C: Is eradication possible? *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver*, 2019. 39(3), 416–426. <https://doi.org/10.1111/liv.14011>.
44. *Love K.M., Liu Z.* DPP4 Activity, Hyperinsulinemia, and Atherosclerosis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 2021. 106(6), 1553–1565. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab078>.
45. *Marra F., Svegliati-Baroni G.* Lipotoxicity and the gut-liver axis in NASH pathogenesis. *Journal of hepatology*, 2018. 68(2), 280–295. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.11.014>
46. *Mazzaro C., Quartuccio L., Adinolfi L.E., Roccatello D., Pozzato G., Nevola R., Tonizzo M., Gitto S., et al.* A Review on Extrahepatic Manifestations of Chronic Hepatitis C Virus Infection and the Impact of Direct-Acting Antiviral Therapy. *Viruses*. 2021 Nov 9;13(11):2249. doi: 10.3390/v13112249.
47. *McLean B.A., Wong C.K., Campbell J.E., Hodson D.J., Trapp S., Drucker D.J.* Revisiting the Complexity of GLP-1 Action from Sites of Synthesis to Receptor Activation. *Endocrine reviews*, 2021. 42(2), 101–132. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnaa032>
48. *Meex R.C.R., Bamm M.J.* Hepatokines: the relationship between non-alcoholic fatty liver disease and insulin resistance. *Nat Rev Endocrinol* 2017. 13: 509-20. [PMID:28621339 DOI:10.1038/nrendo.2017.56.
49. *Nauck M.A., Müller T.D.* Incretin hormones and type 2 diabetes. *Diabetologia*, 2023. 66(10), 1780–1795. <https://doi.org/10.1007/s00125-023-05956-x>.
50. *Nevola R., Acierno C., Pafundi PC, Adinolfi L.* Chronic hepatitis C infection causes cardiovascular disease and type 2 diabetes: mechanisms and treatment. *Minerva Med*.2020. 112: 118–200.

51. Nishida T., Tsuji S., Tsujii M., Arimitsu S., Haruna Y., Imano E., Suzuki M., et al. Oral glucose tolerance test predicts prognosis of patients with liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2006. 101:70-5. PMID:16405536 DOI:10.1111/j.1572-0241.2005.00307.x
52. Nishikawa H., Enomoto H., Ishii A., Iwata Y., Miyamoto Y., Ishii N., et al. Elevated serum myostatin level is associated with worse survival in patients with liver cirrhosis. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*. 2017. 8(6), 915–925. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12212>.
53. Orsi E., Grancini V., Menini S., Aghemo A., Pugliese G. Hepatogenous diabetes: Is it time to separate it from type 2 diabetes? *Liver Int* 2017;37:950-62.
54. Perseghin G., Mazzaferro V., Sereni L.P., Regalia E., Benedini S., Bazzigaluppi E., et al. Contribution of reduced insulin sensitivity and secretion to the pathogenesis of hepatogenous diabetes: effect of liver transplantation. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 2000.31(3), 694–703. <https://doi.org/10.1002/hep.510310320>.
55. Qiu J., Thapaliya S., Runkana A., Yang Y., Tsien C., Mohan M.L., et al. Hyperammonemia in cirrhosis induces transcriptional regulation of myostatin by an NF- $\kappa$ B-mediated mechanism. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013;110:18162-18167.
56. Rajewski P., Zarębska-Michaluk D., Janczewska E., Gietka A., Mazur W., et al. HCV Genotype Has No Influence on the Incidence of Diabetes-EpiTer Multicentre Study. *J Clin Med*. 2022 Jan 13;11(2):379. doi: 10.3390/jcm11020379.
57. Ramachandran T.M., Rajneesh A.H.R., Zacharia G.S., Adarsh R.P. Cirrhosis of Liver and Diabetes Mellitus: The Diabolic Duo? *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 2017. 11(9), OC01–OC05. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/30705.10529>.
58. Revie D., Salahuddin S.Z. 2011. Human cell types important for hepatitis C virus replication in vivo and in vitro: old assertions and current evidence. *Virology journal*, 8, 346. <https://doi.org/10.1186/1743-422X-8-346>.
59. Romero-Gómez M., Del Mar Viloria M., Andrade R.J., Salmerón J., Diago M. et al. Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology*. 2005 Mar;128(3):636-41. doi: 10.1053/j.gastro.2004.12.049. PMID: 15765399.
60. Shi J., Fan J., Su Q., Yang Z. Cytokines and Abnormal Glucose and Lipid Metabolism. *Frontiers in endocrinology*, 2019. 10, 703. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00703>
61. Skowroński M., Zozulińska D., Juszczyk J., Wierusz-Wysocka B. Hepatitis C virus infection: evidence of an association with type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2006. 29: 750.
62. Stepanova M., Younossi Z.M. Economic Burden of Hepatitis C Infection. *Clinics in liver disease*, 2017.21(3), 579–594. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2017.03.012>
63. Svegliati-Baroni G. et al. Lipidomic biomarkers and mechanisms of lipotoxicity in non-alcoholic fatty liver disease. *Free radical biology medicine*, 2019. 144, 293–309. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2019.05.029>.
64. Thandassery R.B., Montano-Loza A.J. Role of Nutrition and Muscle in Cirrhosis. *Current treatment options in gastroenterology*, 2016. 14(2), 257–273. <https://doi.org/10.1007/s11938-016-0093-z>.
65. Vasepalli P., Noor M.T., Thakur B.S. Hepatogenous Diabetes - A Report from Central India. *Journal of clinical and experimental hepatology*, 2022. 12(2), 312–318. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2021.08.018>.
66. Wang X., Mei X., Kong D. The effect of diabetes on the incidence of rebleeding after endoscopic treatment in patients with liver cirrhosis. *Expert Ter Med*. 2020. 20:1299-1306. [PMID: 32742363 DOI: 10.3892/etm.2020.8876].
67. Yeh M.L., Huang J.F., Yu M.L., Dai C.Y., Chuang W. L. Unveiling glucose abnormalities in patients with chronic hepatitis C infection. *The American journal of gastroenterology*, 2009. 104(4), 1051–1052. <https://doi.org/10.1038/ajg.2009.9>.
68. Younossi Z.M., Otgonsuren M., Henry L., Venkatesan, C., et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) with hepatocellular carcinoma (HCC) in the United States from 2004 to 2009. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 2015. 62(6), 1723–1730. <https://doi.org/10.1002/hep.28123>.
69. Zeng H., Cao M., Xia C. et al. Performance and effectiveness of hepatocellular carcinoma screening in individuals with HBsAg seropositivity in China: a multicenter prospective study. *Nat Cancer* 4, 1382–1394 (2023). <https://doi.org/10.1038/s43018-023-00618-8>
70. Zimmet P., Alberti K.G., Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature*, 2001. 414(6865), 782–787. <https://doi.org/10.1038/414782a>.

#### References: [1]

1. *Ministerstvo zdravookhraneniya Respubliki Kazakhstan. Elektronnyi registr dispansernykh bol'nykh*. [Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan. Electronic register of dispensary patients] [https://www.eisz.kz/login.\(data obrashheniya:15.06.2023g.\)](https://www.eisz.kz/login.(data obrashheniya:15.06.2023g.)).

#### Сведения об авторах:

**Курманова Гаухар Медеубаевна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой клинических дисциплин Казахского Национального Университета имени Аль-Фараби, тел.: 87752592299, e-mail: gkurman@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5768-0209>, г. Алматы, Республика Казахстан.

**Аканов Жанай Аканович**, доктор медицинских наук, профессор, президент ОФ «Казахстанское общество по изучению диабета», тел.:87071174800, e-mail: aaaendoclinic@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9682-5941>, г. Алматы, Республика Казахстан.

#### Корреспондирующий автор:

**Баймуханова Манзура Сериковна** – PhD докторант 2 года обучения по специальности 8D10141 – «Медицина» Казахский медицинский университет «Высшая школа общественного здравоохранения», г. Алматы, Республика Казахстан;

**Почтовый адрес:** Республика Казахстан, 050043, г. Алматы, ул.Торайгырова 15.

**E-mail:** manzurabaimuhanova@gmail.com

**Телефон:** +77074939706

Получена: 24 Февраля 2024 / Принята: 03 Июня 2024 / Опубликовано online: 30 Июня 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.3.019

УДК 725.51:664.768:64.066.8

## РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ И ФАКТОРЫ РИСКА ГЕСТАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА

**Камалжан Т. Надыров<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-0673-2208>

**Умытжан С. Самарова<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-8037-2677>

**Айгерім Е. Малгаждарова<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-8037-2677>

**Гульноза У. Алдабекова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0009-0009-1561-1094>

**Светлана Б. Абдрашидова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0009-0005-1464-131X>

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

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

### Резюме

**Актуальность:** Гестационный сахарный диабет (ГСД) в настоящее время является самой часто встречаемой формой нарушения обмена веществ у беременных, последствия которого являются значимыми для врачей различных специальностей. По данным Атласа Международной диабетической федерации (IDF) за 2021 год, более 21 миллионов детей родилось от матерей с различными формами нарушений углеводного обмена, основную часть которых - 80,3%, составил ГСД. [49]. Стремительный рост числа больных ГСД, с одной стороны, связан с увеличением влияния таких факторов риска, как материнский возраст, избыточный вес, малоподвижный образ жизни женщин, а с другой стороны, с внедрением в практику новых критериев его определения.

В некоторых странах распространенность ГСД достигает 17,8–41,9% (при использовании критериев Международной Ассоциации групп изучения диабета и беременности (IADPSG)). [42]. Таким образом, распространенность у беременных женщин ГСД на современном этапе становится важной медико-социальной проблемой, как для матери, так и плода.

**Цель:** изучение распространенности и факторов риска развития гестационного сахарного диабета по данным литературы.

**Стратегия поиска.** Поиск научных публикаций был произведен в базах данных: PubMed, Medline, eLibrary, при помощи научной поисковой системы Google Scholar. Глубина поиска - 10 лет. Всего было найдено 263 источника, из которых для последующего анализа были отобраны 80 публикаций. *Критерии включения:* публикации на русском и английском языках; публикации, включенные в базы PubMed, Medline, e-Library. *Критерии исключения:* публикации без четкого формулирования результатов и выводов; статьи, тезисы, имеющие платный доступ.

**Результаты и выводы.** Гестационный сахарный диабет (ГСД) является наиболее распространенным заболеванием среди беременных женщин, поражающим до 15-25% беременных во всем мире. ГСД возникает из-за нарушения регуляции уровня глюкозы во время беременности, которая приводит к тяжёлым последствиям, не только организму матери, но и организму плода. Проблема является междисциплинарной, т.е. требует пристального внимания, как со стороны врачей акушеров-гинекологов, так и врачей-эндокринологов.

**Ключевые слова.** гестационный сахарный диабет, преэклампсия, гипокинетика, гипоксия, гликемия.

### Abstract

## PREVALENCE AND RISK FACTORS OF GESTATIONAL DIABETES MELLITUS

**Kamalzhan T. Nadyrov<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-0673-2208>

**Umytzhana S. Samarova<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-8037-2677>

**Aigerim E. Malgazhdarova<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-8037-2677>

**Gulnoza U. Aldabekova<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0009-0009-1561-1094>

**Svetlana B. Abdrashidova<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0009-0005-1464-131X>

<sup>1</sup> NCJSC «Astana medical university», Astana, Republic of Kazakhstan;

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

**Introduction.** Gestational diabetes mellitus (GDM) is currently the most common form of metabolic disorder in pregnant women, the consequences of which are significant for doctors of various specialties. According to the Atlas of the International Diabetes Federation (IDF) for 2021, more than 21 million children were born to mothers with various forms of carbohydrate metabolism disorders, the bulk of which, 80.3%, were GDM. [49]. The rapid increase in the number of patients with GDM, on the one hand, is associated with the increasing influence of risk factors such as maternal age, excess weight, sedentary lifestyle of women, and on the other hand, with the introduction of new criteria for its definition into practice.

In some countries, the prevalence of GDM reaches 17.8–41.9% (using the criteria of the International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG)). [42]. Thus, the prevalence of GDM in pregnant women at the present stage is becoming an important medical and social problem for both the mother and the fetus.

**Aim:** study of the prevalence and risk factors for the development of gestational diabetes mellitus according to literature data. Search strategy.

**Search strategy:** The search for scientific publications was carried out in the databases: PubMed, Medline, eLibrary, using the scientific search engine Google Scholar. Search depth - 10 years. A total of 263 sources were found, from which 80 publications were selected for subsequent analysis. Inclusion criteria: publications in Russian and English; publications included in the PubMed, Medline, e-Library databases. Exclusion criteria: publications without a clear formulation of results and conclusions; articles, abstracts with paid access.

**Results and conclusions.** Results and conclusions. Gestational diabetes mellitus (GDM) is the most common disease among pregnant women, affecting up to 15-25% worldwide. GDM occurs due to impaired glucose regulation during pregnancy, which leads to severe consequences not only for the mother's body, but also for the fetus. The problem is interdisciplinary, i.e. it requires close attention from both obstetricians and gynecologists and endocrinologists.

**Keywords:** *Gestational diabetes mellitus, preeclampsia, hypokinetics, hypoxia, glycemia.*

Түйіндеме

## ГЕСТАЦИЯЛЫҚ ҚАНТ ДИАБЕТІНІҢ ТАРАЛУЫ ЖӘНЕ ҚАУІП ФАКТОРЛАРЫ

**Камалжан Т. Надыров<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-0673-2208>

**Умытжан С. Самарова<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-8037-2677>

**Айгерім Е. Малгаждарова<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-8037-2677>

**Гульноза У. Алдабекова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0009-0009-1561-1094>

**Светлана Б. Абрашидова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0009-0005-1464-131X>

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

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

**Өзектілігі:** Гестациялық қант диабеті (ГДМ) қазіргі уақытта жүкті әйелдерде метаболикалық бұзылулардың ең көп таралған түрі болып табылады, оның салдары әртүрлі мамандықтағы дәрігерлер үшін маңызды. Халықаралық қант диабеті федерациясының (IDF) 2021 жылға арналған атласына сәйкес, көмірсулар алмасуының әртүрлі нысандары бұзылған аналардан 21 миллионнан астам бала дүниеге келген, олардың негізгі бөлігі, 80,3% -ы GDM. [49]. ГДМ-мен ауыратын науқастар санының тез өсуі, бір жағынан, ана жасы, артық салмақ, әйелдердің отырықшы өмір салты сияқты қауіп факторларының әсерінің күшеюімен, ал екінші жағынан, тәжірибеге енгізумен байланысты. оны анықтаудың жаңа критерийлері

Кейбір елдерде GDM таралуы 17,8–41,9% жетеді (Халықаралық қант диабеті және жүктілікті зерттеу топтары қауымдастығы (IADPSG) критерийлерін пайдалана отырып). [42]. Осылайша, қазіргі кезеңде жүкті әйелдерде ГДМ таралуы ана үшін де, ұрық үшін де маңызды медициналық-әлеуметтік проблемаға айналууда.

**Зерттеудің мақсаты:** әдебиет деректері бойынша гестациялық қант диабетінің таралуы мен қауіп факторларын зерттеу.

**Іздеу стратегиясы:** Ғылыми басылымдарды іздеу PubMed, Medline, eLibrary, Google Scholar ғылыми іздеу жүйесі арқылы мәліметтер қорларында жүргізілді. Іздеу тереңдігі – 10 жыл. Барлығы 263 әдебиет көзі табылды, олардың ішінен кейінгі талдау үшін 80 басылым таңдалды. *Енгізу критерийлері:* орыс және ағылшын тілдеріндегі басылымдар; PubMed, Medline, e-Library дерекқорларына енгізілген жарияланымдар. *Алып тастау критерийлері:* нәтижелер мен қорытындылар нақты тұжырымдалмаған жарияланымдар; ақылы қолжетімді мақалалар, тезистер.

**Нәтижелер мен қорытындылар.** Нәтижелер мен қорытындылар. Гестациялық қант диабеті (GDM) жүкті әйелдер арасында ең көп таралған ауру болып табылады, дүние жүзінде 15-25% дейін әсер етеді. GDM жүктілік кезінде глюкоза деңгейінің реттелуінің бұзылуына байланысты пайда болады, бұл тек ананың денесі үшін ғана емес, ұрықтың денесі үшін де ауыр зардаптарға әкеледі. Мәселе пәнаралық сипатқа ие, яғни ол акушер-гинеколог пен эндокринологтың да мұқият назарын талап етеді.

**Түйінді сөздер.** *Гестациялық қант диабеті, преэклампсия, гипокинетика, гипоксия, гликемия.*

**Для цитирования / For citation / Дәйексөз үшін:**

Надыров К.Т., Самарова У.С., Малгаждарова А.Е., Алдабекова Г.У., Абрашидова С.Б. Распространённость и факторы риска гестационного сахарного диабета // Наука и Здравоохранение. 2024. Т.26 (3). С. 164-174. doi 10.34689/SH.2024.26.3.019

Nadyrov K.T., Samarova U.S., Malgazhdarova A.E., Aldabekova G.U., Abdrashidova S.B. Prevalence and risk factors of gestational diabetes mellitus // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2024. Vol.26 (3), pp. 164-174. doi 10.34689/SH.2024.26.3.019

Надыров К.Т., Самарова У.С., Малгаждарова А.Е., Алдабекова Г.У., Абрашидова С.Б. Гестациялық қант диабетінің таралуы және қауіп факторлары // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2024. Т.26 (3). Б. 164-174. doi 10.34689/SH.2024.26.3.019

**Введение.****История развития гестационного сахарного диабета.**

Впервые в 1824 году о гестационном диабете у беременной женщины, дали информацию немецкие учёные, а в 1957 году Кэррингтон ввел термин «гестационный сахарный диабет» [8]. По определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) ГСД это «любое нарушение углеводного обмена, впервые возникшее или выявленное во время данной беременности» [9]. У беременных женщин при ГСД в связи с резистентностью к инсулину и нарушением функции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, идет временное нарушение толерантности к глюкозе [1,10].

**Эпидемиология гестационного сахарного диабета.**

Гестационный сахарный диабет (ГСД) считается частым осложнением беременности, при котором развивается спонтанная гипергликемия [1], но не соответствующее критериям диагностики манифестного сахарного диабета (СД) [12]. По литературным данным гипергликемия обычно развивается во второй половине беременности по мере увеличения резистентности к инсулину, однако литературные данные свидетельствуют, что ГСД может развиваться на любом сроке беременности [11] Согласно данным авторов *Дзугоева С.Г., Тедтоевой А.И. и др.* беременность является «диабетогенным фактором» [12], так как во время гестации происходит изменение гемостаза женского организма, в том числе и углеводного обмена.

Экономическое развитие многих стран способствовало повышению уровня жизни, а также изменению образа жизни с внедрением и развитием вестернизации, которая характеризуется изменениями в образе питания, гиподинамией, а также повышенным вниманием к скринингу на ГСД, привел к резкому росту распространенности ГСД.

По статистически данным исследования *С.А. Сметаниной и др.* (2013) частота гестационного сахарного диабета (ГСД) во всем мире неуклонно растет. Интенсивность ГСД в общей популяции разных стран варьирует от 1% до 14%, составляя в среднем 7% [29]. По последним данным Международной диабетической федерации (IDF, 2017 г.), ГСД поражает примерно 14% беременностей во всем мире, что составляет примерно 18 миллионов родов ежегодно [2]. Так например, в США он выявляется примерно у 4% беременных (135 тыс. случаев в год), 9% в Африке, 12,6% в Северной Америке и 21% в Азии [2]. Из выше сказанного мы видим, что распространённость гестационного сахарного диабета варьирует в разных популяциях, что говорит о несомненной актуальности данной проблемы среди женщин репродуктивного возраста [11].

Причины распространенности обусловлены различиями в способах его диагностики и напрямую связаны с распространенностью сахарного диабета 2 типа (СД2) в отдельных этнических группах.

ГСД является одним из частых метаболических осложнений во время беременности, что приводит к возникновению широкого спектра неблагоприятных исходов как для матери, так и для ее потомства не

только в краткосрочном, но и в отдаленном периоде [13,14,16,15]. Хотя ГСД обычно проходит после родов, но имеются значительные, долгосрочные последствия для здоровья со стороны матери, включая повышенный риск диабета 2 типа (СД2) и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у матери в дальнейшей жизни, а также ожирение в будущем. Это способствует возникновению порочного круга ожирения и диабета, передаваемого из поколения в поколение, что влияет на здоровье населения в целом, что требует междисциплинарного подхода к ведению беременной. В 20-и исследованиях по методу мета-анализ, у 1 332 373 человек (67 956 женщин с ГСД и 1 264 417 человек из контрольной группы), женщины с ГСД в анамнезе имеют почти в 10 раз более высокий риск развития сахарного диабета 2 типа (СД2), чем женщины с нормогликемией во время беременности [16].

ГСД оказывает значимые последствия и для здоровья плода. Беременность у женщин с ГСД связана с повышенным риском тяжелых побочных эффектов, включая повышение риска врожденных аномалий, мертворождения и неонатальной смертности в 2–5 раз по сравнению с роженицами в общей популяции [5]. Результаты научного исследования *Бондарь И.А., Мальшиевой А.С.* показывают, что в 8 случаях (16%) была выявлена хроническая внутриутробная гипоксия плода, в 2 случаях (4%) – двусторонняя пиелозктазия у плода. Частота фетопатии достигает 49% [4]

Таким образом, гестационный диабет представляет серьезную медико-социальную проблему т.к. является наиболее распространенным заболеванием среди беременных женщин, поражающих примерно 14% беременностей во всем мире, что составляет примерно 18 миллионов родов. Нарушение регуляции уровня глюкозы в период беременности вызывает серьезные краткосрочные и долгосрочные последствия для здоровья матери и ребенка.

**Цель исследования:** изучение распространенности и факторов риска развития гестационного сахарного диабета.

**Стратегия поиска.** Поиск литературы проводили в поисковых системах: Pubmed, Medline, eLibrary, Google Scholar, Cyberleninka, Google Scholar по ключевым словам. Были изучены полнотекстовые публикации на английском и русском языках, которые посвящены распространенности и факторам риска развития гестационного сахарного диабета.

**Критерии включения:** глубина поиска составила 10 лет: с 2013-2023 годы, оригинальные полнотекстовые научные статьи, обзоры литературы, систематические обзоры, методические рекомендации ВОЗ, руководства международных организации ОТЗ, Государственные программы Министерства здравоохранения, тематические исследования в области политики и экономики здравоохранения в открытом доступе на английском и русском языках.

**Критерии исключения:** публикации, не имеющие доказательной базы, рефераты, резюме материалов (докладов, тезисов и газетные статьи, сборники конференции и публикации низкого методологического качества), которые не отражали основной значимости, с не ясными выводами.

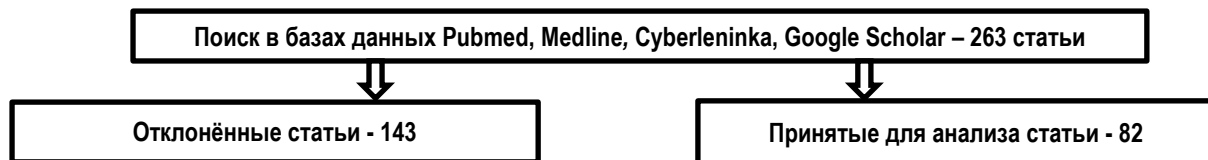


Рисунок1 Алгоритм отбора статей.

(Figure 1. Article selection algorithm).

**Результаты и обсуждение.**

Гестационный диабет – это состояние, которое впервые диагностируется при недостаточной толерантности к глюкозе, развившейся в течение многих лет или во время беременности.

Гестационный сахарный диабет (ГСД) определяется как тип гипергликемии, впервые диагностированный во время беременности [8,30].

ГСД является важной междисциплинарной проблемой, так как это явление связано с частыми нарушениями обмена веществ у беременных, общей частотой осложнений беременности и заболеваемости новорожденных, которые не опускаются ниже 80% с которым встречаются эндокринологи и акушеры-гинекологи. [22]

**Распространенность ГСД**

Распространенность ГСД колеблется по данным разных авторов от 3% до 14% (в зависимости от метода, используемого для диагностики, так и от исследуемой популяции). По данным литературного обзора, недавние исследования по всему миру оценили глобальную распространенность в 4,4% (95% ДИ 4,3-4,4%). Согласно *Mirghani Dirar A. et al*, эпидемиологическая частота ГСД широко варьировала в зависимости от изучаемой популяции. Например, в странах Ближнего Востока, таких как Объединённые Арабские Эмираты, она составила 20,6%, Катар – 16,3%, Бахрейн – 13,5% и Саудовская Аравия – 12,5%, тогда, как в Австралии – 9,5%, а в США ГСД составляет 4,8% от всех беременностей [7, 21]. Мета-анализ в развитых странах Европы дал оценку распространенности в 5,4% (95% ДИ 3,8–7,8%) [15], а другой обзор данных по всем европейским странам сообщил о распространенности в 10,9% (95% ДИ 10-11,8%) [16]. Мета-анализ в Восточной и Юго-восточной Азии дал оценку в 10,1% (95% ДИ 6,5–15,7%) [19]. Общая распространенность ГСД в Азии составила 11,5% (95% ДИ 10,9–12,1). Авторы отмечают гетерогенность ( $I^2 > 95%$ ) в распространении ГСД в Азии, связывают это явление с различными диагностическими критериями, методами скрининга и условиями исследования. [13]. В Африке совокупная распространенность ГСД составила 13,6% (95% ДИ 11-16,2%). В субрегионах Центральной Африки частота ГСД была самой высокой - 20,4% (95% ДИ, 1,55, 38,54), а в субрегионах Северной Африки самой низкой - 7,57% (95% ДИ, 5,89, 9,25) [71]. В Индии частота ГСД варьирует в пределах от 1 до 18% [19]. В ближнем зарубежье самую высокую распространенность ГСД во всем регионе (66,1%, 95% ДИ 19,8-44,6%,  $I^2: 98,9%$ ) имеет Республика Молдова, за ней следуют Польша, Австрия, Кипр и Мальта. Самый низкий уровень распространённости ГСД в Швеции, за ней следуют Бельгия, Норвегия, Хорватия и Дания [71].

В России распространённость ГСД составила по данным *Н.В. Трусовой и соавт.* - 4,03%, *Петрухин В., Бурумкулова Ф.Ф.* - 4,0% [6], *Ларькин Д.М.* – 6,4% [18].

На базе родильного отделения и Перинатального центра ОГБУЗ «Клиническая больница №1» г. Смоленска был проведен ретроспективный анализ течения беременности и родов у 6015 пациенток за 2013, 2014 и 2018гг. В 2013 году ГСД выявлено у 16 (0,76%), из 2115 госпитализированных беременных женщин, в 2014 году – из 2400 у 32 (1,3%), а в 2018 году – из 1500 у 76 (5,1%) соответственно. Из полученных данных были сформированы три группы для сравнения динамики в зависимости от года пребывания в стационаре. Группу 1 составили 16 беременных (2013 г.), группу 2 – 32 женщины (2014 г.) и группу 3 – 76 пациенток (2018 г.). Анализ данных показал, что частота ГСД в 2018 году в 4,8 раз выше, чем 2013 г. и в 2,4 раза в сравнении с 2014 г. ( $p < 0,05$ ) [24]. Следовательно, мы из приведенных данных видим, что частота ГСД с каждым годом возрастает.

**Эпидемиологические исследования в соответствии с международными стандартами в России и Казахстане.**

Эпидемиологические исследования в соответствии с международными стандартами изучения этой проблемы по данным авторов *Гиниятуллиной Е.Н., Есяян Р.М., Колгаевой О.И.* в России не проводились. В Российской Федерации по данным Государственного регистра сахарного диабета, распространенность гестационного сахарного диабета составляет 6,3% и более. Такая вариабельность объясняется отсутствием единых критериев диагностики ГСД, а также неспецифическими клиническими проявлениями, а порой бессимптомностью течения заболевания [36]. В Республике Казахстан по данным автора *А.К. Ботагаровой* нет работ о распространенности, частоте осложнений, последствиях на плод, где она отмечает, об острой необходимости внедрения и алгоритмов диагностики, единых стандартов тактики ведения беременных с данной патологией. [6].

Таким образом, из выше изложенного материала следует, что в Европе ГСД значительно распространен у беременных женщин, около 11%, Восточной и Юго-восточной Азии распространенность составляет 10,1%, наибольшая распространенность в Республике Молдове 66,1%, а самый низкий уровень распространенности ГСД в Швеции. Полученные результаты имеют значение для проведения информационной работы общественного здравоохранения о факторах риска, связанных с развитием ГСД.

**Факторы риска возникновения ГСД.**

Правильная интерпретация и понимание значимых факторов риска, патофизиологических механизмов и



генетических факторов ГСД, способствует своевременному выявлению женщин из группы риска, разработать эффективные профилактические меры и обеспечить адекватное, эффективное лечение этого заболевания [11,71].

В данной статье мы проанализировали значимость наиболее известных и доказанных факторов риска ГСД (возраст, ожирение и отягощенная наследственность по сахарному диабету 2 типа) у обследованных беременных. Так как по исследованиям некоторых авторов, в структуре факторов риска для матери и плода наибольшее влияние оказали возраст старше 30 лет (73,1%), отягощенная наследственность по сахарному диабету 2 типа (СД2) (30,8%), индекс массы тела (ИМТ) матери до беременности (избыточная масса тела/ожирение (26,9%) [10].

По статистическим данным ВОЗ (1999 г.) и Американской диабетологической ассоциации (2000 г.) выделяют следующие факторы риска ГСД: возраст (старше 30 лет); ожирение (ИМТ > 24 кг/м<sup>2</sup>; более 90 кг, или более 120% от идеальной массы тела) до беременности, особенно в возрасте старше 25 лет; сахарный диабет в семейном анамнезе (у родственников I степени родства), ГСД в анамнезе.

#### **ИМТ и ожирение как фактор риска ГСД.**

Среди факторов риска ключевая роль отводится избыточному весу беременных женщин и ожирению. В настоящее время ожирение, становится растущей серьезной проблемой общественного здравоохранения во всем мире [71] и оно относится к наиболее распространенным заболеваниям человечества.

Ожирение – комплексное хроническое заболевание, при котором избыточное накопление жировых тканей, ведет к серьезным медицинским последствиям, поскольку ассоциируется с риском развития сахарного диабета 2 типа, сердечно-сосудистых заболеваний, а также высокая вероятность возникновения ортопедической патологии, нарушений со стороны пищеварительной и дыхательной систем, развития офтальмологических и почечных осложнений, а также изменений в репродуктивной функции [62,22]. Жировая ткань играет роль энергетического депо, участвует в обмене половых гормонов, а в период беременности способствует нормальному вынашиванию и защите плода, но избыточное накопление жира повышает риск развития ГСД и приводит к неблагоприятным последствиям во время беременности, родов и послеродового периода, повышая риск развития гестозов, аномалий родовой деятельности, кровотечений [40,41, 34].

Частота ожирения среди беременных женщин по данным различных авторов, составляет от 15,5 до 26,9% [36,29]. По данным экспертов ВОЗ, более полутора миллиарда человек на планете имеют лишний вес, в том числе более 400 млн. – ожирение [49]. Так на территории Канады распространенность избыточного веса среди женщин в возрасте от 20 до 39 лет составляет 21% [70], а на американском континенте — 30% [32], в Великобритании – у 39,5 (44,5%), в Австралии – у 18,5 (42%), в Италии – у 33%, в Финляндии – у 36,5% [58].

В России по данным официальной статистики – до 30% трудоспособного населения имеют избыточную массу тела и 25% – ожирение [71]. Среди жителей Беларуси избыточный вес выявлен у 39,4%, а ожирение

– у 28,6% человек [22,24]. В Республике Казахстан, согласно результатам национальных исследований, на 2000-е годы 42% взрослого населения (или 4,36 млн. людей) имели избыточную массу тела (27%) или ожирение (15%). При этом чаще страдали женщины (47%) по сравнению с мужчинами (42%), а также лица русской (47%) и другой (50,5%), чем казахской (34%), национальности [20]. Количество тучных людей прогрессивно увеличивается каждые 10 лет на 10%. [29]. Согласно прогнозам ВОЗ к 2025 году половина населения планеты будут иметь избыточный вес [47].

Высокий индекс массы тела женщин репродуктивного возраста в совокупности с наследственностью по сахарному диабету 2 типа, возрастом, национальностью, многоплодием, мертворождением в анамнезе и др. [58,61,65] рассматривается как один из существенных факторов риска ГСД.

В 2009 году *Torloni M.R. и соавт.* [75] опубликовали систематический обзор с мета-анализом исследований за последние 30 лет, в котором была проведена оценка и измерение риска развития гестационного сахарного диабета в зависимости от индекса массы тела (ИМТ) женщины до беременности.

Согласно результатам проведенного анализа, избыточная масса тела до беременности тесно ассоциирована с риском развития ГСД. По сравнению с женщинами с нормальной массой тела объединенное отношение шансов развития ГСД для женщин с дефицитом массы тела составило 0,75, а для женщин с избыточной массой тела, ожирением I-II степени и морбидным ожирением – 1,97, 3,01 и 5,55 соответственно. Было подсчитано, что на каждую единицу повышения индекса массы тела (ИМТ) частота развития ГСД увеличивается на 0,92%.

Гестационный СД наблюдается в 2,3% случаев у беременных женщин с индексом массы тела (ИМТ) 18,5-24,9 кг/м<sup>2</sup> и уже в 9,5% случаев у женщин, страдающих ожирением [36]. Проведенный мета-анализ показал 3,76-кратное повышение риска гестационного сахарного диабета у женщин с ожирением [2].

Послеродовыми факторами риска беременных с ГСД являются в 2 раза больший риск повышения индекса массы тела и более чем в 3 раза больший риск отклонения от нормы при пероральном тесте на толерантность к глюкозе. [73].

Таким образом, на основании анализа данных литературы, факторами риска развития ГСД у беременных женщин является избыточная масса тела и ожирение женщин, а также послеродовыми факторами риска беременных с ГСД большой риск повышения индекса массы тела и риск отклонения от нормы при пероральном тесте на толерантность к глюкозе.

#### **Средний и старший репродуктивный возраст как фактор риска ГСД.**

Следующим фактором риска, играющим не маловажное значение в развитии ГСД является средний и старший репродуктивный возраст (беременные от 35 лет), что в целом связано с возрастными изменениями организма и повышенной вероятностью инсулинорезистентности тканей.

Заболеваемость ГСД у женщин преклонного возраста составила 26,7% (95% ДИ: 23,2–30,2%), тогда как у более

молодых беременных частота составила лишь 13,4% (95% ДИ: 11,0–15,7%), при этом разница была достоверной. между двумя подгруппами ( $p < 0,01$ ) [41.]

По результатам мета-анализа авторов *Yu Zhu, Qing Xiang Zheng, Yu Qing Pan, XiuMin Jiang, JiaNing Li, RuLin Liu, Ling Huang и др.*, были рассчитаны отношение шансов (OR) и 95% доверительный интервал (95% ДИ). ORS и 95% ДИ для женщин в возрасте  $< 20$  лет по сравнению с 25-29 годами, 30-34 годами, 35-39 годами и  $\geq 40$  годами составили 0,60 (95% ДИ = 0.50-0.72), 1.69 (95% ДИ = 1.49-1.93), 2.73 (95% ДИ = 2.28-3.27), 3.54 (95% ДИ = 2,88-4,34) и 4,86 (95% ДИ = 3,78-6,24) соответственно. [52].

Анализ "Доза-эффект" показал, что риск ГСД имеет линейную зависимость от возраста матери ( $P_{тенденция} < 0,001$ ). С каждым повышением возраста матери на один год с 18 лет риск GDM для населения в целом, азиаток и европеоидов увеличивался на 7,90%, 12,74% и 6,52% соответственно. Анализ подгрупп показал, что начиная с 25-летнего возраста у азиатских женщин риск развития GDM был значительно выше, чем у европеоидных женщин (все  $P_{взаимодействия} < 0,001$ ). [45].

С возрастом беременных женщин увеличивается частота гипергликемии, в процентном отношении от общего числа беременностей. Частота гипергликемия высока среди женщин старше 45 лет (45,4%), хотя в этом возрасте количество беременных женщин значительно меньше [53]. Все случаи гипергликемии при беременности (10,4 млн) приходится на возрастную группу женщин до 30 лет (48,9%). [53].

По данным атласа международной диабетической федерации, в 2019 году распространенность гипергликемии у беременных составила около 15,8%, из них 83,6% случаев были связаны с ГСД [26]. Обоснованием данного состояния лежит закономерная развивающаяся во время беременности инсулинорезистентность (ИР) на недостаточную секрецию инсулина бета-клетками поджелудочной железы женщины [72,26].

При анализе данных возрастного состава российскими исследователями установлено, что средний возраст беременных в 1 группе составил  $29,3 \pm 10$  лет, во 2 -  $30,5 \pm 10$  лет, а в 3 группе -  $31,5 \pm 10$  лет. В 1-й группе в возрасте до 30 лет – 62,5% женщин, старше 30 лет – 37,5%; во 2-й группе - 43,8% и 56,2%, а в третьей группе - 43,4% и 56,6%, соответственно ( $p < 0,05$ ). В этих трех группах более чем у половины исследуемых выявлены глюкозо- и кетонурия в трех группах. Изменения в общем анализе мочи отмечены среди беременных 1-й группы у 56,3% женщин, из них в первом триместре – у 6,3%, во втором триместре – у 12,5%, в третьем триместре – у 37,5%. Во 2-й группе - у 59,4%, из них во 2-м триместре – у 6,3%, в третьем триместре – у 53,1%; а в 3 группе – у 52,6%, из них в первом триместре - у 10,5%, во втором триместре - у 26,3%, в третьем триместре – у 15,8% пациенток ( $p < 0,05$ ). [21].

Глюкозурия, как фактор риска установлена у 134 (29,6%) пациенток, при этом она достоверно чаще выявлялась у беременных 3-й группы (68,4%) по сравнению с 1-й (24,3%) и 2-й группами (31,5%) ( $p = 0,001$ ) [21,6].

Проводя интерпретацию данных исследования во всех трех группах выявлены значимые факторы риска

развития ГСД: возраст беременных старше 30 лет, кетон- и глюкозурия в период беременности. [21].

По данным зарубежного исследования, значительное большинство (88%) случаев гипергликемии во время беременности приходится на долю стран с низким и средним уровнем доходов, где доступ к услугам по охране здоровья матери и ребенка часто ограничен [32]

Таким образом, мы видим, что возраст беременных женщин, тоже играет значительную роль в развитии ГСД, так как с возрастом повышается вероятность инсулинорезистентности тканей.

#### **Наследственная отягощенность беременных женщин как фактор риска ГСД.**

Следующим фактором риска в развитии ГСД является наследственная отягощенность беременных женщин. В последнее десятилетие наблюдается стремительный рост заболеваемости сахарным диабетом в популяции, что связано с улучшением качества его диагностики, что также объясняет двукратное увеличение пациенток с ГСД в 2014 г. по сравнению с 2013 г. и почти пятикратное увеличение пациенток с ГСД в 2018 году по сравнению с 2014 годом. [24].

Данные литературы показывают, что наличие у женщины родственников, страдающих сахарным диабетом 2 (СД2), существенно увеличивает риск ГСД. Так, если СД2 диагностирован у братьев или сестер, то риск ГСД увеличивается в 4 раза. ГСД развивается в 2 раза чаще у женщин, матери которых болели СД. Однако наличие СД у обоих родителей обычно не приводит к дальнейшему увеличению риска ГСД [21,56]. В Индии одна треть (33%) женщин с ГСД в анамнезе страдала диабетом у матери. [31] Проведенные исследования в Китае о роли семейного анамнеза диабета у родственников первой степени родства является риском развития ГСД. По этим данным исследования в Китае показали, что у беременных женщин с семейным анамнезом диабета у родственников первой степени риска, риск развития ГСД в 1,48–3,60 раза выше, чем у женщин без такого анамнеза [82,50,80,77,38]. После ГСД есть вероятность пожизненного риска развития диабета 2 типа увеличивается до 50% женщин в течение 10 лет. [44,46] Самый высокий уровень заболеваемости СД приходится на период пяти лет после беременности с ГСД и варьируется в зависимости от времени послеродового обследования и диагностических критериев [69]. Метаанализ, проведенный *Rayanagoudar G., Hashi A.A., и др.* в котором участвовали более 1,3 миллиона человек, показал, что риск развития диабета 2 типа после ГСД зарегистрирован в 10 раз чаще. [73]

В некоторых исследованиях у беременных основной группы родственники первой линии родства, страдающие сахарным диабетом 2-го типа (СД-2), выявлялись в 44,0% против 17,0% в группе беременных без нарушений углеводного обмена ( $p < 0,001$ ). Шансы развития нарушений углеводного обмена во время беременности у женщин с отягощенным наследственным анамнезом увеличивались в 3,88 раза (95% ДИ = 2,08–7,08).

Следует отметить, одним из последствий для беременных женщин с наличием предыдущей беременности, осложненной ГСД, является фактором

риска развития ГСД при последующей беременности. Было подсчитано, что ГСД возникает примерно в 30–69% последующих беременностей после первоначальной беременности, пораженной ГСД [42,50]. По статистическим данным 84 исследований метаанализа в Азии показал, что у беременных женщин с ГСД в анамнезе вероятность развития в последующей беременности ГСД выше, чем у женщин без ГСД в анамнезе.

**Вывод.** Анализ литературы показал, что ГСД значительно распространен у беременных женщин Европы и Восточной и Юго-восточной Азии, уровень частоты составляет от 10,1% до 11%. Из постсоветских республик наибольшая распространенность в Республике Молдова. Самая низкая частота распространенности ГСД в Швеции.

Из факторов риска наиболее значимыми факторами риска развития ГСД являются лишний вес, отягощенная наследственность, возраст.

Наследственная отягощенность беременных женщин, как фактор риска имеет немаловажную роль в развитии ГСД. Доказано работами многих авторов, что наличие у женщины матери, которая болела СД2 и родственников (братьев или сестер), страдающих СД2, существенно увеличивает риск ГСД и нарушений углеводного обмена.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и иных взаимодействиях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

#### Литература:

1. Ахметова Е.С., Ларева Н.В., Мудров В.А. и др. Особенности течения беременности при гестационном сахарном диабете и прогнозирование диабетической фетопатии. Журнал акушерства и женских болезней. 2017. Т.66. №4. С.14–24. doi: 10.17816/JOWD66414-24.
2. Бардымова Т.П., Березина М.В., Михалева О.Г., Мистяков М.В. Ожирение и гестационный сахарный диабет. Сибирский медицинский журнал (Иркутск), 2015, № 4. С.10-15.
3. Белоцерковцева Л.Д., Коваленко Л.В., Каспарова А.Э. и др. Эволюция диагностических критериев гестационного сахарного диабета. Вестник СурГУ. Медицина. 2014. №3 (21), С.9-15.
4. Бондарь И.А., Мальшева А.С. Осложнения и исходы беременности при гестационном сахарном диабете. Бюллетень сибирской медицины, 2014, Т.13, №2, С. 5–9.
5. Бехбуди-Гандевани С., Амири М., Яранди Р.Б., Техрани О.Р. Влияние диагностических критериев гестационного диабета на его распространенность: систематический обзор и мета-анализ. Синдром Диабетол Метаб. 2019.11:11. doi: 10.1186/s13098-019-0406-1.
6. Ботагарова А.К. Проблема гестационного диабета в Республике Казахстан. MEDICINE. 2015. №7, С.74-76.

7. Бурмукулова Ф.Ф., Петрухин В.А. Гестационный сахарный диабет: вчера, сегодня, завтра. Терапевтический архив. 2014. Т. 86, № 10. С. 109-115.

8. Бутрова С.А. От эпидемии ожирения к эпидемии сахарного диабета. Новости медицины и фармации. 2013. №1. С. 24-28.

9. Всемирная организация здравоохранения. Диагностические критерии и классификация гипергликемии, впервые выявленной во время беременности. Женева, Швейцария: ВОЗ. 2013. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/85975> [Дата обращения 21.02.2021].

10. Гиниятуллина Е.Н., Есаян Р.М., Коллегаева О.И., Торшхоева Х.М., Ткачева О.Н. Гестационный диабет: Распространенность и факторы риска ГСД. Проблемы эндокринологии. 2012. 4, выпуск 2. С.13-16

11. Григорян О.Р., Михеев Р.К., Куринова А.Н. и др. Сравнительный анализ влияния факторов риска на течение и исходы беременности с гестационным сахарным диабетом. Проблемы Эндокринологии. 2021, 67(3):78-86. doi: 10.14341/проблема 12756

12. Дзугкоев С.Г., Тедтоева А.И., Дзугкоева Ф.С., Можеева И.В., Маргиева О.И. Оценка биохимических показателей у беременных с метаболическими нарушениями: результаты сравнительного исследования. Акушерство, Гинекология и Репродукция. 2017. 11(2):12-17. <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2017.11.2.012-017>.

13. Давыдова И.И. Гестационный сахарный диабет: факторы риска, диагностика, лечение (обзор литературы). Молодой ученый. 2019. №28 (266). С. 173-176.

14. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. - М.: Литера, 2015. 416 с.

15. Додхоева М.Ф., Пирматова Д.А. Гестационный сахарный диабет: современный взгляд на актуальную проблему. Вестник авиации. 2018. Т.20, №4 doi: 10.25005/2074-0581-2018-20-4-455-461

16. Забаровская З.В. Прегестационные и гестационные факторы риска развития гестационного сахарного диабета. Военная медицина 2009 №4(15). С.52-56.

17. Краснопольский В.И., Петрухин В.А., Бурмукулова Ф.Ф. Гестационный сахарный диабет – новый взгляд на старую проблему. Акушерство и гинекология. 2016. №2. С. 3-6.

18. Ларькин Д.М. Оптимизация акушерских и перинатальных исходов у пациенток с гестационным сахарным диабетом. Канд.диссер. Екатеринбург. 2016. 114 с.

19. Международная федерация диабета. Отчет о диабете в Европе за 2010 - 2045гг. 2020. <https://diabetesatlas.org/data/en/region/3/eur.html>.

20. Никонова Л.В., Тишковский С.В., Бутрим О.С., Гестационный сахарный диабет: генетические маркеры инсулинорезистентности, диагностические критерии и тактика ведения. Журнал Гродненского государственного медицинского университета, 2020. Т.18, № 6, doi:10.25298/2221-8785-2020-18-6-732-738.

21. Нуртазина А.У., Кошпесова Г.К., и др. Ожирение, сахарный диабет и артериальная гипертензия - глобальные проблемы современного общества. Обзор литературы. Наука и Здравоохранение, 2021. 5 (Т.23). С.149-160

22. Пакин В.С. Молекулярно-генетические аспекты гестационного сахарного диабета. <http://dx.doi.org/10.14341/probl2017633204-207>
23. Петросян Г.Т., Прищеп М.В., Смирнова Т.И. Факторы риска гестационного сахарного диабета // Смоленский медицинский альманах. 2021. №3, С.69-72.
24. Петунина Н.А., Кузина И.А. Роль гормонов жировой ткани в развитии осложнений беременности у женщин с ожирением. Ожирение и метаболизм. 2013. №1, С.3-8.
25. Разина А.О., Ачкасов Е.Е., Руненко С.Д. Ожирение: современный взгляд на проблему. Ожирение и метаболизм. 2016. Т.13. №1. С. 3-8.
26. Сметанина С.А., Суплотова Л.А., Бельчикова Л.Н., Новаковская Н.А. Распространенность нарушений углеводного обмена у женщин Крайнего Севера в период беременности. Материалы Всероссийский диабетологический конгресс. М., 2010. 462 с.
27. Соболева Н.П. Биоимпедансный скрининг населения России в центрах здоровья: распространенность избыточной массы тела и ожирения. Российский медицинский журнал. 2014. №4 С. 4-13.
28. Тененбаум-Гавиш К., Ход М. Влияние ожирения матери на здоровье плода. Диагностика плода. 2013. 34(1):1-7.
29. Терехин С.П., Ахметова С.В., Молотов-Лучанский В.Б., Проблема неинфекционных алиментарно-зависимых заболеваний в современном мире // Медицина и экология. 2018. №2. С.40-47.
30. Шукурхужаева Д.Н., Мухамедханова Ш.Т., Юлдашева Д.С. [и др.]. Роль ожирения и избытка массы тела как фактор развития гестационного сахарного диабета. Молодой ученый. 2022. № 49 (444). С. 525-528. <https://moluch.ru/archive/444/97231/>
31. *Abbas Alam Choudhury, V Devi Rajeswari* Gestational diabetes mellitus - A metabolic and reproductive disorder. PMID:34560536 DOI:10.1016/j.biopha.2021.112183 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
32. *Abdel Hameed Mirghani Dirar, John Doupis.* Gestational diabetes from A to Z. World J Diabetes. 2017. № 8(12). С. 489–511. Published online 2017 Dec 15. doi: 10.4239/wjd.v8.i12.489
33. American Diabetes Association Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes - 2018. Diabetes Care. 2018. 41:S13–S27. doi:10.2337/dc18-S002. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
34. American Diabetes Association 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes—2020. Diabetes Care. 2020. 43:S14–S31. doi:10.2337/dc20-S002. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
35. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. Diabetes Care. 2022 Jan 1. 45(Suppl 1):S17-S38. doi: 10.2337/dc22-S002. PMID: 34964875.
36. *Brustman L.E., Langer O., Bimson B., et al.* Weight gain in gestational diabetes: the effect of treatment modality. J Matern Fetal Neonatal Med. 2015. Vol. 22. P.1-5. [PubMed] [Google Scholar].
37. *Cameron D.M., Evans J.M.* Prevalence of gestational diabetes mellitus in Europe: a meta-analysis. Diabetes Research and Clinical Practice, 2017.p.173-181
38. *Carroll X., Liang X., Zhang W., Zhang W., Liu G., Turner N., Leeper-Woodford S.* Socioeconomic, environmental and lifestyle factors associated with gestational diabetes mellitus: A matched case-control study in Beijing, China. Sci. Rep. 2018. 8:8103. doi:10.1038/s41598-018-26412-6. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
39. *Gao C., Sun X., Lu L., Liu F., Yuan J.* Prevalence of gestational diabetes mellitus in mainland China: A systematic review and meta-analysis. J. Diabetes Investig. 2018;10:154–162. doi:10.1111/jdi.12854. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
40. *Chiswick C.A., Reynolds R.M., Denison F.C., et al.* Efficacy of metformin in pregnant obese women: a randomised controlled trial. BMJ Open. 2015. Vol. 5. №1. P.54-68.
41. *Choi J., Fukuoka Y., Lee J.H.* The effects of physical activity and physical activity plus diet interventions on bodyweight in overweight or obese women who are pregnant or in postpartum: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Preventive Medicine. 2013. Vol. 56. №6. P.351-364.
42. *Gopalakrishnan V., Singh R., Pradeep Y., Kapoor D., Rani A.K., Pradhan S. et al.* Evaluation of the prevalence of gestational diabetes mellitus in North Indians using the International Association of Diabetes and Pregnancy Study groups (IADPSG) criteria. J Postgrad Med. 2015 Jul-Sep. 61(3):155-8. doi: 10.4103/0022-3859.159306
43. *Delanerolle G. et al.* A systematic review and meta-analysis of gestational diabetes mellitus and mental health among BAME populations. EClinicalMedicine. 2021. Т. 38. С. 101016.[PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
44. *Damm P., Houshmand-Oeregaard A., Kelstrup L., Lauenborg J., Mathiesen E.R., Clausen T.D.* Gestational diabetes mellitus and long-term consequences for mother and offspring: a view from Denmark. Diabetologia. 2016. 59(7):1396-1399. [PubMed] [Google Scholar]
45. *Federation I.D.* IDF Diabetes Atlas. 9th edition Brussels, Belgium: International Diabetes Federation. 2019. – 47 с.
46. *Hu J. et al.* Association of maternal lipid profile and gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of 292 studies and 97,880 women. E Clinical Medicine. 2021. Т. 34. С. 100830. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
47. International Diabetes Federation (IDF). Diabetes Atlas, 7th edn. Brussels: International Diabetes Federation; 2015. [Google Scholar]
48. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 8th ed. IDF; Brussels, Belgium: 2017. [Google Scholar]
49. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th edn. Brussels, Belgium: 2021. Available at: <https://www.diabetesatlas.org>
50. *Juan J., Yang H.-X., Su R.-N., Kapur A.* Diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus in China. Matern. Med. 2019. 1:31–37. doi: 10.1097/fm9.000000000000008. [CrossRef] [Google Scholar]
51. *Juan Juan, Huixia Yang* Prevalence, Prevention, and Lifestyle Intervention of Gestational Diabetes Mellitus in China. Published online 2020 Dec 18.

doi:10.3390/ijerph17249517. PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

52. Yu Zhu, QingXiang Zheng, YuQing Pan, XiuMin Jiang, JiaNing Li, RuLin Liu, Ling Huang Association between prepregnancy body mass index or gestational weight gain and adverse pregnancy outcomes among Chinese women with gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2024 Feb 17;14(2):e075226. doi: 10.1136/bmjopen-2023-075226.

53. Kuo C.H., Chen S.C., Fang C.T., Nien F.J., Wu E.T., Lin S.Y., et al. Screening gestational diabetes mellitus: The role of maternal age. *PLoS ONE*. 2017. 12:3. Available from <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0173049>.

54. Kai Wei Lee, Siew Mooi Ching, Vasudevan Ramachandran, Anne Yee, Fan Kee Hoo, Yook Chin Chia, et al. Prevalence and risk factors of gestational diabetes mellitus in Asia: a systematic review and meta-analysis 2018 Dec 14. 18(1):494. doi: 10.1186/s12884-018-2131-4 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

55. Kleinwechter H., Demandt N. Diabetes in Pregnancy — Type 1/Type 2 Diabetes Mellitus and Gestational Diabetes Mellitus. *Dtsch Med Wochenschr*. 2016. 141(18):1296-1303. doi: 10.1055/s-0042-110555

56. Liu B. et al. Early Diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus (EDOgDM) study: a protocol for a prospective, longitudinal cohort study. *BMJ open*. 2016. T. 6. №11. C. e012315.

57. Lowe W.L., Scholtens D.M., Kuang A., Linder B., Lawrence J.M., Leberthal Y., McCance D.R., Hamilton J., et al. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Follow-up Study (HAPO FUS): Maternal Gestational Diabetes Mellitus and Childhood Glucose Metabolism. *Diabetes Care*. 2019. 42:372–380. doi:10.2337/dc18-1646. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

58. Mao L., Ge X., Xu Y. Pregestational body mass index, weight gain during first half of pregnancy and gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2015. Vol. 36. №5. P.416-420.

59. Macaulay S., Dunger D.B., Norris S.A. Gestational diabetes mellitus in Africa: a systematic review. *PloS one*. 2014. T.9. №6. C. e97871. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

60. Martis R., Crowther C.A., Shepherd E., Alsweller J., Downie M.R., Brown J. Treatments for women with gestational diabetes mellitus: An overview of Cochrane systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018. 8(8):CD012327. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

61. Meinila J., Koivusalo S.B., Valkama A., et al. Nutrient intake of pregnant women at high risk of gestational diabetes. *Food Nutr Res*. 2015. Vol. 59. P.266-276

62. Mirghani Dirar A., Doupis J. Gestational diabetes from A to Z. *World J Diabetes*. 2017. 8(12):489-506. Available from <http://dx.doi.org/10.4239/wjd.v8.i12.489>.

63. Mishra S., Rao C.R., Bhadoria A.S., Mohanty S., Kishore S., Chaudhary A.S. Life-cycle approach for prevention of gestational diabetes mellitus. *Clin Epidemiol Global Health*. 2019. 7(3):418-423. [Google Scholar]

64. Mission J.F., Marshall N.E., Caughey A.B. Pregnancy Risks Associated with Obesity. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2015. Vol. 42. №2. P.335-353.

65. Morampudi S., Balasubramanian G., Gowda A., Zomorodi B., Patil A.S. The challenges and recommendations for GDM care in India: a review. *Frontiers in Endocrinology*. 2017. 8(56):1-10. Available from <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2017.00056> [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].

66. Much A., Olayemi O., Goethe Y. Prevalence and determinants of gestational diabetes mellitus in Africa based on updated international diagnostic criteria: a systematic review and meta-analysis. *Arch Public Health*. 2019. 77:36.

67. Mpondo B.C., Ernest A., Dee H.E. Gestational diabetes mellitus: challenges in diagnosis and management. *J Diabetes Metab Disord*. 2015. Vol. 12. P.14-42.

68. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Guideline. 2015. Diabetes and Pregnancy: management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period; cited 2016 Jul 18. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng3/resources/>

69. Noctor E., Dunne F.P. Type 2 diabetes after gestational diabetes: the influence of changing diagnostic criteria. *World J Diabet*. 2015. 6(2):234-244. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

70. Obesity in Canada: A joint report from the Public Health Agency of Canada and the Canadian Institute for Health Information. [www.publichealth.gc.ca](http://www.publichealth.gc.ca).

71. Paylo M.S., Abdo N.M., Betankyr-Silva R., Al-Rifai R.H. Gestationnyı saharınyı diabet v Evrope: sistematcheskıı obzor i meta-analiz issledovaniı rasprostranennosti [Gestational diabetes mellitus in Europe: a systematic review and meta-analysis of prevalence studies] *Front Endocrinol*. 2021;12:691033. [in French]

72. Plows J., Stanley J., Baker P. et al. The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*. 2018. 19(11):3342. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms19113342>

73. Rayanagoudar G., Hashi A.A., Zamora J., Khan K.S., Hitman G.A., Thangaratnam S. Quantification of the type 2 diabetes risk in women with gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis of 95,750 women. *Diabetologia*. 2016. 59(7):1403-1411. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

74. Shepherd E., Gomersall J.C., Tieu J., Han S., Crowther C.A., Middleton P. Combined diet and exercise interventions for preventing gestational diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017. 2017(11). [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

75. Torloni M.R., Betrán A.P., Horta B.L., et al. Prepregnancy BMI and the risk of gestational diabetes: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Obes. Rev*. 2009. Vol. 10. №2. P.194-203.

76. Vounzoulaki E., Khunti K., Abner S.C., Tan B.K., Davies M.J., Gillies C.L. Progression to type 2 diabetes in women with a known history of gestational diabetes: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2020. 369:m1361. doi:10.1136/bmj.m1361. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

77. Wang Y., Luo B. Risk factors analysis of gestational diabetes mellitus based on International Association of Diabetes Pregnancy Study Groups criteria. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2019. 39:572–578. doi:10.12122/j.issn.1673-4254.2019.05.12. (In Chinese). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

78. Wang Y.-Y., Liu Y., Li C., Lin J., Liu X., Sheng J.-Z., Huang H.-F. Frequency and risk factors for recurrent gestational diabetes mellitus in primiparous women: A case control study. *BMC Endocr. Disord.* 2019. 19:1–7. doi:10.1186/s12902-019-0349-4. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

79. Wang N., Lu W., Xu Y., Mao S. et al. Recurrence of diet-treated gestational diabetes in primiparous women in northern Zhejiang, China: Epidemiology, risk factors and implications. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2018. 44:1391–1396. doi:10.1111/jog.13688. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

80. Wu L., Han L., Zhan Y., et al. Prevalence of gestational diabetes mellitus and associated risk factors in pregnant Chinese women: A cross-sectional study in Huangdao, Qingdao, China. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 2018. 27:383–388. doi:10.6133/apjcn.032017.03. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

81. Zheng S., Cheng J., Zheng J. Maternal resveratrol consumption and its programming effects on metabolic health in offspring mechanisms and potential implications. *Biosci Rep.* 2018. 38(2):BSR20171741. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

82. Zhu W.-W., Yang H.-X., Wang C., et al. High Prevalence of Gestational Diabetes Mellitus in Beijing. *Chin. Med J.* 2017. 130:1019–1025. doi:10.4103/0366-6999.204930. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

#### References: [1-30]

1. Akhmetova E.S., Lareva N.V., Mudrov V.A. i dr. Osobennosti tehnieniya beremennosti pri gestatsionnom sakharnom diabete i prognozirovanie diabeticheskoi fetopatii [Features of pregnancy technology in gestational sugar diabetes and prediction of fetal diabetes]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei* [Journal of occupational diseases and women's diseases]. 2017. T.66. №4. pp.14–24. doi: 10.17816/JOWD66414-24. [in Russian]

2. Bardymova T.P., Berezina M.V., Mikhaleva O.G., Mistyakov M.V. Ozhireniye i gestatsionnyi sakharnyi diabet [Obesity and gestational diabetes mellitus]. *Sibirskii meditsinskii zhurnal (Irkutsk)* [Siberian Medical Journal (Irkutsk)], 2015, № 4. pp.10-15.

3. Belotserkovtseva L.D., Kovalenko L.V., Kasparova A.E. i dr. Evolyutsiya diagnosticheskikh kriteriev gestatsionnogo sakharnogo diabeta [Evolution of diagnostic criteria for gestational diabetes mellitus]. *Vestnik SurGU. Meditsina* [Bulletin of Surgut State University. Medicine]. 2014. №3 (21), pp.9-15. [in Russian]

4. Bondar' I.A., Malysheva A.S. Oslozhneniya i iskhody beremennosti pri gestatsionnom sakharnom diabete [The impact of diagnostic criteria for gestational diabetes on its prevalence: a systematic review and meta-analysis]. *Byulleten' sibirskoi meditsiny* [Bulletin of Siberian Medicine], 2014, T.13, №2, pp. 5–9. [in Russian]

5. Bekhudi-Gandevani S., Amiri M., Yarandi R.B., Tekhrani O.R. Vliyanie diagnosticheskikh kriteriev gestatsionnogo diabeta na ego rasprostranennost': sistemacheskii obzor i meta-analiz [Impact of diagnostic criteria for gestational diabetes on its prevalence: a systematic review and meta-analysis]. *Sindrom Diabetol Metab* [Syndrome Diabetol Metab]. 2019. 11. 11. doi: 10.1186/s13098-019-0406-1. Ekologicheskaya kolektsiya [in Russian]

6. Botagarova A.K. Problema gestatsionnogo diabeta v Respublike Kazakhstan [The problem of gestational diabetes in the Republic of Kazakhstan]. *Meditsina* [Medicine]. 2015. №7, pp.74-76. [in Russian]

7. Burumkulova F.F., Petrukhin V.A. Gestatsionnyi sakharnyi diabet: vchera, segodnya, zavtra [Petrukhin V.A. Gestational diabetes mellitus: yesterday, today, tomorrow]. *Terapevticheskii arkhiv* [Therapeutic archive]. 2014. T. 86, № 10. pp. 109-115. [in Russian]

8. Butrova S.A. Ot epidemii ozhireniya k epidemii sakharnogo diabeta [From the obesity epidemic to the diabetes epidemic]. *Novosti meditsiny i farmatsii* [News of medicine and pharmacy]. 2013. №1. pp. 24-28. [in Russian]

9. Vsemirnaya organizatsiya zdoravookhraneniya. Diagnosticheskie kriterii i klassifikatsiya giperglikemii, vperve vyavlennoi vo vremya beremennosti. Zheneva, Shveysariya: VOZ. 2013. [World Health Organization. Diagnostic criteria and classification of hyperglycemia first identified during pregnancy. Geneva, Switzerland: WHO. 2013]. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/85975> [accessed 21.02.2021]. [in Russian]

10. Giniyatullina E.N., Esayan R.M., Kolegaeva O.I., Torshkheva Kh.M., Tkacheva O.N. Gestatsionnyi diabet: Rasprostranennost' i faktory riska GSD [Gestational diabetes: Prevalence and risk factors for GDM]. *Problemy endokrinologii* [Problems of endocrinology]. 2012. 4, vypusk 2. p. 13-16 [in Russian]

11. Grigoryan O.R., Mikheev R.K., Kurinova A.N. i dr. Sravnitel'nyi analiz vliyaniya faktorov riska na techenie i iskhody beremennosti s gestatsionnym sakharnym diabedom [Comparative analysis of the influence of risk factors on the course and outcomes of pregnancy with gestational diabetes mellitus]. *Problemy Endokrinologii* [Problems of Endocrinology]. 2021, 67(3):78-86. doi: 10.14341/problema 12756 [in Russian]

12. Dzugkoev S.G., Tedtoeva A.I., Dzugkoeva F.S., Mozhaeva I.V., Margieva O.I. Otsenka biokhimicheskikh pokazatelei u beremennykh s metabolicheskimi narusheniyami: rezul'taty sravnitel'nogo issledovaniya [Assessment of biochemical parameters in pregnant women with metabolic disorders: results of a comparative study]. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reproduktsiya* [Obstetrics, Gynecology and Reproduction]. 2017. 11(2):12-17. <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2017.11.2.012-017>. [accessed 21.02.2021]. [in Russian]

13. Davydova I.I. Gestatsionnyi sakharnyi diabet: faktory riska, diagnostika, lechenie (obzor mirovoi literatury) [Gestational diabetes mellitus: risk factors, diagnosis, treatment (review)]. *Molodoi uchenyi* [Young scientist]. 2019. №28 (266). pp. 173-176. [in Russian]

14. Dedov I.I., Mel'nichenko G.A., Fadeev V.V. *Endokrinologiya* [Endocrinology]. M.:Litera, 2015. 416 p. [in Russian]

15. Dodkheva M.F., Pirmatova D.A. Gestatsionnyi sakharnyi diabet: sovremennyy vzglyad na aktual'nyy problem [Gestational diabetes mellitus: a modern view of the current problem]. *Vestnik avitsenny* [Avicenna's Messenger]. 2018. T.20, №4 doi: 10.25005/2074-0581-2018-20-4-455-461 [in Russian]

16. Zabarovskaya Z.V. Pregestatsionnye i gestatsionnye faktory riska razvitiya gestatsionnogo sakharnogo diabeta [Pregestational and gestational risk

factors for the development of gestational diabetes mellitus]. *Voennaya meditsina* [Military Medicine]. 2009 No. 4 (15). P.52-56. www.bsmu.by [in Russian]

17. Krasnopol'skii V.I., Petrukhin V.A., Burumkulova F.F. Gestatsionnyi sakharnyi diabet – novyi vzglyad na staruyu problem [Gestational diabetes mellitus – a new look at an old problem]. *Akusherstvo i ginekologiya* [Obstetrics and gynecology]. 2016. №2. pp. 3-6. [in Russian]

18. Lar'kin D.M. *Optimizatsiya akusherskikh i perinatal'nykh iskhodov u patsientok s gestatsionnym sakharnym diabetom* [Optimization of obstetric and perinatal outcomes in patients with gestational diabetes mellitus.] Cand. Dissert. Ekaterinburg. Kand. Dissert. Ekaterinburg. – 2016. 114 p. [in Russian]

19. *Mezhdunarodnaya federatsiya diabetov*. Otchet o diabete v Evrope za 2010 - 2045gg. [International Diabetes Federation. Diabetes report in Europe 2010 - 2045]. 2020. <https://diabetesatlas.org/data/en/region/3/eur.html>. [in Russian]

20. Nikonova L.V., Tishkovskii S.V., et al. Gestatsionnyi sakharnyi diabet: geneticheskie markery insulinorezistentnosti, diagnosticheskie kriterii i taktika vedeniya [Gestational diabetes mellitus: genetic markers of insulin resistance, diagnostic criteria and management tactics]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* [Journal of Grodno State Medical University], 2020. T.18, №6, doi:10.25298/2221-8785-2020-18-6-732-738. [in Russian]

21. Nurtazina A.U., Koshpesova G.K., i dr. Ozhirenie, sakharnyi diabet i arterial'naya gipertenziya - global'nye problemy sovremennoy obshchestva. Obzor literatury [Obesity, diabetes mellitus and arterial hypertension - global problems of modern society. Literature review]. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare], 2021. 5.(T.23). pp.149-160 [in Russian]

22. Pakin V.S. *Molekulyarno-geneticheskie aspekty gestatsionnogo sakharnogo diabeta* [Molecular genetic aspects of gestational diabetes mellitus]. <http://dx.doi.org/10.14341/probl2017633204-207> [in Russian]

23. Petrosyan G.T., Prishchep M.V., Smirnova T.I. Faktory riska gestatsionnogo sakharnogo diabeta [Risk factors for gestational diabetes mellitus]. *Smolenskii meditsinskii al'manakh* [Smolensk Medical Almanac]. 2021. №3, pp.69-72. [in Russian]

#### Сведения об авторах:

**Камалжан Т. Надыров** - PhD по специальности «Общественное здравоохранение», НАО "Медицинский университет Астана", г. Астана, Республика Казахстан. Почтовый адрес: Республика Казахстан, 010000, г. Астана, ул. Бебитшилик 49А. E-mail: kamalzhanadyrov@gmail.com, Телефон: +77017444010

**Малгаждарова Айгерім Ерланқызы** - магистр специальности «Общественное здравоохранение», НАО "Медицинский университет Семей", г. Семей, Республика Казахстан. Почтовый адрес: Республика Казахстан, 071400, г. Семей, ул. Абая, д.103. E-mail: aigerim.malgazhdarova.e@mail.ru, Телефон: +77477950741

**Гульноза У. Алдабекова** - магистр специальности «Общественное здравоохранение», НАО "Медицинский университет Астана", г. Астана, Республика Казахстан. Почтовый индекс: Республика Казахстан, 010000, г. Астана, ул. Азербайбаева 4. E-mail:aldabekova.g@amu.kz, Телефон: +77080477170

**Светлана Б. Абдрашидова** – ассистент кафедры акушерства и гинекологии 1, НАО "Медицинский университет Астана", г. Астана, Республика Казахстан. Почтовый адрес: Республика Казахстан, 010000, г. Астана, ул. Сейфуллина, д.11. E-mail: oven1416@mail.ru, Телефон: +77027450778

#### Автор-корреспондент:

**Самарова Умытжан Сапарғалиевна** - к.м.н., доцент кафедры «Общественное здоровье», НАО "Медицинский университет Семей", г. Семей, Республика Казахстан.

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

**E-mail:** samarova58@mail.ru

**Телефон:** +77779845030

24. Petunina N.A., Kuzina I.A. Rol' gormonov zhirovoi tkani v razvitiy oslozhenii beremennosti u zhenshchin s ozhireniem [The role of adipose tissue hormones in the development of pregnancy complications in obese women]. *Ozhirenie i metabolism* [Obesity and Metabolism]. 2013. №1, pp.3-8. [in Russian]

25. Razina A.O., Achkasov E.E., Runenko S.D. Ozhirenie: sovremenny vzglyad na problem [Obesity: a modern view of the problem]. *Obesity and metabolism* [Ozhirenie i metabolism]. 2016. T.13. №1. pp. 3-8. [in Russian]

26. Smetanina S.A., Suplotova L.A., Bel'chikova L.N., Novakovskaya N.A. Rasprostranennost' narushenii uglevodnogo obmena u zhenshchin Krainego Severa v period beremennosti [Prevalence of carbohydrate metabolism disorders in women of the Far North during pregnancy]. *Materialy Vserossiiskii diabetologicheskii kongress* [Materials of the All-Russian Diabetology Congress]. M., 2010. 462 p.

27. Soboleva N.P. Bioimpedansnyi skringing naseleniya Rossii v tsentrakh zdorov'ya: rasprostranennost' izbytochnoi massy tela i ozhireniya [Bioimpedance screening of the Russian population in health centers: the prevalence of overweight and obesity]. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal* [Russian medical journal]. 2014. №? pp. 4-13. [in Russian]

28. Tenenbaum-Gavish K., Khod M. Vliyanie ozhireniya materi na zdorov'e ploda [Impact of maternal obesity on fetal health]. *Diagnostika ploda* [Diagnosis of the fetus], 2013. 34(1):1-7. [in Russian]

29. Terekhin S.P., Akhmetova S.V., Molotov-Luchanskii V.B., Problema neinfektsionnykh alimentarno-zavisimykh zabolevaniy v sovremennom mire [Problema neinfektsionnykh alimentarno-zavisimykh zabolevaniy v sovremennom mire]. *Meditsina i ekologiya* [Medicine and ecology]. 2018. №2. pp. 40-47. [in Russian]

30. Shukurkhuzaeva D.N., Mukhamedkhanova Sh.T., Yuldasheva D.S. i dr. Rol' ozhireniya i izbytko massy tela kak faktor razvitiya gestatsionnogo sakharnogo diabeta [The role of obesity and excess body weight as a factor in the development of gestational diabetes mellitus]. *Molodoi uchenyi* [Young scientist]. 2022. № 49 (444). pp. 525-528. <https://moluch.ru/archive/444/97231/> [in Russian]

Received: 02 March 2024 / Accepted: 02 June 2024 / Published online: 30 June 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.3.020

UDC 618.3-06

## FEATURES OF PREECLAMPSIA COURSE AT IVF-INDUCED PREGNANCY: LITERARY REVIEW

**Tatyana S. Slobodchikova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2422-4722>

**Marina R. Izmailovich**<sup>1\*</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8128-4356>

**Zhanna T. Amirbekova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4254-1094>

**Dana Zh. Tayzhanova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6971-8764>

**Anna V. Skvortsova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2200-2173>

**Dmitriy V. Vazenmiller**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4976-3992>

**Ramil T. Mustafin**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6454-3747>

**Kanan F. Tanriverdiev**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0009-0006-2659-4742>

**Zarina T. Shaikhina**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0006-0717-139X>

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

<sup>2</sup> EcoLife Clinic, Astana, Republic of Kazakhstan;

<sup>3</sup> LLP «Polyclinic 15», Karaganda, Kazakhstan.

### Abstract

**Introduction:** Preeclampsia, a multifactorial condition with a strong genetic influence, complicates pregnancy, childbirth, and the postpartum period, remaining a significant cause of maternal mortality. Despite modern diagnostic methods, screenings, and preventive measures, the incidence of preeclampsia remains unchanged. The increasing age of women planning pregnancy and the use of assisted reproductive technologies, such as IVF with donor oocytes, increase the risk of pregnancy complications.

**This study aims** to study the features of preeclampsia development in older women with IVF-induced pregnancies.

**Search strategy:** Both Russian and English articles, found in CyberLeninka, PubMed, Scopus, Google Scholar, and e-Library using keywords and medical headings from 2012 to 2024, were used. The review included 83 articles on the clinic, diagnosis, screening, and prevention of preeclampsia.

**Results:** Preeclampsia, a common complication of pregnancy, has a negative impact on the health of both the mother and the child. There is insufficient knowledge about the pathogenesis and prevention of this complication. The only effective treatment for preeclampsia is delivery; however, determining the optimal timing of delivery for the fetus presents a challenge, considering that prolonging pregnancy worsens the mother's condition. The duration of pregnancy directly increases the risk of lethal complications for the mother. Premature delivery, in turn, threatens the immaturity of the newborn's organs and systems, which can lead to vision, lung, and brain problems in the future. Early diagnosis and prevention of preeclampsia can significantly improve pregnancy outcomes for both the mother and the child.

**Conclusion:** Further research is needed to clarify the relationship between preeclampsia and chronic conditions during pregnancy. Early and reliable diagnostic markers for preeclampsia are required to initiate prevention and determine the optimal time for delivery. This, in turn, facilitates pathogenically justified preventive therapy from the early stages of pregnancy, reducing the economic burden of managing severe preeclampsia during pregnancy.

**Keywords:** preeclampsia, screening, preeclampsia diagnosis, in vitro fertilization (IVF), infertility.

### Резюме

## ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ ПРЕЭКЛАМПСИИ ПРИ ЭКО-ИНДУЦИРОВАННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

**Татьяна С. Слободчикова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2422-4722>

**Марина Р. Измайлович**<sup>1\*</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8128-4356>

**Жанна Т. Амирбекова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4254-1094>

**Дана Ж. Тайжанова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6971-8764>

**Анна В. Скворцова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2200-2173>

**Дмитрий В. Вазенмиллер**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4976-3992>

**Рамиль Т. Мустафин**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6454-3747>

**Канан Ф. Танривердиев**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0009-0006-2659-4742>

**Зарина Т. Шайхина**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0006-0717-139X>



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

<sup>2</sup> Клиника ЭКОлайф, г. Астана, Республика Казахстан;

<sup>3</sup> КГП «Поликлиника № 1 города Караганды», г. Караганда, Республика Казахстан.

**Введение:** Преэклампсия, мультифакториальное заболевание с высоким генетическим влиянием, осложняет беременность, роды и послеродовой период, оставаясь значительной причиной материнской смертности. Несмотря на современные методы диагностики, проводимые скрининги и профилактику, частота преэклампсий не снижается. Увеличение возраста женщин, планирующих беременность, и использование вспомогательных репродуктивных технологий, таких как ЭКО с донорскими ооцитами, увеличивают риск осложнений беременности.

**Цель исследования:** изучить особенности развития преэклампсии у женщин старшего репродуктивного возраста при ЭКО-индуцированной беременности

**Стратегия поиска:** Были использованы как русскоязычные, так и англоязычные статьи, найденные в поисковых системах CyberLeninka, PubMed, Scopus, Google Scholar, e-Library, по ключевым словам, и медицинским тематическим заголовкам среди материалов, опубликованных с 2012 по 2024 гг. В обзор было включено 83 статьи, посвященных клинике, диагностике, скринингу и профилактике преэклампсии.

**Результаты:** Преэклампсия, распространенное осложнение беременности, оказывает негативное воздействие на здоровье матери и ребенка. Недостаточны знания о патогенезе и профилактике этой осложненности. Единственным эффективным методом лечения преэклампсии является родоразрешение, однако оптимальный срок родоразрешения для плода представляет вызов, учитывая, что пролонгация беременности усугубляет состояние матери. Продолжительность беременности пропорционально увеличивает риск летальных осложнений для матери. Преждевременное родоразрешение, в свою очередь, угрожает незрелостью органов и систем новорожденного, что может привести к проблемам со зрением, легкими и головным мозгом в будущем. Ранняя диагностика и профилактика преэклампсии могут значительно улучшить исходы беременности для матери и ребенка.

**Заключение:** Преэклампсия ассоциируется с преждевременными родами, отслойкой плаценты, внутриутробной задержкой развития, недостаточной массой тела новорожденных, перинатальной смертностью, а также нарушениями нервной и сердечно-сосудистой систем у ребенка и будущих кардиоваскулярных осложнений у матери. Вопрос о первичности преэклампсии во время беременности или ее связи с хроническими заболеваниями требует дальнейших исследований. Для улучшения беременности и здоровья новорожденных требуются ранние и надежные диагностические маркеры преэклампсии, что позволит начать профилактику и определить оптимальное время родоразрешения. Это, в свою очередь, содействует патогенетически обоснованной профилактической терапии с начальных стадий беременности, снижая экономические затраты на управление беременностью с тяжелой преэклампсией.

**Ключевые слова:** преэклампсия, скрининг, диагностика преэклампсии, ЭКО, бесплодие.

Түйіндеме

## ЭҚҰ-МЕН ИНДУЦИРЛЕНГЕН ЖҮКТІЛІК КЕЗІНДЕГІ ПРЕЭКЛАМПСИЯ АҒЫМЫНЫҢ ЕРЕКШЕЛІГІ: ӘДЕБИ ШОЛУ

**Татьяна С. Слободчикова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2422-4722>

**Марина Р. Измайлович**<sup>1\*</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8128-4356>

**Жанна Т. Амирбекова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4254-1094>

**Дана Ж. Тайжанова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6971-8764>

**Анна В. Скворцова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2200-2173>

**Дмитрий В. Вазенмиллер**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4976-3992>

**Рамиль Т. Мустафин**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6454-3747>

**Канан Ф. Танривердиев**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0009-0006-2659-4742>

**Зарина Т. Шайхина**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0006-0717-139X>

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

<sup>2</sup> ЭКОлайф клиникасы, Астана қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>3</sup> «Қарағанды қаласы №1 емханасы» коммуналдық мемлекеттік кәсіпорыны, Қарағанды қ., Қазақстан Республикасы.

**Кіріспе:** Преэклампсия, генетикалық әсері жоғары мультифакторлық ауру, жүктілікті, босануды және босанғаннан кейінгі кезеңді қиындатады, ана өлімінің маңызды себебі болып қала береді. Диагностиканың заманауи әдістеріне, скринингтер мен профилактикаға қарамастан, преэклампсия жиілігі төмендемейді. Жүктілікті жоспарлап отырған әйелдердің жасының ұлғаюы және донорлық ооциттері бар ЭҚҰ сияқты көмекші репродуктивті технологияларды қолдану жүктіліктің асқыну қаупін арттырады.

**Зерттеудің мақсаты:** ЭКО-индуцияланған жүктілік кезінде егде жастағы репродуктивті жастағы әйелдерде преэклампсияның даму ерекшеліктерін зерттеу

**Іздеу стратегиясы:** Орыс және ағылшын тіліндегі мақалалар, 2012 жылдан 2024 жылға дейінгі кезеңде жарияланған материалдар арасында CyberLeninka, PubMed, Scopus, Google Scholar, e-Library іздеу жүйелерінде кілт сөздер мен медициналық тақырыптық айдарлар бойынша табылды. Шолуға преэклампсияның клиникасы, диагностикасы, скринингі және алдын алу бойынша 83 мақала енгізілді.

**Нәтижелер:** Преэклампсия, жүктіліктің жиі кездесетін асқынуы, ана мен баланың денсаулығына теріс әсер етеді. Бұл асқынудың патогенезі мен алдын-алу туралы білім жеткіліксіз. Преэклампсияны емдеудің жалғыз тиімді әдісі-босану, алайда жүктіліктің ұзартылуы ананың жағдайын нашарлататындығын ескере отырып, ұрықтың оңтайлы мерзімі қиындық тудырады. Жүктіліктің ұзақтығы ана үшін өлімге әкелетін асқынулардың қаупін пропорционалды түрде арттырады. Мерзімінен бұрын босану, өз кезегінде, жаңа туған нәрестенің мүшелері мен жүйелерінің жетілмегендігіне қауіп төндіреді, бұл болашақта көру, өкпе және ми проблемаларына әкелуі мүмкін. Преэклампсияны ерте диагностикалау және алдын алу ана мен бала үшін жүктілік нәтижелерін айтарлықтай жақсарты алады.

**Қорытынды:** Преэклампсия мерзімінен бұрын босанумен, плацентаның бөлінуімен, жатыршілік дамудың тежелуімен, жаңа туған нәрестелердің дене салмағының жеткіліксіздігімен, перинаталдық өліммен, сондай-ақ нәрестедегі жүйке және жүрек-қан тамырлары жүйесінің бұзылуымен және анадағы болашақ кардиоваскулярлық асқынулармен байланысты. Жүктілік кезіндегі преэклампсияның басталуы немесе оның созылмалы аурулармен байланысы туралы қосымша зерттеулер қажет. Жүктілік пен жаңа туған нәрестелердің денсаулығын жақсарту үшін преэклампсияның ерте және сенімді диагностикалық маркерлері қажет, бұл профилактиканы бастауға және босанудың оңтайлы уақытын анықтауға мүмкіндік береді. Бұл өз кезегінде жүктіліктің бастапқы кезеңдерінен бастап патогенетикалық негізделген профилактикалық терапияны жеңілдетеді, ауыр преэклампсиямен жүктілікті басқарудың экономикалық шығындарын азайтады.

**Түйінді сөздер:** преэклампсия, скрининг, преэклампсия диагностикасы, ЭКҰ, бедеулік.

#### **For citation / Для цитирования / Дәйексөз үшін:**

Slobodchikova T.S., Izmailovich M.R., Amirbekova J.T., Tayzhanova D.Zh., Skvortsova A.V., Vazemiller D.V., Mustafin R.T., Tanriverdiev K.F., Shaikhina Z.T. Features of preeclampsia course at IVF-induced pregnancy: literary review // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2024. Vol.26 (3), pp. 158-185. doi 10.34689/SH.2024.26.3.020

Слободчикова Т.С., Измайлович М.Р., Амирбекова Ж.Т., Тайжанова Д.Ж., Скворцова А.В., Ваземиллер Д.В., Мустафин Р.Т., Танривердиев К.Ф., Шайхина З.Т. Особенности развития преэклампсии при ЭКО-индуцированной беременности: обзор литературы // *Наука и Здравоохранение*. 2024. Т.26 (3). С. 175-185. doi 10.34689/SH.2024.26.3.020

Слободчикова Т.С., Измайлович М.Р., Амирбекова Ж.Т., Тайжанова Д.Ж., Скворцова А.В., Ваземиллер Д.В., Мустафин Р.Т., Танривердиев К.Ф., Шайхина З.Т. ЭКҰ-мен индуцирленген жүктілік кезіндегі преэклампсия ағымының ерекшелігі: әдеби шолу // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2024. Т.26 (3). Б. 175-185. doi 10.34689/SH.2024.26.3.020

#### **Introduction**

Hypertensive complications occur in approximately 10% of pregnant women worldwide, classified according to ICD-10 as chronic arterial hypertension, gestational hypertension, preeclampsia, combined preeclampsia, and eclampsia [4, 17].

Preeclampsia, a complex syndrome affecting multiple bodily systems, manifests at a notably higher rate in pregnancies involving multiple fetuses, emerging post the 20-week mark in women who previously exhibited normal blood pressure. It can lead to the development of chronic cardiovascular and neurological diseases, disability in the mother, and can also result in maternal and neonatal mortality [8, 13].

Preeclampsia develops in 6-12% of healthy pregnant women and in 20-40% of pregnant women with extragenital diseases [12]. Studies have shown that preeclampsia is more common in primiparous women over the age of 34 with excess body weight. The risk of developing preeclampsia is 20-50% higher in Afro-Caribbean and South Asian women compared to white women [10]. Preeclampsia has a seasonal incidence, occurring most frequently in spring and autumn. Women at risk of

developing preeclampsia include those with a history of preeclampsia in a previous pregnancy or a family history of preeclampsia from their mother and sisters, as well as pregnancies following assisted reproductive technology programs [5].

Of particular interest are in vitro fertilization (IVF) programs with donor oocytes, as these programs indirectly confirm the likelihood of developing preeclampsia due to allogeneic incompatibility [11, 61, 80].

The coexistence of extragenital conditions such as persistent high blood pressure, chronic kidney disorders, systemic lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome, as well as type 1 and type 2 diabetes, along with hereditary thrombophilias, identifies individuals as predisposed to the onset of preeclampsia during gestation [6].

Moreover, contemplating one of the hypotheses regarding the genesis of preeclampsia - inadequate trophoblast invasion and placental insufficiency, it becomes imperative to tackle hormonal irregularities, promptly manage inflammatory conditions of the pelvic region, and rectify hemostatic abnormalities commonly observed in infertility patients opting for IVF-conceived pregnancies [3, 56, 62].

It's important to always remember that successful conception through IVF does not guarantee a smooth pregnancy and physiological childbirth. Therefore, in this study, we present a review of the current literature on the developmental characteristics of preeclampsia in IVF-induced pregnancies.

**This study aims:** to investigate the developmental characteristics of preeclampsia in women with IVF-induced pregnancies.

**Search strategy** Russian and English articles were sourced from search engines including CyberLeninka, PubMed, Scopus, Google Scholar, and e-Library using keywords and medical thematic headings among materials published from 2012 to 2024. The review included 83 articles dedicated to the etiology, pathogenesis, clinical features, and diagnosis of preeclampsia in IVF-induced pregnancies. A total of 305 articles were found in the search, of which 83 met the selection criteria and were included in this review.

*The inclusion criteria* for conducting the study in Russian-language search engines comprised full-text original articles, systematic reviews, and reports using the following keywords: preeclampsia, screening, preeclampsia diagnosis, IVF, infertility.

When conducting searches in English, the keywords used were: In vitro fertilization (IVF), assisted reproductive technologies (ART), preeclampsia, pregnancy, infertility. There were no restrictions on the participants or conditions of the study.

## Results and Discussion

### Etiology and Pathogenesis of Preeclampsia

The most serious complication of pregnancy associated with hypertensive processes is preeclampsia. This condition is characterized by elevated blood pressure, the development of proteinuria, and edema. The symptoms of preeclampsia typically begin to manifest after 20 weeks of pregnancy in women with no prior history of hypertension. It ranks second among the causes of maternal mortality and complicates 5-10% of pregnancies [2, 14, 83].

In women of advanced reproductive age facing infertility issues, there is a disruption of the endocrine status leading to hormonal insufficiency. To achieve pregnancy, such patients resort to superovulation stimulation, which involves hormonal loading, consequently leading to disturbances in hemostasis parameters. Extended hormonal treatment within assisted reproductive technology (ART) procedures presents an added hazard for pregnancy complications, triggering direct activation of the hemostasis system, fostering a pro-inflammatory state, and potentially leading to chronic disseminated intravascular coagulation (DIC) syndrome. Hypercoagulability resulting from hemostasis system disruption due to hormonal therapy in superovulation cycles significantly differs from hypercoagulability in physiological pregnancy. Patients with hemostasis system disorders experience more severe preeclampsia compared to healthy pregnant women [9].

Moreover, the mechanism of preeclampsia development is associated with immune dysregulation, resulting in trophoblast invasion disturbances and subsequent placental ischemia. These disruptions initiate hypertensive complications during pregnancy [15, 82].

A study of Nigerian subjects found that microalbuminuria (proteinuria  $\geq 30$  mg per 24 hours at registration) is a reliable predictor of preeclampsia. Hypertriglyceridemia is associated with the development of preeclampsia and precedes it. Attempts have been made to develop risk prediction models for preeclampsia in the first trimester. However, a systematic review showed that the reliability and validity of these models are limited [74].

### Risk factors for developing preeclampsia in assisted reproductive technologies (ART)

The assessment of IVF as a risk factor for the development of preeclampsia may be influenced by the patient's age, presence of extragenital pathology, parity, family history, and multiple pregnancies. The presence of chronic arterial hypertension complicates pregnancy with preeclampsia in 25% of cases [46, 49].

According to literature data, in developed countries, one in seven women suffers from infertility, while in developing countries, it affects one in four women of reproductive age. The frequency of infertility in Kazakhstan reaches 20%. Such a high frequency of infertility has led to an increase in the utilization of ART as the most effective method of treating infertility, providing women with the opportunity to become mothers at any age [7]. Nevertheless, compared to spontaneous pregnancies, pregnancies achieved through assisted reproductive technologies are at an increased risk of preeclampsia [20, 68].

### The Impact of Oocyte Donation (OD)

Advanced reproductive age tends to decrease ovarian reserve, which is a common indication for undergoing an IVF program with donor oocytes [34, 52]. Studies have described that the risk of preeclampsia is three times higher in patients with decreased ovarian reserve compared to those who underwent IVF programs with their own oocytes [21, 54]. Examination of the placenta has shown that decreased ovarian reserve is associated with a higher frequency of fetal vasculopathy and multiple disturbances in fetal vascular malperfusion. It is plausible that impaired corpus luteum function in patients undergoing IVF cycles with donor oocytes may lead to decasualization dysfunction, which is associated with the pathogenesis of preeclampsia [41, 44].

It has been hypothesized that recipients of donor oocytes may experience an immunological reaction leading to abnormal placentation [35]. The increased risk of developing preeclampsia between oocyte donors and recipients is due to mismatching of HLA class I, expressed on trophoblasts, and class II, expressed on B-lymphocytes, monocytes, macrophages, dendritic cells, and activated T-lymphocytes [49].

In a study by *N. Singh et al.*, the incidence of preeclampsia with IVF was twice as high as with natural conception (3.3% versus 1.7%) [70]. Furthermore, pregnancy achieved through IVF with donor oocytes triples the likelihood of developing preeclampsia compared to pregnancy resulting from IVF with own oocytes [22, 51, 71].

A meta-analysis revealed a statistically significant association between IVF-induced pregnancy using donor oocytes and the onset of preeclampsia (odds ratio = 4.50; 95% CI;  $p < 0.0001$ ) [67].

According to other data, the proportion of women who developed hypertensive disorders during pregnancy is

20.5%, 12.8%, and 7.6% in donor oocyte IVF programs, autologous oocyte IVF programs, and spontaneous conception, respectively [39]. These findings confirm A. *Keukens et al.* the prevalence of preeclampsia after donor oocyte fertilization is 4-5 times higher than after spontaneous conception and 2-3 times higher than after autologous IVF [46].

#### **The Impact of Embryo Cryopreservation**

In the USA, women who underwent infertility treatment using ART had 1.18 times higher odds of developing hypertensive disorders during pregnancy compared to women who had never undergone infertility treatment [53]. IVF-induced pregnancy carries higher risks of developing preeclampsia compared to natural conception (odds ratio = 1.34). The odds were particularly high with cryopreservation and when undergoing IVF programs with donor oocytes [28, 37, 58, 72].

In the study by B. *Luke et al.*, it was found that undergoing in vitro fertilization (IVF) with embryo transfer in a fresh cycle did not pose an increased risk of developing hypertensive disorders during pregnancy (adjusted odds ratio [AOR] = 1.04; 95% confidence interval [CI]: 0.99-1.08) compared to spontaneously conceived pregnancies. However, the risk of hypertensive disorders was elevated when using frozen-thawed embryos (OR 1.30; 95% CI 1.20-1.40), fresh donor embryos (OR 1.92; 95% CI 1.71-2.15), and frozen donor embryos (OR 1.70; 95% CI 1.47-1.96) [50]. Conducted meta-analyses and studies also confirm that the risk of developing preeclampsia is especially high in pregnancies involving the transfer of frozen embryos and the use of donor oocytes [28, 36, 40, 63, 81]. The causes for these findings are not obvious, although it has been postulated that some cryoprotectants or the freeze-thawing process itself may create some metabolic or epigenetic alterations connected to aberrant placentation and eventually preeclampsia [43, 55]. On the other hand, a meta-analysis conducted by Sh. *Kenigsberg* demonstrated that the incidence of preeclampsia in pregnancies resulting from frozen-thawed embryo transfers (FET) is not significantly different from that in pregnancies after fresh embryo transfers. Thus, the risk of preeclampsia is comparable across both embryo transfer procedures [45].

#### **Hormonal Factors**

In the study by Y.C. *Chen et al.*, it was found that women who underwent IVF had lower levels of estradiol hormone on the day of HCG injection and a higher weight gain during pregnancy [27].

Another factor contributing to the development of preeclampsia in IVF-induced pregnancies is the frequent absence of the corpus luteum, leading to insufficient synthesis of relaxin hormone - a vasorelaxant hormone. This condition increases the risk of vascular dysfunction [32, 49, 60]. Levels of fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) and endoglin in serum are significantly elevated in patients with early-onset preeclampsia (<34 weeks). Additionally, in the first trimester, serum concentrations of sFlt-1 were higher in multiple pregnancies induced by IVF compared to spontaneously conceived twins [47].

F. *Von Versen-Höynck et al.* suggested that the increased risk of preeclampsia in IVF-induced pregnancies may be partially linked to the extent of IVF's influence on the maternal hormonal milieu in the first trimester, when the

corpus luteum is the main source of reproductive hormones. While spontaneous pregnancy typically occurs with one corpus luteum, IVF entails two extremes - either the formation of a supraphysiological number of corpora lutea associated with ovarian stimulation in the initial IVF cycles, or hypothalamic-pituitary suppression and absence of corpus luteum in artificial, programmed cycles routinely [78].

The corpus luteum secretes estradiol, progesterone, relaxin, and other factors during the luteal phase. Relaxin is a potent vasodilator produced exclusively by the corpus luteum throughout pregnancy [30]. Although estradiol and progesterone replacement therapy is administered in the first trimester, other vasoreactive products of the corpus luteum, such as relaxin, which may be important for maternal cardiovascular adaptation to pregnancy, are not introduced. The less physiological hormone levels used in cryocycles may influence the risk of preeclampsia by modulating the immune response. Inadequate circulatory adaptation in early pregnancy is associated with adverse pregnancy outcomes, including preeclampsia [77].

#### **Multiple Pregnancy**

Multiple pregnancies may further raise the incidence of hypertension problems (IVF 32.3%, control group 1.5%). This increased risk is most likely due to the pregnancy itself, since repeated pregnancies exert a larger burden on the cardiovascular system and are associated with a 3-4 times higher chance of developing preeclampsia [25]. Such women are sometimes regarded a separate category and removed from general research since it is difficult to tell whether poor outcomes, such as premature delivery, are caused by preeclampsia or the multiple pregnancy itself. However, the possibility of developing preeclampsia and significant problems requires extra attention and close monitoring, especially since these difficulties are more likely when using in vitro fertilization procedures. Traditional IVF procedures sometimes include transferring two or more embryos to boost the likelihood of a successful live delivery [26].

F. *Dai et al.* compared the frequency of preeclampsia development in multiple pregnancies induced by IVF and natural conception. This study suggests that multiple pregnancies should not be considered a risk factor for preeclampsia development. An increase in the number of patients with early-onset preeclampsia was observed in dichorionic twin pregnancies induced by IVF. In IVF-induced dichorionic twin pregnancies, the frequency of severe preeclampsia was 97% (compared to 48% in naturally conceived pregnancies), and the frequency of early-onset preeclampsia was 92% (compared to 28% in naturally conceived pregnancies) [33, 72].

#### **Placental Dysfunction**

Women with pre-eclampsia from normally conceived pregnancies had higher blood levels of thrombomodulin degradation products than those with uncomplicated natural pregnancies [75]. Thrombomodulin is a critical protein that promotes endothelium stability by regulating inflammatory pathways, endothelial cell death, and, most importantly, coagulation [69]. The processes that regulate placental thrombomodulin are not entirely known, but it is clear that angiogenic abnormalities, such as those found in pre-eclampsia, reduce thrombomodulin expression [73]. Bos and colleagues discovered that placental thrombomodulin

expression is low in both straightforward pregnancies with donor oocytes and those affected by pre-eclampsia. This poor expression may raise the risk of getting preeclampsia after utilizing donor oocytes [23].

The main mechanism linking IVF and early-onset preeclampsia may be placental dysfunction. Inadequate placentation may predispose IVF patients to preeclampsia and manifest as bleeding in the first trimester [33]. In *N. Hendin's* study, the frequency of preeclampsia was higher among women who underwent 1 cycle of IVF (8.2%) compared to those who underwent 2 or more cycles of IVF (1.7%) [38, 42].

#### **Immunological Aspects**

Although pregnancy is a physiological situation, trophoblasts and decidua play an important role in maternal-fetal tolerance and avoiding the hazards associated with immunological rejection. After creating the decidua, trophoblasts develop into two types: villous (without HLA molecules on their surface) and extravillous (EVT), which express polymorphic HLA-C of both maternal and paternal origin, as well as non-polymorphic HLA-E and HLA-G, which are responsible for non-specific immune responses [16].

HLA-C molecules bind to killer immunoglobulin-like receptors (KIRs) on decidual NK cells. The various combinations of KIR haplotypes and HLA-C allotypes determine whether the fetus has immunological tolerance or is at higher risk of pregnancy problems [31, 64].

Furthermore, a low amount of immune activation is required because decidual NK cells assist in spiral artery remodeling and create angiogenic factors important for placentation [18, 59]. HLA-E and HLA-G allow EVT to connect directly with both dNK and CD8+ cells, inhibiting cytotoxic activity and establishing allorecognition. Decidual antigen-presenting cells (APCs) deliver paternal HLA-C peptide fragments to CD4+ cells via Major Histocompatibility Complex-II (MHC-II) molecules, indicating indirect antigen recognition between mother and fetus. HLA-C mismatch increases the number of CD4+ activated cells [64].

The T-regulatory cell (Treg) response is critical for effective implantation and preventing pregnancy-related complications. Treg participation involves seminal plasma priming, NIMA-specific Treg cell activity, and Treg cell engagement with pre-existing autologous antigens [69].

Unlike spontaneous pregnancies, OD exposes the mother's immune system to several non-self HLA-C antigens (both paternal and donor), which may raise the risk of pre-eclampsia and lower live delivery rates, particularly after double embryo transfer (ET) [19, 76].

Both simple and difficult OD pregnancies have decreased placental expression of many mRNA molecules, including CD45, CD55, and CD59, which function as complement regulating proteins [48]. S. Saito et al. discovered that a degradation product of complement component C4, known as C4d, can accumulate during antigen-mediated allograft rejection. C4d is also detected in women with pre-eclampsia in both spontaneous and complex OD pregnancies, but not in simple ones, perhaps indicating a disease-specific link [64]. Furthermore, pre-eclampsia in natural pregnancies is related with lower expression of CD68+ macrophages, CD4+ T cells, and Treg

cells, whereas same condition occurs in OD pregnancies independent of pre-eclampsia status [66].

Inflammatory lesions and maternal M2 macrophages found in the chorionic plate were linked to a 0% incidence of pre-eclampsia in OD pregnancies, whereas a high incidence of pre-eclampsia was apparently associated with the absence of inflammatory signs, implying that a potential inflammatory state could prevent fetal rejection [29, 69].

Because a healthy immune system is linked to successful pregnancy outcomes even with donor gametes, it is worthwhile to explore how it reacts to embryo transplants in pregnant women with autoimmune disorders (AD). Although the research on the relationship between the immune system and ART methods in ADs remains sparse, Simopoulou and colleagues recently explored the function of various autoantibodies in women with ADs undergoing IVF cycles [65].

Autoantibodies associated with thyroiditis (TAA), anti-phospholipid antibodies (aPLs), anti-nuclear antibodies (ANA), reproductive system autoantibodies, and celiac disease autoantibodies were investigated. Unexpectedly, aPLs, TAA, and anti-sperm antibodies (ASA) had no deleterious influence on IVF cycles, while being linked with increased miscarriage rates. In contrast, anti-endometrial antibodies (AEA) and ANA were linked to reduced clinical pregnancy rates, suggesting that they had a negative impact on pregnancies [65].

In patients with early-onset preeclampsia, alpha-fetoprotein levels were significantly higher in IVF-induced pregnancies compared to pregnancies conceived naturally. Early-onset preeclampsia primarily arises due to defective placentation during the first few weeks of pregnancy [33].

A better knowledge of the roles of autoantibodies in pregnancy is required, since it represents a new frontier for reducing pregnancy-related hazards. More clinical trials are needed to examine this exciting topic of inquiry in both natural and ART-induced pregnancies.

It should be noted that low fetal fraction is associated with hypertensive disorders of pregnancy in women who underwent embryo transfer in a fresh cycle. The fetal fraction may represent a clinically useful marker for screening arterial hypertension and allows clinicians to target risk reduction strategies, such as low-dose aspirin, in pregnancies induced by IVF and embryo transfer in a fresh cycle [78]. The likelihood of serious pregnancy complications after ART varies from 1.4 to 3.9 times and higher [44, 57, 82]. A higher frequency of pregnancy complications may be associated with the specifics of ART use and/or the somatic status of the patient.

During the literature review conducted, we analyzed 83 articles, which revealed that the risk of preeclampsia is three times higher in patients with diminished ovarian reserve who used donor oocytes to achieve the desired outcome compared to patients who underwent IVF with their own oocytes. It was also found that there is an increased risk of developing preeclampsia in IVF-induced pregnancies when cryopreservation or transfer of donor embryos was performed, both in fresh cycles and in cryopreservation, compared to spontaneous pregnancies. IVF-induced twin pregnancies exhibit early onset preeclampsia in 97% of cases and severe preeclampsia.

The frequency of preeclampsia is higher in women undergoing their first IVF cycle.

Furthermore, there is no evidence to suggest what is primary in the pathogenesis of preeclampsia, either endothelial dysfunction present in a woman before pregnancy due to the presence of extragenital pathology, or induced vascular growth, differentiation, and functioning disorders of the placental vessels, leading to endothelial dysfunction during pregnancy.

This study demonstrates the primary potential causes of preeclampsia development. An interesting finding is that hormonal changes in women during the first trimester under the influence of IVF treatment may contribute to this. It is worth noting the impact of the corpus luteum as the main source of hormones and relaxin production. This hormone influences vascular dysfunction, ultimately leading to the development of preeclampsia. Additionally, during IVF-conceived pregnancies, there is an excessive formation of the corpus luteum. It is noteworthy that cryopreservation involves the use of less physiologically relevant hormone levels, which affect the risk of developing preeclampsia by modulating the immune response.

#### Conclusion

Preeclampsia in women is associated with the risk of preterm delivery, premature detachment of a normally positioned placenta, intrauterine growth restriction of the fetus, and the development of long-term cardiovascular disorders in women. These negative consequences can be prevented and the likelihood of complications reduced by starting appropriate preventive treatment early in pregnancy, preferably initiating it even before the fertile cycle of pregnancy planning.

To improve the health of both the future mother and child, it is necessary to recommend planning pregnancy at a younger age, prioritizing childbirth before pursuing career goals, maintaining a healthy body weight, combating sedentary lifestyle, preferring swimming activities, particularly aqua aerobics. This helps improve the vascular endothelium function and prevents the development of hypertension at any age. When planning pregnancy, seeking consultation from an obstetrician-gynecologist and initiating preventive measures for pregnancy complications during the planning stage are advisable.

**Conflict of interest.** We declare no conflict of interest.

**Authors' contributions.** All authors made an equal contribution to the development of the concept, execution, processing of results and writing the article. We declare that this material has not previously been published and is not under consideration by other publishers.

**Financing.** Not carried out.

#### References:

1. Агаева К.В. Проблема преэклампсии в современном акушерстве. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. 2018. №1 (61). С. 288-291.
2. Актаева Л.М., Мурзахметова Д.Д., Каусова Г.К. Перинатальные риски во время беременности в южных регионах Республики Казахстан. Вестник КазНМУ. 2019. № 1. С. 600-602.
3. Атабаева Х.Л. Основные принципы подготовки к беременности и ее ведение у беременных с

преэклампсией на фоне выявленной тромбофилии. Акуш. Гинекол. Репрод. 2016. Т. 10. № 4. С. 30-38.

4. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ). Рекомендации ВОЗ по профилактике и лечению преэклампсии и эклампсии. Женева. 2014. 48 с.

5. Галина Т.В., Девятова Е.А., Гагаев Ч.Г. Преэклампсия: новые аспекты патогенеза, концепции скрининга и профилактики. Акуш. Гинекол.: Новости. Мнения. Обучения. 2017. №3 (17). С. 66-77.

6. Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности. Российские рекомендации. Рос. Кардиол. Журн. 2013. №4. S1. 40 с.

7. Исенова С., Бодыков Г., Локшин В., Джусубалиева Т., Байкошкарлова С., Карибаева Ш., Валиев Р., Кабыл Б. Особенности течения раннего неонатального периода новорожденных после применения ЭКО. Репрод. Мед. 2020. № 2 (43). С. 22-27.

8. Кудринских И.А., Белоцерковцева Л.Д., Мордовина И.И. Факторы риска, особенности течение беременности и исходы у пациенток с ранней преэклампсией при многоплодной и одноплодной беременности. Вестник СурГУ. Медицина. 2023. №2. С. 34-44.

9. Пицхелаури Е.Г., Стрижаков А.Н., Богачева Н.А., Кузьмина Т.Е., Федюнина И.А. Возможности прогнозирования развития преэклампсии с ранних сроков беременности у пациенток после вспомогательных репродуктивных технологий. Акуш. Гинекол. Репрод. 2019. №13(4). С. 305-312.

10. Пун Л.К., Шеннан А., Хайетт Дж.А. и др. Инициатива по преэклампсии Международной федерации гинекологии и акушерства (FIGO): практическое руководство по скринингу в I триместре и профилактике заболевания (адаптированная версия на русском языке под ред. З.С. Ходжаевой, Е.Л. Яроцкой, И.И. Баранова). Акуш. Гинекол.: Новости. Мнения. Обучения. 2019. №4 (26). С. 32-60.

11. Руденко Е.Е., Коган Е.А., Демура Т.А., Трифонова Н.С., Жарков Н.В. Особенности экспрессии HLA-DR в плаценте при развитии преэклампсии на фоне экстракорпорального оплодотворения с применением донорской яйцеклетки. Мед. Социол. Философ. Прикл. иссл. 2020. №1. С. 7-10.

12. Фетисова И.Н., Малышкина А.И., Панова И.А., Рокотьянская Е.А., Фетисов Н.С., Ратникова С.Ю. Особенности генного контроля уровня артериального давления у пациенток с гипертензивными расстройствами при беременности. Науч. Рез. Биомед. Иссл. 2021. №7(1). С. 56-66.

13. Adu-Gyamfi E.A., Lamptey J., Duan F., Wang Y.X., Ding Y.B. The transforming growth factor  $\beta$  superfamily as possible biomarkers of preeclampsia: a comprehensive review. Biomark Med. 2019. N 13(15). P. 1321-1330.

14. Ahmadian E., Rahbar Saadat Y., Hosseiniyan Khatibi S.M. et al. Pre-Eclampsia: Microbiota possibly playing a role. Pharmacol Res. 2020. N 155. P. 104692.

15. Ahmed A., Ramma W. Unravelling the theories of pre-eclampsia: are the protective pathways the new paradigm? Br J Pharmacol. 2015. N 172(6). P. 1574-1586.

16. Aisagbonhi O., Morris G.P. Human Leukocyte Antigens in Pregnancy and Preeclampsia. Front Genet. 2022. N 13. P. 884275.

17. Akre S., Sharma K., Chakole S., Wanjari M.B. Eclampsia and Its Treatment Modalities: A Review Article. *Cureus*. 2022. N 14(9). P. e29080.
18. Alecsandru D., Barrio A., Garrido N., Aparicio P., Pellicer A., Moffett A., García-Velasco J.A. Parental human leukocyte antigen-C allotypes are predictive of live birth rate and risk of poor placentation in assisted reproductive treatment. *Fertil. Steril.* 2020. N 114. P. 809-817.
19. Alecsandru D., Garrido N., Vicario J.L., Barrio A., Aparicio P., Requena A., García-Velasco J.A. Maternal KIR haplotype influences live birth rate after double embryo transfer in IVF cycles in patients with recurrent miscarriages and implantation failure. *Hum. Reprod.* 2014. N 29. P. 2637-2643.
20. Almasi-Hashiani A., Omani-Samani R., Mohammadi M., et al. Assisted reproductive technology and the risk of preeclampsia: an updated systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019. N 19(1). P. 149-162.
21. Berntsen S., Larsen E.C., la Cour Freiesleben N., Pinborg A. Pregnancy outcomes following oocyte donation. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2021. Vol. 70. P. 81-91.
22. Blázquez A., García D., Rodríguez A., Vassena R., Figueras F., Vernaeve V. Is oocyte donation a risk factor for preeclampsia? A systematic review and meta-analysis. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2016. Vol. 33 (7). P. 855-863.
23. Bos M., Baelde H.J., Bruijn J.A., Bloemenkamp K.V.M., van der Hoorn M.P., Turner R.J. Loss of placental thrombomodulin in oocyte donation pregnancies. *Fertil. Steril.* 2017. Vol. 107. P. 119-129.e5.
24. Cagino K., Bortoletto P., McCarter K., Forlenza K., Yau A., Thomas C., Melnick A.P., Prabhu M. Association between low fetal fraction and hypertensive disorders of pregnancy in in vitro fertilization-conceived pregnancies. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2021. Vol. 3 (6). P. 100463.
25. Chang K.J., Seow K.M., Chen K.H. Preeclampsia: Recent Advances in Predicting, Preventing, and Managing the Maternal and Fetal Life-Threatening Condition. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2023. Vol. 20 (4). P. 2994.
26. Chen P., Hu K.L., Jin J. et al. Risk factors for twin pregnancy in women undergoing double cleavage embryo transfer // *BMC Pregnancy Childbirth.* 2022. Vol. 22. P. 264.
27. Chen Y.C., Lai Y.J., Su Y.T., Tsai N.C., Lan K.C. Higher gestational weight gain and lower serum estradiol levels are associated with increased risk of preeclampsia after in vitro fertilization. *Pregn. Hypertens.* 2020. Vol. 22. P. 126-131.
28. Chih H.J., Elias F.T.S., Gaudet L., Velez M.P. Assisted reproductive technology and hypertensive disorders of pregnancy: systematic review and meta-analyses. *BMC Pregn. Childbirth.* 2021. Vol. 21 (1). P. 449-469.
29. Conrad K.P. Evidence for Corpus Luteal and Endometrial Origins of Adverse Pregnancy Outcomes in Women Conceiving with or Without Assisted Reproduction. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 2020. Vol. 47 (1). P. 163-181.
30. Conrad K.P., Graham G.M., Chi Y.Y., et al. Potential influence of the corpus luteum on circulating reproductive and volume regulatory hormones, angiogenic and immunoregulatory factors in pregnant women. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2019. Vol. 317 (4). P. E677-E685.
31. Conrad K.P., Rabaglino M.B., Post Uiterweer E.D. Emerging role for dysregulated decidualization in the genesis of preeclampsia. *Placenta.* 2017. Vol. 60. P. 119-129.
32. Conrad K.P., von Versen-Höyneck F., Baker V.L. Risk of preeclampsia in artificial frozen embryo transfer as a result of insufficient corpus luteum hormone levels: a response. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2022. Vol. 227 (4). P. 676-677.
33. Dai F., Pan S., Lan Y., Tan H., Li J., Hua Y. Pregnancy outcomes and risk factors for preeclampsia in dichorionic twin pregnancies after in vitro fertilization: a five-year retrospective study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2022. Vol. 22 (1). P. 830-839.
34. Dior U.P., Laufer N., Chill H.H., et al. Increased incidence of preeclampsia in mothers of advanced age conceiving by oocyte donation. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2018. Vol. 297 (5). P. 1293-1299.
35. Elenis E., Svanberg A.S., Lampic C., Skalkidou A., Åkerud H., Sydsjö G. Adverse obstetric outcomes in pregnancies resulting from oocyte donation: a retrospective cohort case study in Sweden. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2015. Vol. 15. P. 247-256.
36. Epelboin S., Labrosse J., De Mouzon J., et al. Higher risk of pre-eclampsia and other vascular disorders with artificial cycle for frozen-thawed embryo transfer compared to ovulatory cycle or to fresh embryo transfer following in vitro fertilization. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2023. Vol. 14. P. 1182148.
37. Erden M., Uyanik E., Demeestere I., Oktay K.H. Perinatal outcomes of pregnancies following autologous cryopreserved ovarian tissue transplantation: a systematic review with pooled analysis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* Published online April 15, 2024.
38. Ervaala A., Laivuori H., Gissler M., Kere J., Kivinen K., Pouta A., Kajantie E., Heinonen S., Wedenoja S. Characteristics of preeclampsia in donor cell gestations. *Pregnancy Hypertension.* 2022. Vol. 27. P. 59-61.
39. Gekka Y., Adachi T., Oi R., Nakayama S., Kawana Y., Takeda Y., Nomura S., Ozaki A., Tanimoto T., Sakamoto H., Yamashita T. Hypertensive disorders of pregnancy by oocyte donation pregnancy in Japanese women aged 40 years or older: a single-center retrospective cohort study. *Hypertens. Pregn.* 2021. Vol. 40 (1). P. 36-44.
40. Ginstrom Erstad E., Wennerholm U.-B., Khatibi A., et al. Neonatal and maternal outcome after frozen embryo transfer: Increased risks in programmed cycles // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2019. Vol. 221. P. 126.e1-18.
41. Guilbaud L., Santulli P., Studer E., Gayet V., Goffinet F., Le Ray C. Impact of oocyte donation on perinatal outcome in twin pregnancies. *Fertil. Steril.* 2017. Vol. 107 (4). P. 948-953.e1.
42. Hendin N., Meyer R., Peretz-Machluf R., Elbaz L., Maman E., Baum M. Higher incidence of preeclampsia among participants undergoing in-vitro fertilization after fewer sperm exposures. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology.* 2023. Vol. 285. P. 12-16.

43. Hiura H., Hattori H., Kobayashi N., et al. Genome-wide microRNA expression profiling in placentae from frozen-thawed blastocyst transfer. *Clin. Epigenetics*. 2017. Vol. 9. P. 79-91.
44. Hosseinzadeh P., Wild R.A., Hansen K.R. Diminished ovarian reserve: risk for preeclampsia in in vitro fertilization pregnancies. *Fertil. Steril.* 2023. Vol. 119 (5). P. 802-803.
45. Kenigsberg S., Bentov Y. Does contemporary ART lead to pre-eclampsia? A cohort study and meta-analysis. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2021. Vol. 38. P. 651-659.
46. Keukens A., van Wely M., van der Meulen C., Mochtar M.H. Pre-eclampsia in pregnancies resulting from oocyte donation, natural conception or IVF: a systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod.* 2022. Vol. 37 (3). P. 586-599.
47. Kintiraki E., Papakatsika S., Kotronis G., Goulis D.G., Kotsis V. Pregnancy-induced hypertension. *Hormones (Athens)*. 2015. Vol. 14. P. 211-223.
48. Lashley L.E., Buurma A., Swings G.M., Eikmans M., Anholts J.D., Bakker J.A., Claas F.H. Preeclampsia in autologous and oocyte donation pregnancy: is there a different pathophysiology? *J. Reprod. Immunol.* 2015. Vol. 109. P. 17-23.
49. Lee K., Brayboy K., Tripathi L. Pre-eclampsia: Scoping Review of Risk Factors and Suggestions for Future Research Direction. *Regenerative Engineering and Translational Medicine*. 2022. Vol. 8 (3). P. 394-406.
50. Luke B., Brown M.B., Eisenberg M.L., Callan C., Botting B.J., Pacey A., Sutcliffe A.G., Baker V.L. In vitro fertilization and risk for hypertensive disorders of pregnancy: associations with treatment parameters. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2020. Vol. 222 (4). P. 350-363.
51. Masoudian P., Nasr A., de Nanassy J., Fung-Kee-Fung K., Bainbridge S.A., El Demellawy D. Oocyte donation pregnancies and the risk of preeclampsia or gestational hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2016. Vol. 214 (3). P. 328-339.
52. Meyer R., Orvieto R., Timerman Y., et al. Impact of the mode of conception on gestational hypertensive disorders at very advanced maternal age // *Reprod. Biomed. Online*. 2020. Vol. 40 (2). P. 281-286.
53. Monseur B.C., Morris J.R., Hipp H.S., Berghella V. Hypertensive disorders of pregnancy and infertility treatment: a population-based survey among United States women. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2019. Vol. 36 (7). P. 1449-1456.
54. Moreno-Sepulveda J., Checa M.A. Risk of adverse perinatal outcomes after oocyte donation: a systematic review and meta-analysis. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2019. Vol. 36 (10). P. 2017-2037.
55. Moreno-Sepulveda J., Espinós J.J., Checa M.A. Lower risk of adverse perinatal outcomes in natural versus artificial frozen-thawed embryo transfer cycles: a systematic review and meta-analysis. *Reprod. Biomed. Online*. 2021. Vol. 42 (6). P. 1131-1145.
56. Okun N., Sierra S. Genetics committee; special contributors. Pregnancy outcomes after assisted human reproduction. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2014. Vol. 36 (1). P. 64-83.
57. Omani-Samani R., Alizadeh A., Almasi-Hashiani A., Mohammadi M., Maroufizadeh S., Navid B., Khedmati Morasae E., Amini P. Risk of preeclampsia following assisted reproductive technology: systematic review and meta-analysis of 72 cohort studies. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2020. Vol. 33 (16). P. 2826-2840.
58. Opdahl S., Henningsen A.A., Tiitinen A., et al. Risk of hypertensive disorders in pregnancies following assisted reproductive technology: a cohort study from the CoNARTaS group. *Hum. Reprod.* 2015. Vol. 30 (7). P. 1724-1731.
59. Papúchová H., Meissner T.B., Li Q., Strominger J.L., Tilburgs T. The Dual Role of HLA-C in Tolerance and Immunity at the Maternal-Fetal Interface. *Front. Immunol.* 2019. Vol. 10. P. 2730.
60. Pereira M.M., Mainigi M., Strauss J.F. Secretory products of the corpus luteum and preeclampsia. *Hum. Reprod. Update*. 2021. Vol. 27 (4). P. 651-672.
61. Resta S., Scandella G., Mappa I., Pietrolucci M.E., Maqina P., Rizzo G. Placental Volume and Uterine Artery Doppler in Pregnancy Following In Vitro Fertilization: A Comprehensive Literature Review // *Journal of Clinical Medicine*. 2022. Vol. 11 (19). P. 5793.
62. Roberts J.M., Escudero C. The placenta in preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2012. Vol. 2 (2). P. 72-83.
63. Roque M., Valle M., Sampaio M., Geber S. Obstetric outcomes after fresh versus frozen-thawed embryo transfers: A systematic review and meta-analysis. *JBRA Assist. Reprod.* 2018. Vol. 22 (3). P. 253-260.
64. Saito S., Nakabayashi Y., Nakashima A., Shima T., Yoshino O. A new era in reproductive medicine: Consequences of third-party oocyte donation for maternal and fetal health. *Semin. Immunopathol.* 2016. Vol. 38. P. 687-697.
65. Simopoulou M., Sfakianoudis K., Maziotis E., Grigoriadis S., Giannelou P., Rapani A., Tsioulou P., Pantou A., et al. The Impact of Autoantibodies on IVF Treatment and Outcome: A Systematic Review. *Int. J. Mol. Sci.* 2019. Vol. 20. P. 892-915.
66. Schonkeren D., Swings G., Roberts D., Claas F., de Heer E., Scherjon S. Pregnancy close to the edge: An immunosuppressive infiltrate in the chorionic plate of placentas from uncomplicated egg cell donation. *PLoS ONE*. 2012. Vol. 7. P. e32347.
67. Schwarze J.E., Borda P., Vásquez P., Ortega C., Villa S., Crosby J.A., Pommer R. Is the risk of preeclampsia higher in donor oocyte pregnancies? A systematic review and meta-analysis. *JBRA Assist. Reprod.* 2018. Vol. 22 (1). P. 15-19.
68. Sibai B. Subfertility/infertility and assisted reproductive conception are independent risk factors for pre-eclampsia // *BJOG*. 2015. Vol. 122 (7). P. 923.
69. Silvestris E., Petracca E.A., Mongelli M., et al. Pregnancy by Oocyte Donation: Reviewing Fetal-Maternal Risks and Complications. *Int. J. Mol. Sci.* 2023. Vol. 24 (18). P. 13945.
70. Singh N., Malhotra N., Mahey R., Saini M., Patel G., Sethi A. Comparing maternal outcomes in spontaneous singleton pregnancies versus in vitro fertilization conception: Single-center 10-year cohort study // *JBRA Assist. Reprod.* 2022. Vol. 26 (4). P. 583-588.
71. Storgaard M., Loft A., Bergh C., et al. Obstetric and neonatal complications in pregnancies conceived after



oocyte donation: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2017. Vol. 124 (4). P. 561-572.

72. Thomopoulos C., Salamalekis G., Kintis K., et al. Risk of hypertensive disorders in pregnancy following assisted reproductive technology: overview and meta-analysis. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. 2017. Vol. 19 (2). P. 173-183.

73. Turner R.J., Bloemenkamp K.W., Bruijn J.A., Baelde H.J. Loss of Thrombomodulin in Placental Dysfunction in Preeclampsia. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2016. Vol. 36. P. 728-735.

74. Umehara M., Kobashi G. Epidemiology of hypertensive disorders in pregnancy: prevalence, risk factors, predictors and prognosis. *Hypertens. Res.* 2017. Vol. 40 (3). P. 213-220.

75. van Aanholt C.C.L., Bos M., Mirabito Colafella K.M., et al. Thrombomodulin is upregulated in the kidneys of women with pre-eclampsia. *Sci. Rep.* 2021. Vol. 11 (1). P. 5692.

76. van Bentem K., Bos M., van der Keur C., Brand-Schaaf S.H., Haasnoot G.W., Roelen D.L., Eikmans M., Heidt S., Claas F.H.J., Lashley E.E.L.O., et al. The development of preeclampsia in oocyte donation pregnancies is related to the number of fetal-maternal HLA class II mismatches. *J. Reprod. Immunol.* 2020. Vol. 137. P. 103074.

77. von Versen-Höyneck F., Häckl S., Selamat Tierney E.S., Conrad K.P., Baker V.L., Winn V.D. Maternal Vascular Health in Pregnancy and Postpartum After Assisted Reproduction. *Hypertension*. 2020. Vol. 75 (2). P. 549-560.

78. von Versen-Höyneck F., Schaub A.M., Chi Y.Y., Chiu K.H., Liu J., Lingis M., Stan Williams R., Rhoton-Vlasak A., Nichols W.W., Fleischmann R.R., Zhang W., Winn V.D., Segal M.S., Conrad K.P., Baker V.L. Increased Preeclampsia Risk and Reduced Aortic Compliance With In Vitro Fertilization Cycles in the Absence of a Corpus Luteum. *Hypertension*. 2019. Vol. 73 (3). P. 640-649.

79. Wang L., Cheng L., Zhang S., Su M., Jin Y., Luo D. Mediation effect of pregnancy-induced hypertension on the association between assisted reproductive technology and adverse neonatal outcomes: a population-based study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2023. Vol. 23 (1). P. 385.

80. Woo I., Hindoyan R., Landay M., et al. Perinatal outcomes after natural conception versus in vitro fertilization (IVF) in gestational surrogates: a model to evaluate IVF treatment versus maternal effects. *Fertil. Steril.* 2017. Vol. 108 (6). P. 993-998.

81. Zaat T., Zagers M., Mol F., Goddijn M., van Wely M., Mastenbroek S. Fresh versus frozen embryo transfers in assisted reproduction. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2021. Vol. 2 (2). P. CD011184.

82. Zhang J. Risk of preeclampsia in artificial cycles of frozen embryo transfer in vitro fertilization pregnancies: a response. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2021. Vol. 225 (4). P. 467-468.

83. Zhang N., Tan J., Yang H., Khalil R.A. Comparative risks and predictors of preeclamptic pregnancy in the Eastern, Western and developing world. *Biochem. Pharmacol.* 2020. Vol. 182. P. 114247.

#### References: [1-12]

1. Agaeva K.V. Problema preeklampsii v sovremennom akusherstve [The problem of preeclampsia in modern obstetrics]. *Aktual'ni problemy suchasnoyi medycyny: Visnyk ukrayinskoji medychnoi stomatolohichnoyi akademiji* [Current issues in modern medicine: Bulletin of the Ukrainian Medical Stomatological Academy]. 2018. №1 (61). pp. 288-291. [in Russian].

2. Aktaeva L.M., Mirzakhmetova D.D., Kausova G.K. Perinatal'nye riski vo vremya beremennosti v yuzhnykh regionakh Respubliki Kazakhstan [Perinatal risks during pregnancy in the southern regions of the Republic of Kazakhstan]. *Vestnik KazNMU* [KazNMU Bulletin]. 2019. № 1. pp. 600-602. [in Russian].

3. Atabaeva K.L. Osnovnye printsipy podgotovki k beremennosti i ee vedenie u beremennykh s preeklampsiey na fone vy'yavlennoj trombofilii [The main principles of preparation for pregnancy and its management in pregnant women with preeclampsia against the background of identified thrombophilia]. *Akush. Ginekol. Reprod.* [Obstetrics, Gynecology, Reproduction]. 2016. T. 10. № 4. pp. 30-38. [in Russian].

4. Vsemirnaya organizatsiya zdravookhraneniya (VOZ). *Rekomendatsii VOZ po profilaktike i lecheniyu preeklampsii i eklampsii* [WHO recommendations for the prevention and treatment of preeclampsia and eclampsia]. Zheneva. 2014. 48 p. [in Russian].

5. Galina T.V., Devyatova E.A., Gagaev Ch.G. Pree'klampsiya: novye aspekty patogeneza, koncepcii skringinga i profilaktiki [Preeclampsia: new aspects of pathogenesis, concepts of screening and prevention]. *Akush. Ginekol.: Novosti. Mneniya. Obucheniya* [Obstetrics, Gynecology: News, Opinions, Training]. 2017. №3 (17). pp. 66-77. [in Russian].

6. Diagnostika i lechenie serdechno-sosudistykh zabolevanij pri beremennosti. Rossijskie rekomendatsii [Diagnosis and treatment of cardiovascular diseases during pregnancy. Russian recommendations]. *Ross. Kardiol. Zhurn.* [Russian Cardiology Journal]. 2013. №4. S1. 40 p. [in Russian].

7. Isenova S., Bodykov G., Lokshin V., Dzhusubaliyev T., Baikoshkarova S., Karibaeva Sh., Valiev R., Kabil B. Osobennosti techeniya rannego neontal'nogo perioda novorozhdennykh posle primeneniya EKO [Features of the course of the early neonatal period in newborns after the use of IVF]. *Reprod. Med.* [Reproductive Medicine]. 2020. № 2 (43). pp. 22-27. [in Russian].

8. Kudrinskikh I.A., Belotserkovtseva L.D., Mordovina I.I. Faktory riska, osobennosti techeniya beremennosti i iskhody u patsientok s ranney preeklampsiey pri mnogoplodnoy i odnoplodnoy beremennosti [Risk factors, features of the course of pregnancy and outcomes in patients with early preeclampsia in multiple and singleton pregnancies]. *Vestnik SurGU. Meditsina* [Bulletin of Surgut State University. Medicine]. 2023. №2. pp. 34-44. [in Russian].

9. Pitskhelauri E.G., Strizhakov A.N., Bogacheva N.A., Kuzmina T.E., Fedyunina I.A. Vozmozhnosti prognozirovaniya razvitiya preeklampsii s rannikh srokov beremennosti u patsientok posle vspomogatel'nykh reproduktivnykh tekhnologiy [Possibilities of predicting the development of preeclampsia from early pregnancy in

patients after assisted reproductive technologies]. *Akush. Ginekol. Reprod.* [Obstetrics, Gynecology, Reproduction]. 2019. №13(4). pp. 305-312. [in Russian].

10. Pun L.K., Shennan A., Hyatt J.A., i dr. Initsiativa po preeklampsii Mezhdunarodnoy federatsii ginekologii i akusherstva (FIGO): prakticheskoe rukovodstvo po skriningu v I trimestra i profilaktike zabolevaniya [Preeclampsia initiative of the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO): practical guide for first trimester screening and disease prevention. *Akush. Ginekol.: Novosti. Mneniya. Obucheniya* [Obstetrics, Gynecology: News, Opinions, Training]. 2019. №4 (26). pp. 32-60. [in Russian].

11. Rudenko E.E., Kogan E.A., Demura T.A., Trifonova N.S., Zharkov N.V. Osobennosti e'kspressii HLA-DR v placente pri razvitii preeklampsii na fone

e'kstrakorporal'nogo oplodotvoreniya s primeneniem donorskoj yajcekletki [Features of HLA-DR expression in the placenta during the development of preeclampsia against the background of in vitro fertilization using a donor egg]. *Med. Sociol. Filosof. Prikl. issl.* [Medicine, Sociology, Philosophy. Applied Research]. 2020. №1. pp. 7-10. [in Russian].

12. Fetisova I.N., Malyshkina A.I., Panova I.A., Rokotyanskaya E.A., Fetisov N.S., Ratnikova S.Yu. Osobennosti gennogo kontrolya urovnya arterial'nogo davleniya u patsientok s gipertenzivnymi rasstroystvami pri beremennosti [Features of genetic control of blood pressure in patients with hypertensive disorders during pregnancy]. *Nauch. Rez. Biomed. Issl.* [Scientific Research in Biomedical Studies]. 2021. №7(1). pp. 56-66. [in Russian].

#### Information about authors:

**Tatyana S. Slobodchikova** – Assistant, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, num: 8 701 396 5482, e-mail: slobodchikova@kgmu.kz, <https://orcid.org/0000-0003-2422-4722>, NPJSC «Karaganda Medical University», Karaganda, Republic of Kazakhstan;

**Marina R. Izmailovich** – Assistant Professor, Department of Internal Diseases, num: 8 708 977 3886, e-mail: izmailovich.m@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8128-4356>, NPJSC «Karaganda Medical University», Karaganda, Republic of Kazakhstan;

**Zhanna T. Amirbekova** – PhD, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, num: 8 701 772 4334, e-mail: amirbekovaZ@kgmu.kz, <https://orcid.org/0000-0003-4254-1094>, NPJSC «Karaganda Medical University», Karaganda, Republic of Kazakhstan;

**Dana Zh. Tayzhanova** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Internal Diseases, num: 8 701 743 5660, e-mail: tayzhanova@qmu.kz, <https://orcid.org/0000-0001-6971-8764>, NPJSC «Karaganda Medical University», Karaganda, Republic of Kazakhstan;

**Anna V. Skvortsova** – Assistant, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, num: 8 705 212 5016, e-mail: doktor-anna@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2200-2173>, NPJSC «Karaganda Medical University», Karaganda, Republic of Kazakhstan;

**Dmitriy V. Vazenmiller** – PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, num: 8 701 716 8158, e-mail: vazenmiller@qmu.kz, <https://orcid.org/0000-0003-4976-3992>, NPJSC «Karaganda Medical University», Karaganda, Republic of Kazakhstan;

**Ramil T. Mustafin** – Candidate of Medical Sciences, Medical Director, EcoLife Clinic, num: 8 701 530 2847, e-mail: r.mustafin@ecolife.kz, <https://orcid.org/0000-0002-6454-3747>, NPJSC «Karaganda Medical University», Astana, Republic of Kazakhstan;

**Kanan F. Tannriverdiev** – Head of the Consulting and Diagnostic Department, num: 8 702 501 1571, e-mail: ktannriverdiev@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0006-2659-4742>, NPJSC «Karaganda Medical University», Karaganda, Republic of Kazakhstan;

**Zarina T. Shaikhina** – the 4th year Student, School of General Medicine, num: 8 777 933 2071, e-mail: shaykhina\_zarina@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0006-0717-139X>, NPJSC «Karaganda Medical University», Karaganda, Republic of Kazakhstan.

#### \*Corresponding Author

**Izmailovich Marina Rashidovna** - Assistant Professor, Department of Internal Diseases, NPJSC «Karaganda Medical University», Karaganda, Republic of Kazakhstan. <https://orcid.org/0000-0001-8128-4356>

**Postal address:** 40 Gogol Street, Karaganda city, 010008, Republic of Kazakhstan.

**E-mail:** izmailovich.m@gmail.com

**Phone:** 8 708 977 3886

Received: 02 February 2024 / Accepted: 16 June 2024 / Published online: 30 June 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.3.021

UDC 616.74-007.23(053.2)

## CURRENT MEDICAL AND SOCIAL PROBLEMS OF SPINAL MUSCULAR ATROPHY IN CHILDREN. LITERATURE REVIEW

**Aliya T. Kurmasheva**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0001-4611-5634>

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

**Nazym S. Iskakova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5631-5499>

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

**Venera S. Rakhmetova**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5721-6409>

**Kamila M. Akhmetova**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0009-0009-6257-4337>

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

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

### Abstract

**Introduction:** Neuromuscular diseases are one of the most common groups of hereditary diseases of the nervous system characterized by genetic heterogeneity. In the background of neuromuscular diseases one of the leading places belongs to spinal muscular atrophy. Spinal muscular atrophy (SMA) is an autosomal recessive disease of motor neurons, occurring with a frequency of 1 in 11,000 newborns. SMA is the most common inherited cause of pediatric mortality. In recent decades, intensive efforts have elucidated the molecular mechanisms of the disease and developed new disease-modifying therapies.

**Aim.** To analyze the existing medical and social problems in spinal muscular atrophy according to the current literature.

**Search strategy.** The literature search was performed in the electronic databases Web of Science Core Collection, Scopus, PubMed, Google Scholar for the last 10 years: from 2013 to 2023. *Inclusion criteria* were systematic reviews, original articles. *Exclusion criteria* were articles of poor methodological quality, cases of duplication, missing or incomplete data in articles, clinical case reports, letters, editorials, and expert opinions. 287 articles were retrieved, of which 51 were selected for analysis.

**Results.** The social aspects of the disease include the need for specialized care, family support, and integration of children with SMA into educational institutions. Most studies emphasize the need for comprehensive rehabilitation and psychosocial support programs, which should include not only medical care but also social adaptation, educational support, and counseling. The financial costs of treating and caring for children with SMA are a significant burden on families and health care systems. Ensuring the availability of expensive medicines such as nusinersen, zolgensma and risdiplam remains a major challenge for national health systems. In this context, government support and insurance programs are of particular importance.

**Conclusion.** Thus, solving the medical and social problems associated with spinal muscular atrophy in children requires an integrated approach and interdisciplinary cooperation. Only coordinated efforts of physicians, social workers, educators, government agencies and nongovernmental organizations can provide children with SMA and their families with a decent quality of life and prospects for the future. It is necessary to continue scientific research on SMA, develop innovative treatments and improve social support systems to achieve these goals.

**Keywords:** spinal muscular atrophy, hereditary diseases, orphan diseases

### Резюме

## СОВРЕМЕННЫЕ МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ СПИНАЛЬНОЙ МЫШЕЧНОЙ АТРОФИИ У ДЕТЕЙ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

**Алия Т. Курмашева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0001-4611-5634>

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

**Назым С. Искакова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5631-5499>

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

**Венера С. Рахметова**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5721-6409>

**Камила М. Ахметова**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0009-0009-6257-4337>

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

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

**Введение:** Нейромышечные заболевания - одна из наиболее распространенных групп наследственных болезней нервной системы, характеризующихся генетической гетерогенностью. На фоне нервно-мышечных заболеваний одно из ведущих мест принадлежит спинальной мышечной атрофии. Спинальная мышечная атрофия (СМА) - аутосомно-рецессивное заболевание двигательных нейронов, встречающееся с частотой 1 на 11 000 новорожденных. СМА является наиболее распространенной наследственной причиной детской смертности. В

последние десятилетия интенсивные усилия позволили выяснить молекулярные механизмы заболевания и разработать новые методы терапии, модифицирующие болезнь.

**Цель.** Анализ существующих медико-социальных проблем при спинальной мышечной атрофии по данным современной литературы.

**Стратегия поиска.** Поиск литературы был осуществлен в электронных базах Web of Science Core Collection, Scopus, PubMed, Google Scholar за последние 10 лет: с 2013 по 2023 годы. *Критериями включения* являлись систематические обзоры, оригинальные статьи. *Критериями исключения* являлись статьи низкого методологического качества, случаи дублирования, отсутствие или неполные данные в статьях, отчеты о клинических случаях, письма, редакционные статьи и мнения экспертов. Были найдены 287 статей, из них 51 были выбраны для анализа.

**Результаты.** Социальные аспекты заболевания включают в себя необходимость обеспечения специализированного ухода, поддержки семей и интеграции детей с СМА в образовательные учреждения. Большинство исследований подчеркивают необходимость создания комплексных программ реабилитации и психосоциальной поддержки, которые должны включать не только медицинскую помощь, но и социальную адаптацию, образовательную поддержку и консультирование. Финансовые затраты на лечение и уход за детьми с СМА являются значительным бременем для семей и системы здравоохранения. Обеспечение доступности дорогостоящих лекарств, таких как нусинерсен, золгенсма и ридиплам, остается одной из главных задач для национальных систем здравоохранения. В этом контексте особую важность приобретают государственные программы поддержки и страхования.

**Заключение.** Таким образом, решение медико-социальных проблем, связанных со спинальной мышечной атрофией у детей, требует комплексного подхода и междисциплинарного сотрудничества. Только скоординированные усилия медицинского сообщества, социальных работников, педагогов, государственных органов и неправительственных организаций могут обеспечить детям с СМА и их семьям достойное качество жизни и перспективы на будущее. Необходимо продолжать научные исследования в области СМА, развивать инновационные методы лечения и улучшать системы социальной поддержки для достижения этих целей.

**Ключевые слова:** спинальная мышечная атрофия, наследственные заболевания, орфанные заболевания

Түйіндеме

## **БАЛАЛАРДАҒЫ ЖҰЛЫН БҰЛШЫҚЕТ АТРОФИЯСЫНЫҢ ҚАЗІРГІ МЕДИЦИНАЛЫҚ ЖӘНЕ ӘЛЕУМЕТТІК МӘСЕЛЕЛЕРІ. ӘДЕБИ ШОЛУ**

**Алия Т. Курмашева<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0009-0001-4611-5634>

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

**Назым С. Искакова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-5631-5499>

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

**Венера С. Рахметова<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-5721-6409>

**Камила М. Ахметова<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0009-0009-6257-4337>

<sup>1</sup> КеАҚ «Семей Медицина Университеті», Семей қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup> КеАҚ «Астана Медицина Университеті», Астана қ., Қазақстан Республикасы.

**Кіріспе:** Жүйке бұлшықет аурулары – генетикалық гетерогенділікпен сипатталатын тұқым қуалайтын жүйке жүйесі ауруларының ең көп таралған топтарының бірі. Жүйке-бұлшықет аурулары аясында жетекші орындардың бірі жұлын бұлшықет атрофиясына жатады. Жұлын бұлшықет атрофиясы (SMA) - 11 000 жаңа туған нәрестеге 1 жиілікте кездесетін моторлы нейрондардың аутосомды-рецессивті ауруы. SMA-балалар өлімінің ең көп таралған тұқым қуалайтын себебі. Соңғы онжылдықтарда қарқынды күш-жігер аурудың молекулалық механизмдерін анықтауға және ауруды өзгертетін жаңа терапия әдістерін жасауға мүмкіндік берді.

**Зерттеудің мақсаты.** Қазіргі әдебиеттерге сәйкес жұлынның бұлшықет атрофиясындағы медициналық және әлеуметтік мәселелерді талдау.

**Іздеу стратегиясы.** Әдебиеттерді іздеу Web of Science Core Collection, Scopus, PubMed, Google Scholar электрондық базаларында соңғы 10 жылда: 2013 жылдан 2023 жылға дейін жүзеге асырылды. Қосу критерийлері жүйелі шолулар, түпнұсқа мақалалар болды. Алып тастау критерийлері сапасыз әдіснамалық мақалалар, қайталану жағдайлары, мақалалардағы деректердің болмауы немесе толық болмауы, клиникалық жағдайлар туралы есептер, хаттар, редакциялық мақалалар және сарапшылардың пікірлері болды. 287 мақала табылды, олардың 51 талдау үшін таңдалды.

**Нәтижелер.** Аурудың әлеуметтік аспектілері мамандандырылған күтімді қамтамасыз ету, отбасыларды қолдау және SMA бар балаларды білім беру мекемелеріне біріктіру қажеттілігін қамтиды. Зерттеулердің көпшілігі медициналық көмекті ғана емес, сонымен қатар әлеуметтік бейімделуді, білім беруді қолдауды және кеңес беруді қамтуы керек кешенді оңалту және психоәлеуметтік қолдау бағдарламаларын құру қажеттілігін көрсетеді. SMA бар балаларды емдеуге және күтуге арналған қаржылық шығындар отбасылар мен денсаулық сақтау жүйелері үшін

айтарлықтай ауыртпалық болып табылады. Нусинерсен, золгенсма және ридиплам сияқты қымбат дәрі-дәрмектердің болуын қамтамасыз ету ұлттық денсаулық сақтау жүйелері үшін басты міндеттердің бірі болып қала береді. Бұл тұрғыда мемлекеттік қолдау және сақтандыру бағдарламалары ерекше маңызға ие.

**Қорытынды.** Осылайша, балалардағы жұлын бұлшықет атрофиясымен байланысты медициналық және әлеуметтік мәселелерді шешу кешенді тәсіл мен пәнаралық ынтымақтастықты қажет етеді. Дәрігерлердің, әлеуметтік қызметкерлердің, педагогтардың, мемлекеттік органдар мен үкіметтік емес ұйымдардың үйлестірілген күш-жігері ғана СМА бар балалар мен олардың отбасыларына лайықты өмір сапасы мен болашақтың болашағын қамтамасыз ете алады. СМА саласындағы ғылыми зерттеулерді жалғастыру, инновациялық емдеу әдістерін дамыту және осы мақсаттарға жету үшін әлеуметтік қолдау жүйелерін жақсарту қажет.

**Түйінді сөздер:** жұлынның бұлшықет атрофиясы, тұқым қуалайтын аурулар, орфанды аурулар.

#### **For citation / Для цитирования / Дәйексөз үшін:**

Kurmashева А.Т., Khismetova Z.A., Iskakova N.S., Serikova-Esengeldina D.S., Rakhmetova V.S., Akhmetova K.M. Current medical and social problems of hereditary diseases in children, including spinal muscular atrophy. Literature review // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2024. Vol.26 (3), pp. 186-193. doi 10.34689/SH.2024.26.3.021

Курмашева А.Т., Хисметова З.А., Искакова Н.С., Серикова-Есенгельдина Д.С., Рахметова В.С., Ахметова К.М. Современные медико-социальные проблемы наследственных заболеваний у детей, в том числе спинальной мышечной атрофии. Обзор литературы // *Наука и Здравоохранение*. 2024. Т.26 (3). С. 186-193. doi 10.34689/SH.2024.26.3.021

Курмашева А.Т., Хисметова З.А., Искакова Н.С., Серикова-Есенгельдина Д.С., Рахметова В.С., Ахметова К.М. Балалардағы тұқым қуалайтын аурулардың, соның ішінде жұлын бұлшықет атрофиясының қазіргі медициналық-әлеуметтік мәселелері. Әдеби шолу // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2024. Т.26 (3). Б. 186-193. doi 10.34689/SH.2024.26.3.021

#### **Introduction**

Medicine pays much attention to hereditary diseases because their share in the structure of morbidity and mortality is increasing. 35-40 children per thousand newborns suffer from genetic disease. Mortality of children under 5 years of age in 2-3% of cases is due to chromosomal anomalies, in 5-10% - gene disorders, in 35-40% - multifactorial hereditary diseases. Hereditary diseases are subdivided as follows: gene diseases; chromosomal diseases; pathologies with hereditary predisposition. All of them are associated with a violation of the process of storage, transmission and input of human genetic information [26,27].

Genetic inherited diseases are diseases resulting from DNA abnormalities at the gene level. They are divided into three types: autosomal dominant; autosomal recessive; X- or Y-chromosome related. Genetic diseases include various metabolic disorders, including: phenylketonuria, alkaptonuria; galactosemia, glycogen storage disease; hereditary gastrointestinal absorption disorder syndromes; Marfan disease; hemolytic anemia; Niemann-Pick disease, Gaucher disease; hemoglobinopathy;gout, Lesch-Nayan hereditary syndrome; Konovalov-Wilson disease, etc [1,28]

Autosomal recessive diseases occur when a mutation on an autosome is recessive, leading to the development of such a disease. For this pathology to manifest, all healthy versions of the gene must be replaced by the mutant versions. This results in the gene's expression being completely or partially halted. A child must inherit one copy of the recessive mutant gene from each parent to develop the condition. Additionally, parents who are heterozygous carriers of the mutation might not exhibit any symptoms of the disease [1]. One of these diseases can include spinal muscular atrophy. Spinal muscular atrophies are usually the result of autosomal recessive mutations that affect the survival of motor neuron 1 (SMN1) on the long arm of chromosome 5, often causing homozygous destruction of

exon 7. Spinal muscular atrophy (SMA) affects not only the peripheral nervous system but also the central nervous system, highlighting its complexity beyond just a peripheral disease. The SMN2 modifier gene, almost identical to the SMN1 gene (99% similarity), is found on the long arm of chromosome 5 (5q). The presence of multiple SMN2 copies can impact disease severity and account for phenotypic differences among children with SMA. Moreover, there exist rare SMA variants that do not involve the 5q mutation[2].

**Aim.** To analyze the existing medical and social problems in spinal muscular atrophy according to the current literature.

**Search strategy.** The literature search was performed in the electronic databases Web of Science Core Collection, Scopus, PubMed, Google Scholar for the last 10 years: from 2013 to 2023. *Inclusion criteria* were systematic reviews, original articles. *Exclusion criteria* were articles of poor methodological quality, cases of duplication, missing or incomplete data in articles, clinical case reports, letters, editorials, and expert opinions. 287 articles were retrieved, of which 51 were selected for analysis.

#### **Results and discussions**

##### **Characteristics of prevalence and classification of spinal muscular atrophy**

On average, 1 in 6,000 to 10,000 children are born with SMA, with the frequency varying from country to country [3]. Since SMA is most often caused by mutations of autosomal inheritance, the ratio of patients of both sexes is about the same [4]. According to an epidemiological study on spinal muscular atrophy (SMA), the prevalence in Poland is 1.026 per 100,000 people, with a carrier rate of 1 in 35. In Cuba, the prevalence of SMA type I is 3.53 cases per 100,000 population. When considering all types of SMA, the overall prevalence is 8 cases per 100,000 for the white population, 0.89 for the black population, and 0.96 for mixed-race populations. In Italy, the incidence of SMA types I, II, and III combined is 7.8 cases per 100,000, with type I alone

accounting for 4.1 cases per 100,000 and a carrier rate of 1 in 57 [5,7]. Of 30 unrelated patients with SMA in the Western Cape province of South Africa, 12 were black, 4 had type I SMA, 16 had type II SMA, 10 had type III, in all patients SMN1 was 7th or 7th and 8th characterized by homozygous loss of exons, suggesting that the etiology is the same in people of all races [8]. Of 23,127 healthy people of different races and unrelated individuals screened for SMN1 mutant carriers in San Francisco, 57 identified 405 carriers with a frequency of 1 carrier. A proportion of the subjects were married. Fifteen couples were identified. The probability of having a child with SMA in each of these couples is about 25% [9].

Spinal muscular atrophy (SMA) is divided into several types:

- SMA Type 0: This prenatal form is characterized by decreased fetal movement late in pregnancy, severe weakness, and hypotonia at birth. Newborns often present with facial diplegia, areflexia, heart defects, and sometimes arthrogryposis. Respiratory failure typically results in death within the first six months.

- SMA Type 1 (Infantile SMA or Werdnig-Hoffman disease): Symptoms typically appear around six months of age, with muscle hypotonia often present from birth, hyporeflexia, tongue fasciculations, and severe difficulties in sucking, swallowing, and breathing. In 95% of cases, death occurs within the first year, and all affected children die before age four due to respiratory failure.

- SMA Type 2 (Intermediate form or Dubowitz disease): Symptoms usually develop between 3 and 15 months. About 25% of children with this form can sit but are unable to walk or crawl. They experience paralysis and fasciculations, which are difficult to detect in young children. Common issues include impaired deep tendon reflexes and swallowing difficulties. Most children require a wheelchair by ages 2-3. Respiratory complications often lead to early death, although disease progression may suddenly halt, resulting in persistent weakness and a high risk of severe scoliosis and its complications.

- SMA Type 3 (Kugelberg-Welander disease): Symptoms typically manifest between 15 months and 19 years of age. This form progresses more slowly than Type 1, allowing for a longer, sometimes normal, life expectancy. It may be associated with enzyme defects like hexosaminidase deficiency. The disease starts with symmetrical weakness and atrophy in the quadriceps femoris and hip flexors, spreading distally in the lower limbs before affecting the arms. Life expectancy varies based on respiratory complications.

- SMA Type 4 (Adult-onset): This form can be inherited in a recessive, dominant, or X-linked manner, with symptoms appearing between 30 and 60 years of age. It involves slowly progressive weakness and atrophy of proximal muscles, making it difficult to distinguish from amyotrophic lateral sclerosis, which primarily affects lower motor neurons [51].

#### **Specifics of organization of medical care for children with spinal muscular atrophy.**

The required volume of medical care is determined by the patient's functional status. This status is evaluated using a classification system developed by European neuromuscular disease specialists, categorizing patients into three groups:

- Children unable to sit up without assistance ("bedridden patients");

- Children who can sit independently but cannot walk unassisted ("patients who can sit");

- Children who can walk independently ("walking patients") [11].

To study the severity of respiratory disorders in bedridden patients, physical examination with assessment of the efficiency of breathing and coughing, cardiorespiratory monitoring and polysomnography to detect signs of hypoventilation in waking and sleeping states; pulse oximetry to monitor blood oxygen saturation; chest radiography in dynamics are performed. The frequency of respiratory tract infections and the use of antibiotic therapy have been monitored over the past six months. When there is an acute, unexplained decline in respiratory function or recurrent pneumonia, swallowing function is evaluated to determine the underlying cause. In sedentary patients, orthopedic examination and radiologic evaluation of bone deformity dynamics are added to the monitoring measures. Patients who can walk independently are investigated by external respiratory function and regular spirometry. Evaluation of gastroenterologic pathology involves checking for early signs of gastroesophageal reflux, performing esophagogastroduodenoscopy to assess the feasibility of probe placement, identifying structural abnormalities, and confirming the presence of reflux. Motility studies, including radiological examinations, can confirm delayed gastric emptying, which can worsen gastroesophageal reflux. Metabolic and orthopedic disorders are less life-threatening and are monitored by assessing anthropometric parameters and conducting functional physical tests [4].

Until the recent advent of disease modifiers, treatment of SMA was only supportive. However, even after their introduction, supportive measures are still important to prevent or treat complications of SMA [40,41]. The main of these complications are airway injuries, which are the leading cause of death from SMA. Noninvasive ventilation can be used in milder forms of SMA and should be preferred when possible. The use of tracheostomy and invasive ventilation for children with SMA has become more common over the years but still presents ethical dilemmas [42]. Medical practice varies widely in this regard [43,44]. The prospect of new disease-modifying drugs complicates this decision.

Weight gain and increased contracture may be associated with more dramatic deterioration of SMA [45]. Thus, stretching and lifting exercises are used to improve function and prevent the development of contractures. The prevalence of scoliosis in children with type I and type II DECA is about 80% [46]. Thoracic support is used as first-line treatment in children with low-grade scoliosis.

In more severe cases, surgery may be used to stabilize pulmonary function and improve comfort [47].

In addition to these well-known neurologic symptoms, a growing body of literature points to the involvement of other organs in SMA. Indeed, SMA is a protein that is expressed ubiquitously and may play a role outside of the central nervous system [48]. Several studies have found preclinical data with a higher than expected incidence of cardiac defects also point to a primary dysfunction of the nerve-muscular junction of SMA [49,50]. These results suggest

that restoring SMN expression in the body may be necessary to fully correct SMA pathology [51].

#### **Importance and specificity of screening measures performed to detect spinal muscular atrophy.**

Today, spinal muscular atrophy is diagnosed after the onset of symptoms, resulting in irreversible loss of motor neurons. Before the onset of symptoms, the diagnosis can only be made in patients with a severe family history [13]. Newborn screening (NS) can detect genetic disease before symptoms appear [14].

In January 2016, New York State began a pilot study of screening newborns with spinal muscular atrophy at four New York hospitals. According to a July 2020 report, 31 states have already implemented newborn screening for muscular atrophy. Since 2018, SMA has been part of a mandatory newborn screening program in the southern region of Belgium. When a diagnosis is made, treatment begins immediately [16]. Since 2018, newborn screening for spinal muscular atrophy has been conducted in Germany, the regions of Bavaria and North Rhine-Westphalia; based on the results of this pilot project, the implementation of newborn screening for spinal muscular atrophy in Germany is being worked on [13]. Since June 2019, pilot projects are underway in two provinces in Italy, Barcelona, Spain, and the start of the program in Warsaw, Poland is being finalized [17]. Testing newborns for spinal muscular atrophy can detect the presence of the genetic "disorder" during the first week of a child's life before the first signs of the disease appear. The procedure is performed as a routine neonatologic screening. Using a blood test from the heel of the newborn. Diagnosis is based on molecular genetic testing. The MLP test confirms the cause of spinal muscular atrophy in 95% of cases. For the remaining 5%, a *smn1* gene sequencing test is required (if the first test does not confirm the diagnosis but the patient has clinical manifestations of spinal muscular atrophy) [13].

Currently, intrauterine screening of infants is recommended for parents with a family history of confirmed or suspected SMA [20] deletion of exons 7 and 8 of the *SMN1* gene is associated with the development of SMA. They can be detected in the embryo or fetus by 10,11 prenatal diagnostic techniques, which are performed by the following methods:

- maternal blood sample to detect free fetal DNA in the bloodstream (analyzed around 8 weeks of pregnancy),
- chorionic villus biopsy (BVC): a sample of chorionic villi (placental tissue) is taken through a tube inserted through the cervix (analyzed around 10-12 weeks of pregnancy).
- amniocentesis: spinal muscular atrophy: obtaining a small amount of amniotic fluid (including fetal cells) through a needle for parents who have a child with spinal muscular atrophy (tested at about 14 weeks of pregnancy) [14].

In fulfillment of the instructions of the Head of State Kasym-Jomart Tokayev, given at the fifth meeting of the National Council of Public Trust under the President of the Republic of Kazakhstan, the Ministry of Health made changes and additions to the order of the Minister of Health of the Republic of Kazakhstan from September 9, 2010 № 704 "On Approval of the Rules of Organization of Screening". These rules, aimed at early diagnosis of diseases in children, have been expanded and improved.

Thus, according to the rules, medical support for the future child begins in utero during pregnancy and includes perinatal screening to assess fetal development and detect malformations. In accordance with the order of the Minister of Health of the Republic of Kazakhstan from September 9, 2010 № 704 "On approval of the Rules of organization of screening 'at the first stage of prenatal screening doctor specialty' Obstetrics and Gynecology 'or' General Medicine 'at the second visit to a pregnant woman with the results of prenatal screening refers her for consultation with a doctor specializing in 'Medical Genetics'" according to the following criteria:

- determination of ultrasound markers of chromosomal pathology and (or) detection of anatomical anomalies of fetal development during ultrasound screening of the first, second and third trimesters;
- determination of individual genetic risk of chromosomal pathology of the fetus 1:150 and above after the combined test of the first trimester;
- the presence of an age factor (women over 37 years of age).
- neonatal screening for hereditary diseases, including screening of all newborns for phenylketonuria and congenital hypothyroidism, is carried out in maternity hospitals immediately after birth. Audiologic screening is also conducted for the timely detection of hearing impairment in all newborns and young children [23].

One in 35 people is an asymptomatic carrier of a mutation that leads to spinal muscular atrophy, and a sick child is born when there are 2 such mutations on the maternal and paternal side. This occurs about 1 in 6000 births-in families where no one has heard of the disease, in families where there are no sick relatives, no harmful environmental factors,-it is very important to know the perceived risk before waiting for a child diagnosed with spinal muscular atrophy to arrive in a world that does not suspect a high risk of genetic problems. To this end, many private laboratories perform screening tests for *SMN1*, *SMN2* gene carryover [23].

**Socioeconomic problems of spinal muscular atrophy.** The challenges of Spinal Muscular Atrophy (SMA) start with a lengthy and often difficult diagnostic process. Similar to other rare diseases, SMA imposes a significant economic burden on society. The costs associated with treatment, hospitalization, emergency consultations, and visits to general practitioners and other specialists contribute heavily to healthcare expenses. Additionally, due to the severe disability caused by SMA, most patients depend on family support and/or social services for their daily activities. Therefore, quantifying the economic burden should encompass not only healthcare costs but also the expenses of formal care, unpaid care provided by family members, and other household costs. The three included studies reported the (indirect) costs of families caring for children with spinal muscular atrophy. [30, 31,32]. All used self-developed approaches to estimate the costs of providing health care to affected families. Total health care costs varied widely between countries, with average costs being similar. For Australia (\$33,000 per year) [32] for Spain (€33,721) [30] and for France (€32,042), Germany (€51,983) and the UK (€54,295 were high costs) [31] two studies using parts of the same choice assessed how a

family would cope with a family crisis. The Personality Assessment Scale (F-COPES) showed the same results in families with spinal muscular atrophy and sick children and in families with healthy children with age groups. [33, 34]. One study reported significantly lower levels of perceived social support in families with spinal muscular atrophy, [33] while another study found the same level compared to families with spinal muscular atrophy and families with healthy children and older adults [34]. The predominant theme across the included articles (five out of eight studies) focused on the varied needs of families. Parents expressed a significant need for information [35,36,37-39]. Although many relied on their child's doctor as the primary source of information about the disease, they often felt inadequately informed and sometimes isolated. As a result, they turned to the internet, social networking groups, and support organizations for additional information [35,36,37,39]. Several articles noted that parents took on the task of bridging this information gap, which was described as time-consuming and frustrating due to the complexity and limited accessibility of the information [35,36,37]. Their desire for information extended beyond disease and treatment specifics to include support services, financial aid, access to equipment, paid caregiving, and educational options [35,36,37,39].

**Conclusion:** The treatment of spinal muscular atrophy requires a comprehensive and multidisciplinary approach. It is especially important to keep under strict control the state of the respiratory system in "bedridden" patients. For parents and newlyweds when planning a child, it is necessary to carry out a wide educational, promotional work on this issue among the population, as passing genetic counseling is the main means of prevention of spinal muscular atrophy. For the purpose of early diagnosis of spinal muscular atrophy, it is necessary to actively screen newborns for this disease in maternity hospitals. It is necessary to slightly increase economic support from the state to families with children with spinal muscular atrophy. It is necessary to enhance the understanding of pediatricians and general practitioners regarding spinal muscular atrophy. This improvement aims to deliver accessible, evidence-based information and ensure that parents and caregivers of affected children can easily access information about the condition.

Overall, there have been many advances in the field of SMA in the last 5 years. The main of these advances are the introduction of 2 therapies aimed at modifying SMN3 splicing or gene replacement therapy. Both approaches emphasize the importance of early diagnosis and treatment. The incidence, clinical presentation, and outcome of sma may change significantly in the coming years through a combination of carrier testing, newborn screening, and early treatment. Gene therapy significantly alters the natural history of CM A, but some patients may retain signs of the disease, especially if treatment is given after the onset of symptoms. Consequently, additional efforts are needed to determine whether treatment efficacy can be improved with combination therapy. The long-term efficacy and outcomes of gene therapy also require further monitoring.

**Conflict of interest:** there was no conflict of interest in writing the article.

**Authors' contribution to the study:** All authors contributed equally to the writing of the articles.

#### Literature:

1. Adami R., Bottai D. Spinal Muscular Atrophy Modeling and Treatment Advances by Induced Pluripotent Stem Cells Studies. *Stem Cell Rev Rep.* 2019 Dec;15(6):795-813. doi: 10.1007/s12015-019-09910-6. PMID: 31863335.
2. Angilletta I. et al. Spinal Muscular Atrophy: An Evolving Scenario through New Perspectives in Diagnosis and Advances in Therapies. *Int J Mol Sci.* 2023 Oct 3;24(19):14873. doi: 10.3390/ijms241914873. PMID: 37834320; PMCID: PMC10573646.
3. Antonaci L., Pera M.C., Mercuri E. New therapies for spinal muscular atrophy: where we stand and what is next. *Eur J Pediatr.* 2023 Jul;182(7):2935-2942. doi: 10.1007/s00431-023-04883-8. Epub 2023 Apr 17. PMID: 37067602; PMCID: PMC10354145.
4. Arnold W.D., Kassir D., Kissel J.T. Spinal muscular atrophy: diagnosis and management in a new therapeutic era. *Muscle Nerve.* 2015 Feb;51(2):157-67. doi: 10.1002/mus.24497. Epub 2014 Dec 16. PMID: 25346245; PMCID: PMC4293319.
5. Arnold E.S., Fischbeck K.H. Spinal muscular atrophy. *Handb Clin Neurol.* 2018;148:591-601. doi: 10.1016/B978-0-444-64076-5.00038-7. PMID: 29478602.
6. Aragon-Gawinska K., Mouraux C., et al. Spinal Muscular Atrophy Treatment in Patients Identified by Newborn Screening-A Systematic Review. *Genes (Basel).* 2023 Jun 29;14(7):1377. doi: 10.3390/genes14071377. PMID: 37510282; PMCID: PMC10379202.
7. Bharucha-Goebel D., Kaufmann P. Treatment Advances in Spinal Muscular Atrophy. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2017 Oct 6;17(11):91. doi: 10.1007/s11910-017-0798-y. PMID: 28983837; PMCID: PMC5678931.
8. Boehmer F., Kaberg J-H., Didiberg W., et al. Newborn screening for SMA in southern Belgium. *Journal of Neuromuscular Disorders.* 2019, p.1-15.
9. Bozorg Qomi S., Asghari A., Salmaninejad A., Mojarrad M. Spinal Muscular Atrophy and Common Therapeutic Advances. *Fetal Pediatr Pathol.* 2019 Jun. 38(3):226-238. PMID: 31060440. doi: 10.1080/15513815.2018.1520374.
10. Butterfield R.J. Spinal Muscular Atrophy Treatments, Newborn Screening, and the Creation of a Neurogenetics Urgency. *Semin Pediatr Neurol.* 2021 Jul. 38:100899. doi: 10.1016/j.spen.2021.100899. Epub 2021 May 29. PMID: 34183144; PMCID: PMC8243405.
11. Butchbach M.E.R. Genomic Variability in the Survival Motor Neuron Genes (SMN1 and SMN2): Implications for Spinal Muscular Atrophy Phenotype and Therapeutics Development. *Int J Mol Sci.* 2021 Jul 23;22(15):7896. doi: 10.3390/ijms22157896. PMID: 34360669; PMCID: PMC8348669.
12. Chiriboga C.A. Pharmacotherapy for Spinal Muscular Atrophy in Babies and Children: A Review of Approved and Experimental Therapies. *Paediatr Drugs.* 2022 Nov;24(6):585-602. doi: 10.1007/s40272-022-00529-8. Epub 2022 Aug 27. PMID: 36028610.
13. De Siqueira Carvalho A.A., Tychon C., Servais L. Newborn screening for spinal muscular atrophy - what have we learned? *Expert Rev Neurother.* 2023 Jul-Dec.



23(11):1005-1012. doi: 10.1080/14737175.2023.2252179. Epub 2023 Aug 30. PMID: 37635694.

14. Delgado J.F., Oliva J., Llano M., Pascual-Figal D., Grillo J.J., Comin-Colet J., Diaz B., Martínez de La Concha L., Martí B., Peña L.M. Health care and non-healthcare costs in the treatment of patients with symptomatic chronic heart failure in Spain. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2014. 67(8):643–50.

15. d'Ydewalle C., Sumner C.J. Spinal Muscular Atrophy Therapeutics: Where do we Stand? *Neurotherapeutics*. 2015 Apr. 12(2):303-16. doi: 10.1007/s13311-015-0337-y. PMID: 25631888; PMCID: PMC4404440.

16. Farrar M.A., Carey K.A., Paguinto S.G., Chambers G., Kasparian N.A. Financial, opportunity and psychosocial costs of spinal muscular atrophy: an exploratory qualitative analysis of Australian carer perspectives. *Bmj Open*. 2018;8(5):e020907.

17. Farrar M.A., Carey K.A., Paguinto S.G., Kasparian N.A., De Abreu L.R. The Whole game is changing and You've got hope: Australian perspectives on treatment decision making in spinal muscular atrophy. *Patient*. 2020;13(4):389–40

18. Finkel R.S. et al. SMA Care group. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. *Neuromuscul Disord*. 2018 Mar;28(3):197-207. doi: 10.1016/j.nmd.2017.11.004. Epub 2017 Nov 23. PMID: 29305137.

19. Finkle R.S., Serjesen T., Mercuri E. ENMC SMA Workshop Study Group. 218th ENMC International Workshop: Revisiting the consensus on standards of care in SMA Naarden, The Netherlands, 19-21 February 2016. *Neuromuscular Disorders*. 2017;27:596605. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2017.02.014>

20. Fitzgerald D.A., Abel F., Jones K.J., Farrar M.A. Spinal muscular atrophy: A modifiable disease emerges. *Paediatr Respir Rev*. 2018 Sep;28:1-2. doi: 10.1016/j.prrv.2018.07.001. Epub 2018 Jul 12

21. Gowda V.L., Fernandez-Garcia M.A., Jungbluth H., Wraige E. New treatments in spinal muscular atrophy. *Arch Dis Child*. 2023 Jul. 108(7):511-517. doi: 10.1136/archdischild-2021-323605. Epub 2022 Oct 31. PMID: 36316089. PMID: 30414816.

22. Hjartarson H.T., Nathorst-Böös K., Sejersen T. Disease Modifying Therapies for the Management of Children with Spinal Muscular Atrophy (5q SMA): An Update on the Emerging Evidence. *Drug Des Devel Ther*. 2022 Jun 16. 16:1865-1883. doi: 10.2147/DDDT.S214174. PMID: 35734367; PMCID: PMC9208376.

23. Kolb S.J., Kissel J.T. Spinal Muscular Atrophy. *Neurol Clin*. 2015 Nov. 33(4):831-46. doi: 10.1016/j.ncl.2015.07.004. PMID: 26515624; PMCID: PMC4628728.

24. Lakhina Y., Boulis N.M., Donsante A. Current and emerging targeted therapies for spinal muscular atrophy. *Expert Rev Neurother*. 2023 Jul-Dec. 23(12):1189-1199. doi: 10.1080/14737175.2023.2268276. Epub 2023 Dec 15. PMID: 37843301.

25. Lapp H.S., Freigang M., Hagenacker T., Weiler M., Wurster C.D., Günther R. Biomarkers in 5q-associated

spinal muscular atrophy—a narrative review. *J Neurol*. 2023 Sep. 270(9):4157-4178. doi: 10.1007/s00415-023-11787-y. Epub 2023 Jun 8. PMID: 37289324; PMCID: PMC10421827.

26. Lawton S., Hickerton C., Archibald A.D., McClaren B.J., Metcalfe S.A. A mixed methods exploration of families' experiences of the diagnosis of childhood spinal muscular atrophy. *Eur J Hum Genet*. 2015;23(5):575–80

27. Lazarin G.A., Haque I.S., Nazareth S., Iori K., Patterson A.S., Jacobson J.L., Marshall J.R., Seltzer W.K., Patrizio P., Evans E.A., Srinivasan B.S. An empirical estimate of carrier frequencies for 400+ causal Mendelian variants: results from an ethnically diverse clinical sample of 23,453 individuals. *Genet Med*. 2013;15:178-186. <https://doi.org/10.1038/gim.2012.114>

28. Liewluck T., Saperstein D.S. Progressive Muscular Atrophy. *Neurol Clin*. 2015 Nov;33(4):761-73. doi: 10.1016/j.ncl.2015.07.005. PMID: 26515620.

29. López-Bastida J., Oliva-Moreno J., Linertová R., Serrano-Aguilar P. Social/economic costs and health-related quality of life in patients with rare diseases in Europe. *Eur J Health Econ*. 2016;17(Suppl 1):1–5

30. Mercuri E., Sumner C.J., Muntoni F., Darras B.T., Finkel R.S. Spinal muscular atrophy. *Nat Rev Dis Primers*. 2022 Aug 4;8(1):52. doi: 10.1038/s41572-022-00380-8. PMID: 35927425.

31. Mercuri E. Spinal muscular atrophy: from rags to riches. *Neuromuscul Disord*. 2021 Oct;31(10):998-1003. doi: 10.1016/j.nmd.2021.08.009. PMID: 34736637.

32. Mercuri E., Pera M.C., Scoto M., Finkel R., Muntoni F. Spinal muscular atrophy - insights and challenges in the treatment era. *Nat Rev Neurol*. 2020 Dec;16(12):706-715. doi: 10.1038/s41582-020-00413-4. Epub 2020 Oct 14. PMID: 33057172.

33. Messina S., Sframeli M., Maggi L., D'Amico A., Bruno C., Comi G., Mercuri E. Spinal muscular atrophy: state of the art and new therapeutic strategies. *Neurol Sci*. 2022 Dec;43(Suppl 2):615-624. doi: 10.1007/s10072-021-05258-3. Epub 2021 Apr 19. PMID: 33871750.

34. Mirea A., Leanca M.C., Onose G., Sporea C., Padure L., Shelby E.S., Dima V., Daia C. Physical Therapy and Nusinersen Impact on Spinal Muscular Atrophy Rehabilitative Outcome. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2022 Jun 6;27(6):179. doi: 10.31083/j.fb12706179. PMID: 35748255.

35. Nicolau S., Waldrop M.A., Connolly A.M., Mendell J.R. Spinal Muscular Atrophy. *Semin Pediatr Neurol*. 2021 Apr;37:100878. doi: 10.1016/j.spen.2021.100878. Epub 2021 Feb 11. PMID: 33892848.

36. Nishio H., Niba E.T.E., Saito T., Okamoto K., Takeshima Y., Awano H. Spinal Muscular Atrophy: The Past, Present, and Future of Diagnosis and Treatment. *Int J Mol Sci*. 2023 Jul 26;24(15):11939. doi: 10.3390/ijms241511939. PMID: 37569314; PMCID: PMC10418635.

37. Oskoui M., Servais L. Spinal Muscular Atrophy. *Continuum (Minneapolis)*. 2023 Oct 1;29(5):1564-1584. doi: 10.1212/CON.0000000000001338. PMID: 37851043.

38. Order of the Minister of Health of the Republic of Kazakhstan from September 9, 2010 № 704 "On approval of the Rules of organization of screening"

39. Recommendations for patient management and respiratory support in spinal muscular atrophy (SMA) types

1—3. First Conciliation Meeting of the Association «SMA Families» (Italy). Rome, Italy, 30—31 January 2015.

40. *Salort-Campana E., Quijano-Roy S.* Clinical features of spinal muscular atrophy (SMA) type 3 (Kugelberg-Welander disease). *Arch Pediatr.* 2020 Dec. 27(7S):7S23-7S28. doi: 10.1016/S0929-693X(20)30273-6. PMID: 33357593.

41. *Schorling D.C., Pechmann A, Kirschner J.* Advances in Treatment of Spinal Muscular Atrophy - New Phenotypes, New Challenges, New Implications for Care. *J Neuromuscul Dis.* 2020;7(1):1-13. doi: 10.3233/JND-190424. PMID: 31707373; PMCID: PMC7029319.

42. SMA Diagnostics, <https://f-sma.ru/all-sma/genetics/diagnostika-sma/>. Accessed 02.10.2020.)19. *J Neuromuscul Dis.* 2018; 5:145–158)

43. *Trapero-Bertran M., Oliva J.* Economic burden of HIV/AIDS in the European context. *Heal Econ Rev.* 2014;4:15

44. *Tizzano E.F.* Treating neonatal spinal muscular atrophy: A 21st century success story? *Early Hum Dev.* 2019 Nov;138:104851. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2019.104851. Epub 2019 Oct 8.

45. *van Kruijsbergen M., Schröder C.D., Ketelaar M., van der Pol W.L., Cuppen I., van der Geest A., Asselman F.L., Fischer M.J., Visser-Meily J.M.A., Kars M.C.* Parents'

perspectives on nusinersen treatment for children with spinal muscular atrophy. *Dev Med Child Neurol.* 2021 Jul;63(7):816-823. doi: 10.1111/dmcn.14825. Epub 2021 Feb 6. PMID: 33550591; PMCID: PMC8248060.

46. *Wirth B.* Spinal Muscular Atrophy: In the Challenge Lies a Solution. *Trends Neurosci.* 2021 Apr;44(4):306-322. doi: 10.1016/j.tins.2020.11.009. Epub 2021 Jan 7. PMID: 33423791.

47. *Wood H.* Neuroinflammation in spinal muscular atrophy. *Nat Rev Neurol.* 2023 Apr;19(4):197. doi: 10.1038/s41582-023-00791-5. PMID: 36859720.

48. *Wood H., Pechmann A, Kirschner J.* Neuroinflammation in spinal muscular atrophy. *Neuromuscular Disorders.* 2022. 10(2):227-201.

49. *Yang B.H., Mu P.F., Wang W.S.* The experiences of families living with the anticipatory loss of a school-age child with spinal muscular atrophy - the parents' perspectives. *J Clin Nurs.* 2016 Sep;25(17-18):2648-57. doi: 10.1111/jocn.13312. Epub 2016 Aug 1. PMID: 27477332.

50. *Yang D.L.* Recent research on the treatment of spinal muscular atrophy. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2022 Feb 15;24(2):204-209.

51. *Yeo C.J.J., Darras B.T.* Overturning the Paradigm of Spinal Muscular Atrophy as Just a Motor Neuron Disease. *Pediatr Neurol.* 2020, p.34-39.

#### Information about authors:

**Aliya Kurmasheva** – PhD student on Public Health specialty, tel: 87758470439, e-mail: kurmasheva\_a@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0001-4611-5634>, NCJSC "Semey Medical University" Semey, Republic of Kazakhstan;

**Zaituna Khismetova** - Candidate of Medical Sciences, Assoc. Professor, Head of the Department of Public Health NCJSC "Semey Medical University", tel.: 87772582681, e-mail: zaituna\_khismetova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5937-3045>, Semey, Republic of Kazakhstan;

**Nazym Iskakova** - PhD, lecturer of the Department of Public Health NCJSC "Semey Medical University", tel. 87751030454, e-mail: nazym\_iskakova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5631-5499>, Semey, Republic of Kazakhstan;

**Dinara Serikova-Essengeldina** - PhD, Senior lecturer of the Department of Public Health NCJSC "Semey Medical University", tel. 87785886986, e-mail: dinara\_esengeldina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9470-9488>, Semey, Republic of Kazakhstan;

**Venera Rakhmetova** - associate professor of the Department of Internal Medicine with a course of nephrology, hematology, allergology and immunology NAO "Medical University of Astana", tel.87011855557. 87011855557, email:venerarakhmetova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5721-6409>, Astana, Republic of Kazakhstan;

**Kamila Akhmetova** - m.m.s., Senior Lecturer, Department of Public Health and Management, Astana Medical University, tel.:87071389229, e-mail: kamila\_maratovna@list.ru, <https://orcid.org/0009-0009-6257-4337>, Astana, Republic of Kazakhstan.

#### Corresponding author:

**Aliya Kurmasheva** – PhD student on Public Health specialty, NCJSC "Semey Medical University" Semey, Republic of Kazakhstan;

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

**E-mail:** kurmasheva\_a@mail.ru

**Phone:** 87758470439

Received: 16 January 2023 / Accepted: 03 June 2024 / Published online: 30 June 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.3.022

UDC 617.54-089.85

## MEASURES TO PREVENT COMPLICATIONS IN THORACIC SURGERY. REVIEW.

**Sultan Zh. Zhanbyrbaev**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0002-9803-6716>,

**Medet A. Auyenov**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1809-9091>

**Samatbek T. Abdrakhmanov**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4270-3498>

**Aueskhan T. Dzhumabekov**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3502-4411>

**Maksut K. Kulzhanov**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9701-4016>

**Aldiyar E. Masalov**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3386-1416>

**Mukhamedzhan S. Baytoreev**<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0009-0000-4415-1116>

**Rustem E. Kashtayev**<sup>5</sup>, <https://orcid.org/0009-0002-4140-5170>

**Nazarbek B. Omarov**<sup>2</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-6201-8263>

**Meirbek Zh. Aimagambetov**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4699-8200>

<sup>1</sup> Kazakh Medical University “Higher School of Public Health”, Almaty, Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup> NJSC «Semey Medical University», Department of Hospital Surgery, Anesthesiology and Reanimatology, Semey, Republic of Kazakhstan;

<sup>3</sup> NJSC “Kazakh National Medical University named after. S.D. Asfendiyarov”, Almaty, Republic of Kazakhstan;

<sup>4</sup> Central City Clinical Hospital, Almaty, Republic of Kazakhstan;

<sup>5</sup> City Clinical Hospital № 8, Almaty, Republic of Kazakhstan.

### Abstract

**Introduction.** There are now many efforts, particularly in the perioperative period, to improve the quality of surgical care based on scientific findings, medical error reviews, and surgical outcome tracking measures. Experience in reducing the risk of complications is essential to improve surgical outcomes. Today, WHO's priority is preventive medicine, and it is necessary to identify and implement factors that can be influenced.

**Aim:** to study preventive measures used in thoracic surgery in the perioperative period to reduce the risk of complications.

**Materials and methods.** Search strategy. Open access articles were searched using the following databases of scientific publications and specialized search engines in depth over the past 5 years: PubMed, Mendeley, Scopus, Web of Science, Google Scholar. *Inclusion criteria:* Publications of level of evidence A, B; meta-analyses, systematic reviews, cohort and cross-sectional studies. *Exclusion criteria:* expert opinion in the form of short messages, advertising articles. The search yielded 91 publications, of which 64 met the inclusion criteria.

**Results.** Quite a few studies of treatment outcomes in abdominal surgery have focused on nutrition in terms of prognostic treatment outcomes; more research in this area is needed for thoracic surgery, both preoperative nutrition and dietary therapy after surgery. It is necessary to develop preoperative training regimens for elective chest surgery.

Successful post-operative rehabilitation is developed individually for the patient. This way you can reduce the risk of possible complications, the length of hospital stay and speed up the recovery period.

**Conclusion.** At the moment, there are no high-level evidence-based studies on preoperative preparation strategies or optimal rehabilitation measures after operations on the chest organs. There is also no scientific basis for some physiotherapeutic interventions and diet therapy before and after surgery. Research in this area is extremely important due to the fact that in this branch of surgery complications of the postoperative period occur much more often than intraoperative complications, which have pathophysiological reasons specific to the chest organs and complicate the rehabilitation process.

**Keywords:** thoracic surgery, prevention of complications, perioperative preparation, pulmonary rehabilitation, breathing exercises.

### Резюме

## МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ ОСЛОЖНЕНИЙ В ТОРАКАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

**Султан Ж. Жанбырбаев**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0002-9803-6716>

**Медет Ә. Әуенов**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1809-9091>

**Саматбек Т. Абдрахманов**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4270-3498>

**Ауесхан Т. Джумабеков**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3502-4411>

**Максут К. Кулжанов**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9701-4016>

**Алдияр Е. Масалов**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3386-1416>

**Мухамеджан С. Байтореев<sup>4</sup>**, <https://orcid.org/0009-0000-4415-1116>

**Рустем Е. Каштаев<sup>5</sup>**, <https://orcid.org/0009-0002-4140-5170>

**Назарбек Б. Омаров<sup>2</sup>**, <http://orcid.org/0000-0002-6201-8263>

**Мейрбек Ж. Аймагамбетов<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-4699-8200>

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

<sup>2</sup> НАО «Медицинский университет Семей», Кафедра госпитальной хирургии анестезиологии и реаниматологии, г. Семей, Республика Казахстан;

<sup>3</sup> НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, Республика Казахстан;

<sup>4</sup> КГП на ПХВ «Центральная городская клиническая больница», г. Алматы, Республика Казахстан;

<sup>5</sup> КГП на ПХВ «Городская клиническая больница №8», г. Алматы, Республика Казахстан;

**Введение.** На сегодняшний день принимается множество усилий, в частности, в периоперационном периоде, направленных на улучшение качества хирургической помощи, основанные на научных результатах, разборах медицинских ошибок, а также мерах отслеживания результатов хирургической помощи. Опыт снижения риска осложнений крайне необходим для улучшения результатов операции. На сегодняшний день приоритетом ВОЗ является профилактическая медицина и необходимо выявлять и внедрять факторы, на которые возможно воздействовать.

**Цель:** изучить меры профилактики, используемые в торакальной хирургии в периоперационном периоде для снижения риска осложнений.

**Стратегия поиска.** Были изучены статьи, находящиеся в открытом доступе, с использованием следующих баз данных научных публикаций и специализированных поисковых систем глубиной за последние 5 лет: PubMed, Mendelej, Scopus, Web of Science, Google Scholar. *Критерии включения:* публикации уровня доказательности А, В: мета-анализы, систематические обзоры, когортные и поперечные исследования. *Критерии исключения:* мнение экспертов в виде коротких сообщений, рекламные статьи. По запросу было найдено 91 публикация, из них 64 соответствовали критериям включения.

**Результаты.** Достаточно немало исследований исходов лечения в абдоминальной хирургии сосредоточены на питании с точки зрения прогностических исходов лечения, необходимо больше исследований в этой области для торакальной хирургии, как предоперационного питания, так и диетотерапия после операции. Необходимы разработки режимов предоперационных тренировок для плановой хирургии на грудной клетке.

Успешная послеоперационная реабилитационная диетотерапия разрабатывается индивидуально для пациента. Так можно снизить риск возможных осложнений, срок пребывания в стационаре и ускорить период восстановления.

**Заключение.** На настоящий момент пока нет исследований высокого доказательного уровня о стратегиях предоперационной подготовки, об оптимальных реабилитационных мероприятиях после операций на органах грудной клетки. Также нет научного обоснования для некоторых физиотерапевтических вмешательств, диетотерапии до и после операции. Исследования в этой области крайне важны, в связи с тем, что в этой отрасли хирургии осложнения послеоперационного периода случаются гораздо чаще интраоперационных, что имеет патофизиологические причины специфичные для органов грудной клетки и затрудняет процесс реабилитации.

**Ключевые слова:** торакальная хирургия, профилактика осложнений, периоперационная подготовка, легочная реабилитация, дыхательная гимнастика.

Түйіндеме

## **ТОРАКАЛДЫ ХИРУРГИЯДАҒЫ АСҚЫНУЛАРДЫҢ АЛДЫН АЛУ ШАРАЛАРЫ. ӘДЕБИЕТТЕРГЕ ШОЛУ**

**Султан Ж. Жанбырбаев<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0009-0002-9803-6716>

**Медет Ә. Әуенов<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-1809-9091>

**Саматбек Т. Абдрахманов<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-4270-3498>

**Ауесхан Т. Джумабеков<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-3502-4411>

**Максут К. Кулжанов<sup>3</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-9701-4016>

**Алдияр Е. Масалов<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-3386-1416>

**Мухамеджан С. Байтореев<sup>4</sup>**, <https://orcid.org/0009-0000-4415-1116>

**Рустем Е. Каштаев<sup>5</sup>**, <https://orcid.org/0009-0002-4140-5170>

**Назарбек Б. Омаров<sup>2</sup>**, <http://orcid.org/0000-0002-6201-8263>

**Мейрбек Ж. Аймагамбетов<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-4699-8200>

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

<sup>2</sup> «Семей медицина университеті» КеАҚ, Госпиталды хирургия, анестезиология және реаниматология кафедрасы, Семей қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>3</sup> «Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КеАҚ, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>4</sup> «Орталық қалалық клиникалық аурухана» ШЖҚ МКК, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>5</sup> «№8 қалалық клиникалық аурухана» ШЖҚ МКК, Алматы қ., Қазақстан Республикасы.

**Кіріспе.** Бүгінгі күні ғылыми нәтижелерге, медициналық қателіктерді талдауға, сондай-ақ хирургиялық көмектің нәтижелерін бақылау шараларына негізделген хирургиялық көмектің сапасын жақсартуға бағытталған көптеген күш-жігер, атап айтқанда, периоперациялық кезеңде қабылдануда. Операция нәтижелерін жақсарту үшін асқыну қаупін азайту тәжірибесі өте қажет. Бүгінгі таңда ДДҰ-ның басымдығы профилактикалық медицина болып табылады және әсер етуі мүмкін факторларды анықтау және енгізу қажет.

**Зерттеудің мақсаты:** асқыну қаупін азайту үшін периоперативті кезеңде кеуде клеткасының хирургиясында қолданылатын алдын алу шараларын зерттеу.

**Материалдар мен әдістер.** Іздеу стратегиясы. Соңғы 5 жылдағы келесі ғылыми жарияланымдар мен мамандандырылған іздеу жүйелерінің мәліметтер базасын қолдана отырып, көпшілікке қол жетімді мақалалар зерттелді: PubMed, Mendeleev, Scopus, Web of Science, Google Scholar. *Қосу критерийлері:* А, В дәлелдеу деңгейінің жарияланымдары: мета-талдаулар, жүйелі шолулар, когорттық және көлденең зерттеулер. *Алын тастау критерийлері:* қысқа хабарламалар түріндегі сарапшылардың пікірі, жарнамалық мақалалар. Сұраныс бойынша 91 басылым табылды, оның 64-і қосу критерийлеріне сәйкес келді.

**Нәтижелер.** Абдоминалды хирургиядағы емдеу нәтижелері туралы көптеген зерттеулер емдеудің болжамды нәтижелері бойынша тамақтануға бағытталған, операцияға дейінгі тамақтану және операциядан кейінгі диеталық терапия үшін осы салада көбірек зерттеулер қажет. Кеуде қуысына жоспарланған хирургия үшін операция алдындағы жаттығу режимдерін әзірлеу қажет.

Операциядан кейінгі сәтті оңалту науқас үшін жеке әзірленеді. Осылайша сіз ықтимал асқынулардың қаупін, ауруханада болу мерзімін азайтып, қалпына келтіру кезеңін жеделдете аласыз

**Қорытынды.** Бүгінгі күнде операцияға дейінгі дайындық стратегиялары, кеуде қуысы мүшелеріне операциядан кейінгі оңтайлы оңалту шаралары туралы жоғары дәлелді деңгейдегі зерттеулер әлі жоқ. Сондай-ақ, кейбір физиотерапиялық араласулар, операцияға дейін және операциядан кейінгі диеталық терапия үшін ғылыми негіз жоқ. Бұл саладағы зерттеулер өте маңызды, өйткені хирургияның осы саласында операциядан кейінгі кезеңнің асқынулары интраоперацияға қарағанда әлдеқайда жиі кездеседі, бұл кеуде қуысы мүшелеріне тән патофизиологиялық себептерге ие және оңалту процесін қиындатады.

**Түйінді сөздер:** кеуде хирургиясы, асқынулардың алдын алу, периоперациялық дайындық, өкпелік оңалту, тыныс алу жаттығулары.

#### **For citation / Для цитирования / Дәйексөз үшін:**

Zhanbyrbaev S.Zh., Auyenov M.A., Abdrakhmanov S.T., Dzhumabekov A.T., Kulzhanov M.K., Masalov A.E., Baytoreev M.S., Kashtayev R.E., Omarov N.B., Aimagambetov M.Zh. Measures to prevent complications in thoracic surgery. Review // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2024. Vol.26 (3), pp. 194-202. doi 10.34689/SH.2024.26.3.022

Жанбырбаев С.Ж., Әуенов М.Ә., Абдрахманов С.Т., Джумабеков А.Т., Кулжанов М.К., Масалов А.Е., Байтореев М.С., Каштаев Р.Е., Омаров Н.Б., Аймагамбетов М.Ж. Меры профилактики осложнений в торакальной хирургии. Обзор литературы // *Наука и Здравоохранение*. 2024. Т.26 (3). С. 194-202. doi 10.34689/SH.2024.26.3.022

Жанбырбаев С.Ж., Әуенов М.Ә., Абдрахманов С.Т., Джумабеков А.Т., Кулжанов М.К., Масалов А.Е., Байтореев М.С., Каштаев Р.Е., Омаров Н.Б., Аймагамбетов М.Ж. Торакалды хирургиядағы асқынулардың алдын алу шаралары. Әдебиеттерге шолу // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2024. Т.26 (3). Б. 194-202. doi 10.34689/SH.2024.26.3.022

#### **Introduction**

There are currently many efforts, particularly in the perioperative period, to improve the quality of surgical care based on scientific findings, medical error reviews, and surgical outcome tracking measures [3, 9]. The presence of complications and their degree, the quality of life of patients, and an assessment of economic efficiency are taken into account. Constant optimization of surgical care does not lose its relevance, since the number of patients with a complicated surgical situation is only increasing in the world. Due to this trend, strict regulation of the perioperative period is necessary. Despite scientific and technological progress in surgery itself, thoracic surgical patients have concomitant pulmonary diseases. [7, 12].

Most research in this area focuses on management of existing complications. Experience in reducing the risk of complications is essential to improve surgical outcomes, but such practices are very difficult to standardize.

The postoperative period in thoracic surgery is unique in its complexity, due to the fact that patients usually have a

number of severe lung diseases that complicate the course of the postoperative period [13, 16]. Basically, all complications in thoracic surgery usually occur in the postoperative period, which is especially dangerous for emergency surgery, where it is not possible to carry out any preventive measures at the prehospital stage. The main problems of postoperative patients undergoing thoracic surgery include pain after incision and/or drainage; cough; decrease in lung volume; postoperative pulmonary complications, which may be non-infectious (eg, atelectasis and respiratory failure) or infectious (eg, pneumonia); violation of airway clearance; frozen shoulder on the side of the thoracotomy; postural disorders; and a persistent feeling of tightness in the chest [15, 21]. These complications can lead to delayed patient recovery, prolonged hospitalization, and increased morbidity and mortality.

Today, WHO's priority is preventive medicine and it is necessary to identify and implement factors that can be influenced, which will become the basis of perioperative management algorithms to prevent these complications and

conduct more research in this area. Therefore, it is imperative that medical personnel are trained to manage any situation following surgery. As well as carrying out effective prevention [4].

**Aim:** to study preventive measures used in thoracic surgery in the perioperative period to reduce the risk of complications.

**Search strategy.** Open access articles were searched using the following databases of scientific publications and specialized search engines in depth over the past 5 years: PubMed, Mendeley, Scopus, Web of Science, Google Scholar. Information search was carried out using keywords: thoracic surgery, minimally invasive surgery, thoracoscopy, robotic technology in thoracic surgery. *Inclusion criteria:* Evidence level A, B publications: systematic reviews and cross-sectional studies. *Exclusion criteria:* expert opinion in the form of short messages, advertising articles.

**Research methods:** To search the literature, the following search engines were used: Pubmed, Google Academy, elibrary.ru, as well as manually. We chose the following search strategy in PubMed regarding measures to prevent complications in thoracic surgery (MeSH Terms: epidemiology of complications in thoracic surgery). The search depth in Pubmed was not limited. The following filters were used: full text, humans. 91 publications were found for the given request, of which 64 publications met the purpose of our study.

### Results

The first important aspect is pain control, as thoracic surgery incisions are some of the most painful. Severe pain occurs due to the proximity and abundance of intercostal somatic nerve fibers, irritation of the pleura because of surgical manipulations, as well as the need to fracture the ribs during the operation. All these factors lead to immobility, shallow breathing, atelectasis and pathological complications such as pneumonia and dependence on a ventilator. [19, 20]. Therefore, in thoracic surgery, it is especially important to evaluate patients for potential susceptibility to significant pain or those with chronic pain. One of the methods of analgesia is preventive anesthesia. The approach was effective in reducing postoperative pain and opioid requirements.

A meta-analysis of different pain treatment strategies, including 66 studies involving 3261 participants, found that the addition of epidural analgesia, local infiltrating analgesia, or nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) had good efficacy in reducing the amount of additional analgesia after surgery, as well as reducing the time until the first dose is required. Non-opioid analgesics, the use of multimodal analgesic regimens with peripheral nerve blockade aimed at reducing sensitization, and preoperative administration of dextromethorphan into the intercostal space influenced reducing the need for opioids after surgery [25, 28, 36].

Epidural block is associated with effective reduction of postoperative pain and is widely used in surgery, but has a few possible complications, such as hypotension, high block, injection of anesthetic into the spinal space, non-functional catheter, hematoma, or abscess [27, 30, 38].

Another method is to inject an anesthetic into the paravertebral space. There was no significant difference in pain control across studies, but slightly fewer side effects were reported compared with epidural block [18].

Intercostal liposomal blockade with bupivacaine is another method of pain relief, which has demonstrated itself as an

alternative to those previously described, and even helps to improve postoperative results, but this method is more expensive [29, 46].

Local analgesia for surgical wounds is another alternative method of pain control, where a catheter is inserted intercostally to continuously administer local anesthetic. However, there is no convincing data for its effectiveness; not many studies have been conducted and often very good results are demonstrated [17, 44].

Chronic pain occurs in up to 50% after chest surgery, which may be due to insufficient pain control in the acute period; there is no evidence in favor of other factors, such as psychosocial support, mental disorders [47, 59]. About this complication, the introduction of minimally invasive methods can probably be preventive.

**Nutrition.** There is evidence that a low-calorie diet and low protein intake are associated with poor postoperative outcomes. Thus, adequate dietary therapy is of great importance in optimizing the perioperative period [49, 61].

#### *Principles of successful surgical nutrition:*

1. early feeding (within 24 hours after surgery);
2. enteral nutrition is preferable to parenteral nutrition;
3. preoperative nutritional risk assessment;
4. consideration of additional immunonutrition in high-risk surgical patients [42, 58].

Assessing preoperative status is challenging and there are many scoring scales as well as assessment of laboratory parameters. Although several nutritional risk scales have been described in the literature, there is no data on their use in thoracic surgery; research in this area is needed. For example, the Nutritional Risk Index (NRI)—endorsed by the Veterans Affairs Parenteral Nutrition Cooperative Research Group—uses serum albumin, serum prealbumin, and patient weight to calculate a risk score. Patients at high nutritional risk can be divided into three categories [50, 53]:

- Underweight (BMI  $\leq 18.5$  kg/m<sup>2</sup>);
- Weight loss  $>10\%$  or  $>5\%$  in 3 months of total body weight before surgery.
- Obesity (BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>).

Obesity is associated with metabolic disorders and relates to poor nutritional status.

Preoperative assessment of albumin levels is a prognostic factor. An association in thoracic surgery has been demonstrated in several studies. Poor overall survival and disease-free survival in patients with non-small cell lung cancer were observed when serum albumin levels were less than 4.2 g/dL. Hypoalbuminemia has also been associated with bronchopleural fistula and prolonged air leakage [33, 39]. The patient's weight is usually taken as a marker of normal nutrition. However, the relationship between body mass index (BMI) and outcomes is not clear enough; in some studies, low BMI was associated with high mortality after surgery, but a longer survival period; in other studies, no connection was found between low BMI and mortality. *Takamori S. et al* showed that loss of skeletal muscle was associated with poor postoperative outcomes. Thus, BMI can be used as a factor to consider [54].

**Preoperative nutrition.** Recent European guidelines do not advocate preoperative fasting, only limiting solid foods to 6 hours and liquids to 2 hours before surgery. However, there are not many studies evaluating dietary patterns before thoracic surgery. One randomized trial showed an association between reduced complications and a shorter period of needing a chest

tube after surgery and an immunomodulatory diet (enriched with arginine, omega-3 fatty acids, and nucleotides) for 10 days before surgery [23]. However, in thoracic surgery there is not much research in favor of immunonutrition; most studies have been conducted in the field of abdominal surgery on the gastrointestinal tract, where immunonutrition 10-14 days before surgery is associated with a faster recovery period, fewer complications and a shorter period of hospital stay. hospital [6, 35].

**Postoperative nutrition.** There is quite a lot of data today in favor of early nutrition, in the first 24 hours after surgery. There is controversy regarding early oral nutrition, especially in esophageal interventions. Some studies show better results with oral nutrition, but the pooled meta-analysis evidence is weak [41].

**Exercises before surgery.** Some studies have demonstrated better outcomes, shorter hospital stay, and the need for an intercostal catheter and susceptibility to infection in patients undergoing exercise training before elective thoracic surgery [48]. Data from a recent meta-analysis confirm that patients who undergo training before surgery have fewer postoperative complications [60]. Exercise training is generally divided into three areas: aerobic exercise, resistance training, and respiratory muscle training. There are no recommendations regarding the optimal training regimen. There is also the problem of assessing the required load since a highly qualified physiotherapist may not be available. More research is needed in this area. Of course, these measures are applicable for elective surgery, however, at the primary health care level, a functional assessment of the lungs in people at risk for chest diseases with recommendations for physical exercises and breathing exercises is possible.

**Quitting smoking.** There are many studies that smoking has a negative effect on surgical outcomes in thoracic surgery, and smoking cessation has had both short-term and long-term positive effects on postoperative outcomes. The pathophysiology of the harmful effects of smoking is multifactorial [10]. Smoking is associated with a variety of chronic diseases, such as cancer, atherosclerosis, stroke and chronic obstructive pulmonary disease. For thoracic surgeons, smokers are at particularly high risk, increasing the risk of the surgical procedure itself and a higher risk of complications and mortality [56]. A systematic review and meta-analysis conducted in 2012 found that smokers tend to have a higher incidence of postoperative healing complications compared with nonsmokers, and that a history of smoking carries a lifetime risk of these complications. There is considerable debate about how long smoking should be stopped before surgery, but it has been emphasized that abstinence for at least 4 weeks reduces the likelihood of surgical site infections but does not affect other healing complications. However, according to recent studies, it is impossible to make clear recommendations about the smoking cessation interval [24,51, 63, 64].

A 2014y Cochrane review recommended starting smoking cessation efforts 4–8 weeks before surgery.

Physical therapy has recently become an integral part of the recovery period after thoracic surgery. Evidence-based physical therapy postoperative management is essential for effective recovery. However, not many studies have discussed the rationale for physical therapy interventions that are commonly used after thoracic surgery. Physical therapy has

been recommended by the European Society of Thoracic Surgeons, the European Respiratory Society, and the American College of Chest Physicians and is now considered an important element of enhanced recovery protocols (ERP) or “fast track” protocols after thoracic surgery, promoting rapid functional recovery of postoperative patients and minimizing hospital stays. [34, 55]. Thus, the role of physical therapy in these “fast track” protocols after thoracic surgery requires further clarification.

To date, there are no sufficiently scientifically based algorithms for physiotherapeutic management after operations on the chest organs. More research is needed in this area.

An accurate initial assessment of patients is necessary to develop a physical therapy plan. After the initial postoperative assessment, a list of problems can be compiled, which most often includes pain, respiratory distress, decreased lung capacity, cough, and limited shoulder movement [45]. Re-evaluation is also recommended to evaluate the effectiveness of treatment, change the treatment plan, and identify new problems.

Chest physical therapy can effectively reduce the overall incidence of pulmonary complications after lung resection. Physiotherapeutic treatment should begin in the postoperative period, 4–12 hours after recovery from general anesthesia. The estimated session time is 30 minutes, 2–3 sessions per day [32, 43].

**Physiotherapeutic treatment of pain.** Thoracic procedures are considered to be one of the most painful surgical procedures and are accompanied by severe postoperative pain. The pain prevents patients from breathing deeply or coughing effectively, which can lead to decreased lung capacity and sputum retention. Pain can also affect hemodynamic stability and limit the mobility of the shoulder and scapula, which leads to freezing of the shoulder [14, 37]

The goal of physical therapy is not to replace analgesics, but to reduce the total dose of analgesics, which will reduce the likelihood of side effects.

The following methods of pain reduction are used: transcutaneous electrical nerve stimulation, cryotherapy (cold therapy), wound support (pressure applied to the wound by the patient or a physical therapist.

**Positioning.** Early and correct positioning helps prevent atelectasis and increase functional residual capacity for several reasons: gravity improves ventilation and helps clear excess bronchial secretions [62].

*Provision for improved ventilation and gas exchange.*

1. Sitting position upright.
2. High position on the side (lying on your side) with the operated lung at the top.

**Provisions that promote the removal of bronchial secretions.**

A modified (horizontal) postural drainage position is recommended over the classic (head down) position in postoperative patients, as the classic position may result in decreased arterial oxygenation and increase the risk of aspiration.

Early mobilization - changing the patient's position from lying or slouching in bed to an upright sitting position in or out of bed, standing or walking. According to some data, early mobilization while sitting in bed 3.5 hours after surgery, maintaining a sitting position for 30 minutes and then moving around in the fourth hour after surgery led to better recovery of

pulmonary function than traditional mobilization (walking in place) on the first postoperative day) in patients who underwent lobectomy [22, 31].

After chest surgery, lung volume and functional residual capacity are reduced due to anesthesia, chest pain, and/or recumbency. This can lead to pulmonary atelectasis, which is considered one of the most significant non-infectious postoperative complications. Deep breathing exercises, incentive spirometry, and inspiratory muscle training are aimed at improving lung expansion and increasing lung volume and capacity. An approach that combines all these measures may be more effective [36].

Typically, postoperative pain prevents the patient from coughing and expectorating effectively, leading to the risk of postoperative pneumonia. Both manual and mechanical methods of clearing the respiratory tract are used. Any of the methods may be applicable; the literature does not describe the advantages of one method over the other. Methods for clearing the airways: coughing with wound support, puffing, forced expiratory technique, active cycle, positive expiratory pressure technique, modified postural drainage positions, manual chest physiotherapy methods [1,5].

80% of patients experience shoulder pain after thoracotomy. Raising the arm within the limits of pain should be started as early as possible to avoid the complication of frozen shoulder. The scapula can be gently mobilized through its full range of motion in the lateral decubitus position. It is only necessary to exclude shoulder abduction and external rotation in the first days so as not to overload the incision. Exercises should be performed 3–4 times a day [26, 57].

Exercises for the legs and arms can be started on the first postoperative day to avoid deep vein thrombosis. Chest mobilization exercises should also be performed up to 5 times daily with adequate pain relief and/or wound support [2].

Patients should be provided with a detailed home program upon discharge. They are encouraged to continue regular breathing exercises, gradually increase their mobility and daily activities, and practice airway clearance techniques when necessary. Step-by-step walking technique: after discharge, you need to walk at least 3 times a day for 5 minutes (15 minutes a day), increase the walking time by 5 minutes every week, by the first month you need to reach 30 minutes with breaks or continuously [8, 11].

Supervised aerobic training on a treadmill or stationary bike may be recommended and has been shown to improve quality of life, but the study by *Stigt J.A. et al* recommended starting training 3–4 months after surgery [40, 52].

### Conclusions

Quite a few studies of treatment outcomes in abdominal surgery have focused on nutrition in terms of prognostic treatment outcomes; more research in this area is needed for thoracic surgery, both preoperative nutrition and postoperative diet therapy. Development of preoperative training regimens for elective chest surgery is needed, however, to reduce the number of complications during potentially emergency operations, functional assessment of the lungs in people at risk with chest diseases with recommendations for physical exercises, gymnastics and breathing is possible at the primary health care level.

Successful postoperative rehabilitation tactics must begin with a thorough initial examination of the patient, identify clinical problems, and are developed individually for the patient. This

way you can reduce the risk of possible complications, the length of hospital stays and speed up the recovery period. It is also very important to select a rehabilitation program for the patient after discharge. The effectiveness of rehabilitation measures, of course, depends on the patient's commitment to their implementation.

Now, there are no high-level evidence-based studies on preoperative preparation strategies or optimal rehabilitation measures after operations on the chest organs. There is also no scientific basis for some physiotherapeutic interventions and diet therapy before and after surgery. Therefore, research in this area is extremely important, since in this branch of surgery complications of the postoperative period occur much more often than intraoperative ones, which has pathophysiological reasons specific to the chest organs and complicates the rehabilitation process.

**Authors' contributions.** *The authors took an active part in writing this article - Zhanburbaev S.Zh., Kulzhanov M.K., Dzhumabekov A.T., Kashtaev R.E., Baytoreev M.S., Masalov A.E., Auyenov M.A., Abdrakhmanov S.T., Omarov N.B. - development of a literature review plan, text editing and approval of the final version of the article Zhanburbaev S.Zh., Auyenov M.A., Aimagambetov M.Zh.*

**Conflict of interest** - *The authors declare that there is no conflict of interests.*

*This literature review has not been submitted for consideration to other publications and has not been published publicly.*

**Financing.** *There was no outside financial assistance.*

### Literature:

1. *Abbott T.E.F., Fowler A.J., Pelosi P. et al.* A systematic review and consensus definitions for standardised end-points in perioperative medicine: pulmonary complications. *Br J Anaesth*, 2018. 120:1066-1079. [Crossref] [PubMed]

2. *Ahmad A.M.* Essentials of Physiotherapy after Thoracic Surgery: What Physiotherapists Need to Know. A Narrative Review. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018 Oct. 51(5):293-307. doi: 10.5090/kjctcs.2018.51.5.293. Epub 2018 Oct 5. PMID: 30402388; PMCID: PMC6200172.

3. *AlGhamdi Z.M., Lynhiavu L., Moon Y.K. et al.* Comparison of non-intubated versus intubated video-assisted thoracoscopic lobectomy for lung cancer. *J.Thoracic Dis*. 2018. Vol. 10, № 7. P. 4236–4243.

4. *Banerjee S., Garrison L.P., Danel A., Ochoa Gautier J.B., Flum D.R.* Effects of arginine-based immunonutrition on inpatient total costs and hospitalization outcomes for patients undergoing colorectal surgery. *Nutrition*. 2017 Oct. 42:106-113. doi: 10.1016/j.nut.2017.06.002. Epub 2017 Jun 24. PMID: 28734748.

5. *Batchelor T.J.P., Rasburn N.J., Abdelnour-Berchtold E. et al.* Guidelines for enhanced recovery after lung surgery: Recommendations of the Enhanced Recovery after Surgery (ERAS®) Society and the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS). *Eur J Cardiothorac Surg* 2019. 55:91-115. [Crossref] [PubMed]

6. *Bertani A., Ferrari P., Terzo D., et al.* A comprehensive protocol for physiotherapy and enhanced recovery after surgery in patients undergoing video-assisted thoracoscopic surgery lobectomy. *J Thorac Dis*. 2018 Mar. 10 (Suppl 4):S499-S511. doi: 10.21037/jtd.2018.02.55. PMID: 29629196; PMCID: PMC5880990

7. *Bhagat R., Bronsert M.R., Ward A.N., Martin J., et al.* National Analysis of Unplanned Readmissions After



- Thoracoscopic Versus Open Lung Cancer Resection. *Ann Thorac Surg.* 2017 Dec.104(6):1782-1790. doi: 10.1016/j.athoracsur.2017.08.047. Epub 2017 Nov 1.
8. Bradley A., Marshall A., Abdelaziz M., et al. Thoracoscopic fails to predict complications following elective lung resection. *Eur Respir J* 2012.40:1496-1501. [Crossref] [PubMed]
9. Campos J.H., Feider A. Hypoxia during one-lung ventilation - a review and update. *J. cardiothor. Vascular Anest.* - 2018. - Vol. 32, № 5. - P. 2330-2338.
10. Cavalheri V., Granger C. Preoperative exercise training for patients with non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Jun 7.6(6):CD012020. doi: 10.1002/14651858.CD012020.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2022 Sep 28.9:CD012020. PMID: 28589547; PMCID: PMC6481477
11. Drake M.G. High-Flow Nasal Cannula Oxygen in Adults: An Evidence-based Assessment. *Ann Am Thorac Soc* 2018.15:145-155. [Crossref] [PubMed]
12. Eitorai A.E.M., Baird G.L., Eitorai A.S., Pangborn J., Antoci V., Cullen H.A. et al. Incentive spirometry adherence: a national survey of provider perspectives. *Respir Care* 2018. 63(5):532-537. Abstract/FREE Full Text
13. Eitorai A.E.M., Szabo A.L., Antoci V., Ventetuolo C.E., Elias J.A., Daniels A.H. et al. Clinical effectiveness of incentive spirometry for the prevention of postoperative pulmonary complications. *Respir Care* 2018. 63(3):347-352. Abstract/FREE Full Text [Google] [Scholar]
14. Fennelly J., Potter L., Pompili C. et al. Performance in the shuttle walk test is associated with cardiopulmonary complications after lung resections. *J Thorac Dis* 2017. 9:789-795. [Crossref] [PubMed]
15. Gagné S., McIsaac D.I. Modifiable risk factors for patients undergoing lung cancer surgery and their optimization: A review. *J Thorac Dis* 2018. 10:S3761-3772. [Crossref] [PubMed]
16. Garner M., Routledge T., King J.E. et al. New-onset atrial fibrillation after anatomic lung resection: Predictive factors, treatment and follow-up in a UK thoracic centre. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2017. 24:260-264.
17. Gebhardt R., Mehran R.J., Soliz J., Cata J.P., Smallwood A.K., Feeley T.W. Epidural versus ON-Q local anesthetic-infiltrating catheter for post-thoracotomy pain control. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2013 Jun. 27(3):423-6. doi: 10.1053/j.jvca.2013.02.017. PMID: 23672860.
18. Grider J.S., Mullet T.W., Saha S.P., Hamed M.E., Sloan P.A. A randomized, double-blind trial comparing continuous thoracic epidural bupivacaine with and without opioid in contrast to a continuous paravertebral infusion of bupivacaine for post-thoracotomy pain. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2012 Feb. 26(1):83-9. doi: 10.1053/j.jvca.2011.09.003. Epub 2011 Nov 17. PMID: 22100213.
19. Grigor E.J.M., Ivanovic J., Anstee C. et al. Impact of Adverse Events and Length of Stay on Patient Experience After Lung Cancer Resection. *Ann Thorac Surg* 2017.104:382-388. [Crossref] [PubMed]
20. Hah J., Mackey S.C., Schmidt P., McCue R., Humphreys K., Trafton J., et al. Effect of Perioperative Gabapentin on Postoperative Pain Resolution and Opioid Cessation in a Mixed Surgical Cohort: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg.* 2018 Apr 1.153(4):303-311. doi: 10.1001/jamasurg.2017.4915. Erratum in: *JAMA Surg.* 2018 Apr 1.153(4):396. Erratum in: *JAMA Surg.* 2022 Jun 1.157(6):553. PMID: 29238824; PMCID: PMC5933381.
21. Hawkins R.B., Mehaffey J.H., Charles E.J., Krebs E.D., Smith J.G., Kern J.A., Wanchek T., Te1man N.R. Cost-Effectiveness of Negative Pressure Incision Management System in Cardiac Surgery. *J Surg Res.* 2019. Aug; № 240. P. 227-235. DOI: 10.1016/j.jss.2019.02.046. Epub 2019 Apr 15
22. Kaneda H., Saito Y., Okamoto M., Maniwa T., Minami K., Imamura H. Early postoperative mobilization with walking at 4 hours after lobectomy in lung cancer patients. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2007 Dec. 55(12):493-8. doi: 10.1007/s11748-007-0169-8. Epub 2007 Dec 11. PMID: 18066640
23. Kaya S.O., Akcam T.I., Ceylan K.C., Samancılar O., Ozturk O., Usluer O. Is preoperative protein-rich nutrition effective on postoperative outcome in non-small cell lung cancer surgery? A prospective randomized study. *J Cardiothorac Surg.* 2016 Jan 19. 11:14. doi: 10.1186/s13019-016-0407-1. PMID: 26782276; PMCID: PMC4717613.
24. Lugg S.T., Tikka T., Agostini P.J., Kerr A., Adams K., Kalkat M.S., et al. Smoking and timing of cessation on postoperative pulmonary complications after curative-intent lung cancer surgery. *J Cardiothorac Surg.* 2017 Jun 19.12(1):52. doi: 10.1186/s13019-017-0614-4. PMID: 28629433. PMCID: PMC5477280.
25. Lumb A.B. Pre-operative respiratory optimisation: an expert review. *Anaesthesia* 2019; 74:43-48.
26. MacPhedran K., Hillegass E. Cardiovascular and thoracic interventions. *Essentials of cardiopulmonary physical therapy.* 4th ed. St Louis (MO): Elsevier; 2017. p. 367
27. Malik P.R.A., Fahim C., Vernon J., Thomas P., Schieman C., Finley C.J. et al. Incentive spirometry after lung resection: a randomized controlled trial. *Ann Thorac Surg* 2018. 106(2):340-345. [Google] [Scholar]
28. Marret E., Cinotti R., Berard L. et al. Protective ventilation during anaesthesia reduces major postoperative complications after lung cancer surgery: A double-blind randomised controlled trial. *Eur J Anaesthesiol* 2018. 35:727-735. [Crossref] [PubMed]
29. Martin T.J., Patel S.A., Tran M., Eitorai A.S., Daniels A.H., Eitorai A. Patient factors associated with successful incentive spirometry. *R I Med J.* 2018. 101:14-18. [Google] [Scholar]
30. McCall P., Soosay A., Kinsella J., et al. The utility of transthoracic echocardiographic measures of right ventricular systolic function in a lung resection cohort. *Echo Res Pract* 2019. 6:7-15. [Crossref] [PubMed]
31. McClave S.A., Taylor B.E., Martindale R.G., Warren M.M., Johnson D.R., Braunschweig C., et al. Society of Critical Care Medicine; American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2016 Feb. 40(2):159-211. doi: 10.1177/0148607115621863.
32. Mehran R.J., Walsh G.L., Zalpour A., Cata J.P., Correa A.M., Antonoff M.B., Rice D.C. Intercostal Nerve Blocks With Liposomal Bupivacaine: Demonstration of Safety, and Potential Benefits. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2017 Winter.

29(4):531-537. doi: 10.1053/j.semtcvs.2017.06.004. Epub 2017 Jun 6. PMID: 29698654.

33. *Miura K., Hamanaka K., Koizumi T., Kitaguchi Y., Terada Y., Nakamura D., et al.* Clinical significance of preoperative serum albumin level for prognosis in surgically resected patients with non-small cell lung cancer: Comparative study of normal lung, emphysema, and pulmonary fibrosis. *Lung Cancer*. 2017 Sep. 111:88-95. doi: 10.1016/j.lungcan.2017.07.003. Epub 2017 Jul 17.

34. *Möller A., Sartipy U.* Long-term health-related quality of life following surgery for lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012 Feb. 41(2):362-7. doi: 10.1016/j.ejcts.2011.05.055. Epub 2011 Dec 12. PMID: 21733714.

35. *Mudge L., Isenring E., Jamieson G.G.* Immunonutrition in patients undergoing esophageal cancer resection. *Dis Esophagus*. 2011 Apr. 24(3):160-5. doi: 10.1111/j.1442-2050.2010.01117.x. Epub 2010 Oct 13. PMID: 20946133.

36. *Nosotti M., Rosso L., Tosi D., Palleschi A., Mendogni P., Righi I., Marengi C., Santambrogio L.* Preventive analgesia in thoracic surgery: controlled, randomized, double-blinded study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2015 Sep. 48(3):428-33; discussion 434. doi: 10.1093/ejcts/ezu467. Epub 2014 Dec 18. PMID: 25527168.

37. *Novoa N., Ballesteros E., Jiménez M.F., Aranda J.L., Varela G.* Chest physiotherapy revisited: evaluation of its influence on the pulmonary morbidity after pulmonary resection. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011 Jul. 40(1):130-4. doi: 10.1016/j.ejcts.2010.11.028. Epub 2011 Jan 11. PMID: 21227711.

38. *Odor P.M., Bampoe S., Gilhooly D., Creagh-Brown B., Moonesinghe R.S.* Perioperative interventions for prevention of postoperative pulmonary complications: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2020;368:3-7.[Google] [Scholar]

39. *Okada S., Shimada J., Kato D., Tsunozuka H., Inoue M.* Prolonged air leak following lobectomy can be predicted in lung cancer patients. *Surg Today*. 2017 Aug. 47(8):973-979. doi: 10.1007/s00595-016-1467-5. Epub 2017 Jan 13. PMID: 28091813.

40. *Ong C.K., Lirk P., Seymour R.A., Jenkins B.J.* The efficacy of preemptive analgesia for acute postoperative pain management: a meta-analysis. *Anesth Analg*. 2005 Mar. 100(3):757-773. doi: 10.1213/01.ANE.0000144428.98767.0E. PMID: 15728066.

41. *Osland E., Yunus R.M., Khan S., Memon M.A.* Early versus traditional postoperative feeding in patients undergoing resectional gastrointestinal surgery: a meta-analysis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2011 Jul. 35(4):473-87.

42. *Osland E.J., Ali A., Nguyen T., Davis M., Gillanders L.* Australasian society for parenteral and enteral nutrition (AuSPEN) adult vitamin guidelines for parenteral nutrition. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2016. 25(3):636-50. doi: 10.6133/apjcn.022016.05. PMID: 27440700.

43. *Porter S. (ed.)* Tidy's Physiotherapy E-Book. – Elsevier Health Sciences, 2013, 169-180

44. *Reeb J., Olland A., Massard G., et al.* Extracorporeal life support in thoracic surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2018.53:489-494. [Crossref] [PubMed]

45. *Rice D.C., Cata J.P., Mena G.E., Rodriguez-Restrepo A., Correa A.M., Mehran R.J.* Posterior Intercostal Nerve Block With Liposomal Bupivacaine: An Alternative to

Thoracic Epidural Analgesia. *Ann Thorac Surg*. 2015 Jun. 99(6):1953-60. doi: 10.1016/j.athoracsur.2015.02.074. Epub 2015 Apr 23. PMID: 25912739

46. *Rosati C.M., Koniaris L.G., Molena D. et al.* Characteristics of cardiothoracic surgeons practicing in leading institutions in the USA. *J. Thorac Dis*, 2016. 8 :3232-44. 10.21037/jtd.2016.11.72 [ PubMed ] [ CrossRef ]

47. *Sahin M.* The role of topical Genta Fleece HD and gentamicin spray in prevention of sternum wound infections after open heart surgery: a comparative study // *Arch Med Sci Atheroscler Dis*. – 2018. – Feb 15. № 3: 29-34. doi: 10.5114/amsad.2018.73526. eCollection 2018

48. *Sebio García R., Yáñez Brage M.I., Giménez Moolhuyzen E., Granger C.L., Denehy L.* Functional and postoperative outcomes after preoperative exercise training in patients with lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2016 Sep. 23(3):486-97. doi: 10.1093/icvts/ivw152. Epub 2016 May 25. PMID: 27226400. doi: 10.1177/0148607110385698. Epub 2011 May 31. PMID: 21628607.

49. *Shelley B.G., McCall P.J., Glass A. et al.* Association between anaesthetic technique and unplanned admission to intensive care after thoracic lung resection surgery: the second Association of Cardiothoracic Anaesthesia and Critical Care (ACTACC) National Audit. *Anaesthesia* 2019. 74:1121-1129. [Crossref] [PubMed]

50. *Šimek M., Hájek R., Kaláb M., Klváček A., Zálešák B.* Strategies preventing deep sternal wound infection in cardiac surgery review. *Rozhl Chir*. Summer. 2018. №97 (9). P. 414-418.

51. *Sorensen L.T.* Wound healing and infection in surgery. The clinical impact of smoking and smoking cessation: a systematic review and meta-analysis. *Arch Surg*. 2012 Apr. 147(4):373-83. doi: 10.1001/archsurg.2012.5. PMID: 22508785

52. *Stigt J.A., Uil S.M., van Riesen S.J., Simons F.J., et al.* A randomized controlled trial of postthoracotomy pulmonary rehabilitation in patients with resectable lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2013 Feb. 8(2):214-21. doi: 10.1097/JTO.0b013e318279d52a. PMID: 23238118.

53. *Stokes S.M., Wakeam E., Antonoff M.B., Backhus L.M., Meguid R.A., Odell D., Varghese T.K. Jr.* Optimizing health before elective thoracic surgery: systematic review of modifiable risk factors and opportunities for health services research. *J Thorac Dis*. 2019 Mar. 11(Suppl 4):S537-S554. doi: 10.21037/jtd.2019.01.06. PMID: 31032072, PMCID: PMC6465421

54. *Takamori S., Toyokawa G., Okamoto T., Shimokawa M., et al.* Clinical Impact and Risk Factors for Skeletal Muscle Loss After Complete Resection of Early Non-small Cell Lung Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2018 May. 25(5):1229-1236. doi: 10.1245/s10434-017-6328-y. Epub 2018 Jan 11. PMID: 29327178.

55. *Thomsen T., Villebro N., Møller A.M.* Interventions for preoperative smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Mar 27. 2014(3):CD002294. doi: 10.1002/14651858.CD002294.pub4. PMID: 24671929; PMCID: PMC7138216.

56. *Turan A., Mascha E.J., Roberman D., Turner P.L., You J., Kurz A., Sessler D.I., Saager L.* Smoking and perioperative outcomes. *Anesthesiology*. 2011 Apr. 114(4):837-46. doi: 10.1097/ALN.0b013e318210f560.

57. Vermeer H., Aalders-Bouhuijs S.S.F., Steinfeldt Visscher J., van der Heide S.M., Morshuis W.J. Platelet-leukocyte rich gel application in the prevention of deep sternal wound problems after cardiac surgery in obese diabetic patients. *J Thorac Dis.* 2019. Apr. № 11(4). P. 1124-1129. DOI: 10.21037/jtd.2019.04.42

58. Weimann A., Braga M., Carli F., Higashiguchi T., Hübner M., Klek S., Laviano A., et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clin Nutr.* 2017 Jun. 36(3):623-650. doi: 10.1016/j.clnu.2017.02.013. Epub 2017 Mar 7. PMID: 28385477.

59. Wildgaard K., Ravn J., Kehlet H. Chronic post-thoracotomy pain: a critical review of pathogenic mechanisms and strategies for prevention. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009 Jul. 36(1):170-80. doi: 10.1016/j.ejcts.2009.02.005. PMID: 19307137.

60. Xiaoqing G., Wenjie W., Lu H., Kunpeng Ya., Xianen F. Inspiratory muscle training is associated with decreased postoperative pulmonary complications: Evidence from randomized trials. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2018. 163(3):1290-1300. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2018.02.105>.

61. Yeh D.D., Fuentes E., Quraishi S.A., Cropano C., Kaafarani H., Lee J., et al. Adequate Nutrition May Get You

Home: Effect of Caloric/Protein Deficits on the Discharge Destination of Critically Ill Surgical Patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2016 Jan. 40(1):37-44. doi: 10.1177/0148607115585142. Epub 2015 Apr 29. PMID: 25926426

62. Yeung J.H., Gates S., Naidu B.V., Wilson M.J., Gao Smith F. Paravertebral block versus thoracic epidural for patients undergoing thoracotomy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Feb 21. 2(2):CD009121. doi: 10.1002/14651858.CD009121.pub2. PMID: 26897642; PMCID: PMC7151756.

63. Yoshida N., Baba Y., Hiyoshi Y., Shigaki H., Kurashige J., Sakamoto Y., et al. Duration of Smoking Cessation and Postoperative Morbidity After Esophagectomy for Esophageal Cancer: How Long Should Patients Stop Smoking Before Surgery? *World J Surg.* 2016 Jan. 40(1):142-7. doi: 10.1007/s00268-015-3236-9. PMID: 26330238.

64. Yoshida N., Nakamura K., Kuroda D., Baba Y., Miyamoto Y., Iwatsuki M., Hiyoshi Y., Ishimoto T., Imamura Y., Watanabe M., Baba H. Preoperative Smoking Cessation is Integral to the Prevention of Postoperative Morbidities in Minimally Invasive Esophagectomy. *World J Surg.* 2018 Sep. 42(9):2902-2909. doi: 10.1007/s00268-018-4572-3. PMID: 29532141

#### Authors' contact details:

**Zhanbyrbaev Sultan Zhanbyrbaevich** - Master of Medical Sciences, doctor of the highest category. Assistant, Department of Surgery, KMU GSPH. The Republic of Kazakhstan. Address: Almaty, Alatau district, microdistrict. Nurkent, 43, apt. 47;

**Kulzhanov Maksut Karimovich** - Doctor of Medical Sciences, Professor. Professor of the Department of Health Policy and Management of the KazNMU named after S.D. Asfendiyarov. The Republic of Kazakhstan. Address: Almaty, Alatau district, Nurkent microdistrict, 13, apt. 24;

**Dzhumabekov Aueskhan Tulegenovich** - Doctor of Medical Sciences, Professor. Surgeon of the highest category. Vice-rector for clinical work of the CMU "GSPH". The Republic of Kazakhstan. Address: Almaty, Bostandyk district, Askar Kunaev st., 20;

**Kashtaev Rustem Elemesovich** - Candidate of Medical Sciences, doctor of the highest category. Head of the surgical department, City Clinical Hospital No. 8, Almaty. The Republic of Kazakhstan. Address: Almaty, microdistrict Zhetysu 2, building 21, apt. 40;

**Auyenov Medet Auyenuly** – Surgeon of the first category. MD.PhD, Assistant at the Department of Hospital Surgery, Anesthesiology and Reanimatology, NJSC "MUS", Semey, Republic of Kazakhstan. Address: Semey, Kabanbay Batyr street 42 sq. 152;

**Baytureev Mukhamedzhan Sailaubekovich** - Master of Medicine, doctor of the highest category. Head of the Department of Surgery No. 2 of the Central City Clinical Hospital of Almaty. The Republic of Kazakhstan. Address: Almaty, Zhetysu district, Ainbulak microdistrict 2, building 42b, apt. 23;

**Masalov Aldiyar Erlanovich** – Surgeon of the second category. PhD doctoral student, Assistant at the Department of Hospital Surgery, Anesthesiology and Resuscitation, NJSC "MUS", Semey, Republic of Kazakhstan. Address: Semey, Aimaulytov street 84, apt. 25. Tel.: +77023379646. E-mail: aldiyar\_masalov\_@mail.ru;

**Abdakhmanov Samatbek Turysbekovich** – Surgeon of the first category. MD.PhD, Assistant at the Department of Hospital Surgery, Anesthesiology and Reanimatology, NJSC "MUS", Semey, Republic of Kazakhstan. Address: Semey, Dulatov street 141, apt. 40. Tel.: +77076613278. E-mail: dr.samatbek@mail.ru;

**Omarov Nazarbek Bakytbekovich** - PhD, Deputy Chairman of the PhD Dissertation Council in the 6D110100 – "Medicine" specialty, Vice-Rector for Clinic NJSC "MUS", Semey, Republic of Kazakhstan. Address: Semey, Abaya 103. Tel.: +77015368081. E-mail: nazarbek.omarov@smu.edu.kz;

**Aimagambetov Meirbek Zhaksybekovich** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Department of Hospital Surgery, Anesthesiology and Reanimatology, NJSC "MUS", Semey, Republic of Kazakhstan. Address: Semey, Abaya 103. Tel.: +77713693227. E-mail: meyrbek.aimagambetov@smu.edu.kz.

#### Corresponding author:

**Auyenov Medet Auyenuly** – Surgeon of the first category. MD.PhD, Assistant, Department of Hospital Surgery, Anesthesiology and Reanimatology, NJSC "MUS", Semey, Republic of Kazakhstan

**Postal address:** Republic of Kazakhstan, Semey, st. Kabanbai Batyr, 42, apt. 152.

**Email:** medetaizat15@mail.ru

**Phone:** 87751341486

Received: 15 April 2023 / Accepted: 15 June 2024 / Published online: 30 June 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.3.023

UDC 378.14:371.261

## EFFECTIVE ASSESSMENT METHODS IN INTEGRATED MODULAR LEARNING

**Saule K. Kozhanova**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-3807-9765>

**Gulya M. Esbolatova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5804-7085>

**Dinara O. Sadykova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0588-3290>

**Saltanat E. Uzbekova**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-3673-1169>

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

### Abstract

**Introduction.** The aim of integrated modular education is to develop students' competencies in using acquired knowledge about the structure, function and biochemical properties of organs and systems when analyzing clinical cases.

**Aim.** To summarize the experience of implementing integrated assessment methods in modular training and evaluate their effectiveness.

**Material and methods.** Statistical processing of the results of the summer examination session of 380 students of the EP "General Medicine" and "Pediatrics" was carried out in the SPSS statistics 20.0 program. The normality of the characteristic in the sample was checked using the Kolmogorov-Smirnov test. The average value is presented as the arithmetic mean – M (Mean), indicating the 95% confidence interval (95% CI) and standard deviation (SD).

**Results.** The article analyzes teaching and assessment methods in integrated modular education, when the module includes different disciplines related to the learning outcomes, using the example of the integrated discipline "Skeletomuscular system in norm". The technology of integrated OSPE, first introduced by the authors, is described in detail, examples of the use of "active" and "passive" stations in the anatomy, histology, physiology, biophysics and biochemistry of the musculoskeletal system are given. The authors also gave a concept to the structured integrated oral exam first introduced by the authors, when the oral exam is structured by introducing stations in disciplines, taking into account the share of each discipline in the integrated module. Structuring is also carried out by determining the response time at each station. The experience of preparing exam cards for such an exam on the base of the clinical case is described, which allows the use of integrated knowledge in all disciplines included in the module. A thorough analysis of the results of passing both the practical part using OSPE technology and the oral integrated structured exam using the described methodology was carried out, as well as a comparative analysis with the previous academic year, when another assessment methods were used.

**Conclusions.** The work carried out to change the vector of assessment in the exam in favor of an integrated OSPE and an integrated oral structured exam has shown the effectiveness and efficiency of this approach.

**Keywords:** modular education, integrated disciplines, objective integrated structured practical examination (OSPE), structured oral examination, grade distribution curve (Bell Curve).

### Резюме

## ЭФФЕКТИВНЫЕ МЕТОДЫ ОЦЕНИВАНИЯ В ИНТЕГРИРОВАННОМ МОДУЛЬНОМ ОБУЧЕНИИ

**Сауле К. Кожанова**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-3807-9765>

**Гуля М. Есболатова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5804-7085>

**Динара О. Садыкова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0588-3290>

**Салтанат Е. Узбекова**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-3673-1169>

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

**Введение** Интегрированное модульное обучение имеет своей целью сформировать у студентов компетенции по использованию полученных знаний о строении, функции и биохимических свойствах органов и систем при разборе клинических случаев.

**Цель:** обобщение опыта внедрения интегрированных методов оценки при модульном обучении и оценка их эффективности.

**Материал и методы исследования.** Проведена статистическая обработка результатов летней экзаменационной сессии 380 обучающихся ОП «Общая медицина» и «Педиатрия» в программе SPSS statistics 20.0. Проводилась проверка на нормальность признака в выборке с применением критерия Колмогорова-Смирнова. Среднее значение представлено среднеарифметическим – M (Mean), с указанием 95% доверительного интервала (95% ДИ) или стандартного отклонения (SD).

**Результаты.** В статье проводится анализ методов преподавания и оценки при модульном обучении, когда в модуль включены разные дисциплины, связанные конечными результатами обучения, на примере интегрированной дисциплины «Костно-мышечная система в норме». Подробно описана впервые внедренная авторами технология

проведения интегрированного ОСПЭ, приведены примеры использования «активных» и «пассивных станций» по анатомии, гистологии, физиологии, биофизике и биохимии костно-мышечной системы. Авторы дали понятие разработанному ими устному структурированному интегрированному экзамену, когда устный экзамен структурирован путем введения станций по дисциплинам с учетом доли каждой дисциплины в интегрированном модуле. Также структурирование проводится путем определения времени ответа на каждой станции. Описан опыт составления билетов устного экзамена на основе клинического случая, позволяющего использовать интегрированные знания по всем дисциплинам, входящим в модуль. Проведен анализ результатов сдачи практической части по технологии ОСПЭ и устного интегрированного структурированного экзамена по описанной методике, а также сравнительный анализ с прошлым учебным годом, когда использовались другие методы оценки.

**Выводы** Проведенная работа по смене вектора оценивания на экзамене в пользу интегрированного ОСПЭ и интегрированного устного структурированного экзамена показало эффективность и действенность данного подхода.

**Ключевые слова:** модульное образование, интегрированные дисциплины, объективный интегрированный структурированный практический экзамен (ОСПЭ), структурированный устный экзамен, кривая распределения оценок (Bell Curve).

Түйіндеме

## БАҒАЛАУДЫҢ ТИІМДІ ӘДІСТЕРІ БІРІКТІРІЛГЕН МОДУЛЬДІК ОҚЫТУДА

**Сауле К. Кожанова**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-3807-9765>

**Гуля М. Есболатова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5804-7085>

**Динара О. Садыкова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0588-3290>

**Салтанат Е. Узбекова**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-3673-1169>

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

**Кіріспе** Біріктірілген модульдік оқыту клиникалық жағдайларды талдау кезінде мүшелер мен жүйелердің құрылымы, қызметі және биохимиялық қасиеттері туралы алған білімдерін қолдануда студенттердің құзыреттіліктерін дамытуға бағытталған.

**Зерттеудің мақсаты** Бұл жұмыстың мақсаты модульдік оқытуда интеграцияланған бағалау әдістерін енгізу тәжірибесін жинақтау және олардың тиімділігін бағалау болып табылады.

**Материалдық және зерттеу әдістері.** SPSS statistics 20.0 бағдарламасында «Жалпы медицина» және «Педиатрия» БП 380 студентінің жазғы емтихан сессиясының нәтижелерін статистикалық өңдеу жүргізілді. Үлгідегі сипаттаманың қалыптылығы Колмогоров-Смирнов сынағы арқылы тексерілді. Орташа мән 95% сенімділік интервалын (95% CI) немесе стандартты ауытқуды (SD) көрсете отырып, орташа арифметикалық – М (Орташа) ретінде берілген.

**Нәтижелер.** Мақалада «Қалыпты тірек-қозғалыс жүйесі» кіріктірілген пәнінің мысалында модуль оқудың соңғы нәтижелеріне қатысты әртүрлі пәндерді қамтитын модульдік оқытудағы оқыту және бағалау әдістеріне талдау жасайды. Авторлар алғаш рет енгізген интеграцияланған OSPE технологиясы егжей-тегжейлі сипатталған, тірек-қимыл аппаратының анатомиясында, гистологиясында, физиологиясында, биофизикасында және биохимиясында «белсенді» және «пассивті станцияларды» қолдану мысалдары келтірілген. Ауызша емтихан пәндер бойынша станцияларды енгізу арқылы, кіріктірілген модульдегі әрбір пәннің үлесін ескере отырып құрылымдалған кезде авторлар өздері әзірлеген ауызша құрылымдық интеграцияланған емтиханға тұжырымдама берді. Сондай-ақ құрылымдау әрбір станциядағы жауап беру уақытын анықтау арқылы жүзеге асырылады. Клиникалық жағдай негізінде ауызша емтихан билеттерін құрастыру тәжірибесі сипатталған, бұл модульге енгізілген барлық пәндер бойынша интеграцияланған білімді пайдалануға мүмкіндік береді. OSPE технологиясы бойынша практикалық бөлімді және сипатталған әдістемені пайдалана отырып, ауызша біріктірілген құрылымдық емтиханды тапсыру нәтижелеріне талдау, сондай-ақ басқа бағалау әдістері қолданылған өткен оқу жылымен салыстырмалы талдау жүргізілді.

**Қорытынды** Емтихандағы бағалау векторын біріктірілген OSPE және біріктірілген ауызша құрылымдық емтихан пайдасына өзгерту бойынша жүргізілген жұмыс осы тәсілдің тиімділігі мен тиімділігін көрсетті.

**Түйінді сөздер:** модульдік білім беру, кіріктірілген пәндер, объективті интеграцияланған құрылымдық практикалық емтихан (OSPE), құрылымдық ауызша емтихан, бағаларды бөлу қисығы (Bell Curve).

### **For citation / Для цитирования / Дәйексөз үшін:**

Kozhanova S.K., Esbolatova G.M., Sadykova D.O., Uzbekova S.E. Effective assessment methods in integrated modular learning // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2024. Vol.26 (3), pp. 203-209. doi 10.34689/SH.2024.26.3.023

Кожанова С.К., Есболатова Г.М., Садыкова Д.О., Узбекова С.Э. Эффективные методы оценивания в интегрированном модульном обучении // *Наука и Здравоохранение*. 2024. Т.26 (3). С. 203-209. doi 10.34689/SH.2024.26.3.023

Кожанова С.К., Есболатова Г.М., Садыкова Д.О., Узбекова С.Э. Бағалаудың тиімді әдістері біріктірілген модульдік оқытуда // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2024. Т.26 (3). Б. 203-209. doi 10.34689/SH.2024.26.3.023

### Introduction

The aim of the integrated modular training is to develop students' competencies to use acquired knowledge about the structure, function and biochemical properties of organs and systems when analyzing clinical cases.

An objective structured practical examination (OSPE) is the most effective tool for assessment of knowledge of practical anatomy when basic knowledge is integrated with clinical anatomy issues [7, 9]. Among medical universities in Kazakhstan, OSPE on basic disciplines was first introduced at the Department of Anatomy of Semey Medical University in the 2009-2010 academic year after a detailed comprehensive analysis of student performance in order to find optimal methods for forming and mastering of general and special competencies of graduates. The experience of conducting assessment using this methodology has already shown its effectiveness [6,2,4]. However, improving the education system leads to use new technologies for teaching and assessment student achievements. Thus, widely used integrated approaches to teaching between basic, basic and clinical disciplines, "horizontal" and "vertical" integration [3,9] have led to integrated assessment in all disciplines included in a module or committee.

**Purpose of the study.** The purpose of this work is to summarize the experience of implementing integrated assessment methods in modular training and evaluate their effectiveness. The article describes the technology of intermediate control of integrated modular disciplines developed by the authors and introduced into the educational process, consisting of an OSPE and an integrated structured oral examination.

**Material and research methods.** Statistical processing of the results of the summer examination session of 380 students of the EP "General Medicine" and "Pediatrics" was carried out in the SPSS statistics 20.0 program. When analyzing quantitative data, a test was carried out for the normality of the characteristic in the sample with a visual assessment and the use of the Kolmogorov-Smirnov test. In the case of a normal distribution of a characteristic, the mean value is presented as the arithmetic mean - M (Mean), indicating the 95% confidence interval (95% CI) or standard deviation (SD). To compare the average values of the summer examination sessions of 2021-2022 and 2022-2023 academic years, the Student's t-test for independent samples with a normal distribution was used.

The article presents the experience of creating a training and assessment system based on a modular integrated approach on the example of the "Musculoskeletal system in norm" committee. The final results of training in the musculoskeletal system are the ability of students to explain the structure and physiological properties of bones and their connections at the level of the morphofunctional unit of bone tissue and at the level of the whole organism in normal conditions and in the analysis of clinical cases.

The first stage is drawing up a plan of the integrated discipline. When drawing up the plan, the director of the committee involves teachers of clinical disciplines, who determine the necessary topics of the committee in all disciplines. Thus, when developing the thematic plan "Musculoskeletal system in norm" traumatologists, neuropathologists, dermatologists, and rheumatologists took part. The integrated course plan is included in the

general schedule by the course coordinator. This ensures a sequential study of topics to better understand joint biomechanics and the mechanisms of muscle contraction.

The criteria for current and intermediate assessment of the discipline are prescribed in the Syllabus, where the ratio of formative (current) and summative assessment are indicated, as well as the share of each discipline in the final assessment of the committee. For "Musculoskeletal system in norm", the percentage of assessment for each discipline has been introduced into the LMS, the frequency rate of formative assessments within each module has been determined, as well as the proportion of formative test. Students can see grades for each discipline and the share of each discipline in the final grade. Summative control includes two stages - an integrated practical examination (OSPE) and an integrated oral examination.

A **formative** assessment of students during the study of the discipline is carried out through an interactive discussion in practical classes using modern methodological approaches, such as TBL (team-based learning), CBL (case-based learning), mastering practical skills, demonstrating physiological and biochemical experiments, study of macro- and microscopic preparations, use of MCQ of different cognitive levels. At the end of each module, a case study is used by PBL (Problem-Based Learning). To do this, teachers of clinical disciplines provide a set of clinical cases that allow students to determine the place of the studied basic disciplines in the system of integrated medical knowledge. Determining the patient's problems helps to analyze the structural properties and topography of organs through a specific clinical case, aims 1st-2nd year students to apply the acquired knowledge in the future practice and develops clinical thinking.

When conducting formative testing, an analysis of test tasks is carried out, the committee director has an opportunity to analyze all submitted tasks in disciplines according to the following criteria - academic performance, complexity and discrimination. It is recommended to redesign test items with a low discrimination index. Also, the presented analytical tables help to determine the correct use of distractors for each test task.

To assess practical skills, the most appropriate method is the **Objective Structured Practical Exam** (OSPE), introduced by our department in 2009. This method is considered by many authors as the most effective tool for assessing the practical aspects of anatomical knowledge in a system where basic knowledge is integrated with the clinical or functional part of anatomy. In addition to testing cognitive and psychomotor skills, the OSPE helps to assess observation, analysis and interpretation abilities. The exam can be structured by determining the number of stations and the timing of the stations. During the OSPE, various elements are assessed, and each element takes part in the integrated assessment. The methodology for conducting OSPE is described in detail by the authors in previous works [2,4].

With the introduction of integrated modular training, there was a need to conduct an integrated OSPE in all disciplines of committee, which was also first developed and conducted on the basis of the Department of Anatomy in 2020 on committee "The musculoskeletal system in norm". The integrated OSPE was conducted at 14 stations

so that the entire group (13-14 students) could complete the assessment at the same time. The director of the committee developed a blueprint of the OSPE, which included all the main sections of the integrated discipline, and also identified “active” (procedure stations) and “passive” (response stations) stations and disciplines responsible for

assessment at each station. The number of stations for each discipline is determined by the discipline’s share in the total academic hours of the committee.

An example of a blueprint for integrated OSPE is presented in Table 1.

Table 1.

**Blueprint (plan) of the objective structured practical examination (OSPE) on the committee "Musculoskeletal system in norm".**

No of station	Topics, goals and competencies	Discipline	Bone, cartilage and muscle tissue	Skin, skin derivatives	Bones, joints muscles of the trunk	Bones, joints muscles of the upper limb	Bones, joints muscles of the lower limb	Head and neck
1	Skeleton, bones	Anatomy			1	1	1	1
2	Bones – a clinical case of "Response stations"	Anatomy				1	1	
3	Anatomical preparations	Anatomy			1	1	1	
4	Anatomical preparations	Anatomy			1	1	1	
5	Anatomical models	Anatomy			1	1	1	1
6	X-ray images	Anatomy				1	1	
7	Anatomical table "Anatomage"	Anatomy					1	
8	Histopreparations (microscope)	Histology	1	1				
9	Micrography (monitor)	Histology	1	1				
10	CT/MRI, ultrasound, etc.-images (monitor)	Biophysics					1	
11	"Response stations" situation task	Biochemistry	1					
12	"Response stations" situation task	Physiology	1					
13	"Procedure stations" Observed stations - Dynamometry	Physiology				1		
14	Calculation of Dynamometry indicators by formulas	Physiology				1		

The technique has been tested on this committee and is being successfully applied. Each station takes 1,5 minutes. To evaluate the results, a checklist has been developed, in which students fill in answers as they go through the stations, and then the examiners assign points for each answer there. At all stations there are teachers on duty who monitor the correct completion of the checklist by students. The presence of teachers of the committee disciplines is necessary in case of questions arising on the discipline

station, to ensure the continuity of the OSPE (Fig. 1). Teachers on duty, except of the examiners of “active” stations, do not participate in the assessment and do not come close to students at the stations, but only conduct observations. Each station is scored from 1 to 10 points, the score for each station is entered into a checklist in the LMS “Keys”. So, students can see the grades for each answer and evaluate their achievements in each committee discipline.



Figure 1. The objective structured practical examination (OSPE) on the committee "Musculoskeletal system in norm".

At anatomy stations, not only three-dimensional anatomical models and preparations are used, but also sections presented on the anatomical table "Anatomage", X-ray images, as well as images of visual investigation methods. This is due to the rapid development of computer diagnostic methods and the need to determine anatomical structures not only on X-ray, but also on ultrasound images, computed tomography (CT), and magnetic resonance imaging (MRI). Previously, during practical classes, such images are considered while discussing of clinical cases, and the goal is not to identify pathological syndromes, but anatomical structures.

The experience of the Department of Anatomy demonstrates that it is possible to use tasks of a higher cognitive level in OSPE, not only simple recognition of anatomical structures, but for the application of knowledge of basic disciplines when analyzing clinical cases. The solution to such situations at OSPE is to find and mark the damaged organ, part of an organ or anatomical structure (topical diagnostics).

Histology skills include the ability to work with a microscope, identify structural elements in histological preparations, as well as in micrographs. An example of an "active" station is the measurement of the force of contraction of muscles by the dynamometry method. The practical skill developed in class is demonstrated at the OSPE to the examiner, who evaluates the performance according to the checklist. At stations in biophysics and biochemistry, students are offered solutions to situational problems presented on the monitor.

After the integrated OSPE, an analysis of the results was made. The average score was 71,9. Out of 380 students who passed the practical exam, 35 (9,2%) had "excellent" marks, 132 students (34,7%) received "good", 123 (32,4%) "satisfactory", 52 students (13,7%) received a grade below 60% (also "satisfactory") and 38 students (10,0%) did not complete the proposed tasks. These results show that the proportion of students who passed the exam with "excellent" marks and students who did not pass the exam corresponds to the normal distribution of student grades. After this, a detailed analysis of the students' answers was carried out in order to identify the most difficult and easiest questions.

The methodology for conducting an **oral integrated structured exam** was proposed by the coordinator of the 1st year in the specialties "General Medicine" and "Pediatrics", Associate Professor S.K. Kozhanova and discussed at a meeting of the Committee of Educational Programs.

The main difficulty in preparing for the oral integrated structured examination was the preparation of clinical cases covering the main issues in all disciplines. After the exams questions were provided by teachers of all disciplines, the director of the committee compiled questions in relation to clinical cases, designed for the level of competence of 1st-2nd year students.

For example, a clinical case related to the damage of the shoulder joint (dislocation, fracture, stretching or muscle damage). Anatomy questions concern the structure of the joint, the bones which form the joint and the muscles that act on the joint. Questions on histology refer to the condition of bone tissue leading to increased fragility and activation of

bone cells involved in osteogenesis. Physiology questions concern the physiological properties of a muscle acting on a joint. Thus, a comprehensive survey is carried out on the normal structure of the joint, muscles acting on it, as well as possible disorders of the musculoskeletal system in the proposed clinical case.

Before the exam, students use blueprint in all disciplines they had studied by committee. During the exam, students had time to prepare for the answer and then they answered questions at 4 stations - 2 on anatomy, 1 on histology and 1 on the physiology of the musculoskeletal system. At each station, the students had 3 minutes for answers and, at a signal, moved to the next station. So, students were assessed at 4 stations by four examiners, who immediately entered the marks on the answer sheet. In addition, an independent examiner was present at the exam. This approach ensures the objectivity of the assessment, as the final grade consists of average of 4 marks from examiners who evaluate them independently. All marks are filled into checklist in the LMS, thus students can see and evaluate the correctness of their answers for each discipline of the committee.

The experience of organization an oral examination shows that formation of specific questions at 4 stations helps structuring the oral examination, optimize and calculate the total exam time. With the right compiling the questions, two to three minutes is enough to answer for a question at the station. Thus, each student has the opportunity to demonstrate knowledge of the disciplines of committee within 12 minutes.

The average oral response score in the 2022-23 academic year was 74,5. In Anatomy, it was 72,3 when answering the questions of the 1st station, and 75,0 when answering the questions of the 2nd station. For histology, the average mark was 79.3, and for physiology, 71,4. The data indicates a correct compiling of questions in the exam cards. Based on the results of the oral exam, the director of the committee analyzes the grades for each ticket in order to identify the most difficult and easiest questions. Subsequently, these questions were either rephrased that allows the answer to be answered within 2-3 minutes, or replaced by another question.

Thus, answers to all stages of the formative and summative assessment are subject to analysis by the director of the committee. Feedback of students and teachers participating in the assessment was conducted for each stage. Due to the fact that the oral integrated structured exam was introduced for the first time at our university, the questionnaire for teachers included questions such as:

- indicate the most objective form of assessment in the exam by your opinion;
- did you like the oral format of the exam using integrated cases;
- how objective do you think the assessment is in the oral exam;
- is there enough time for students to prepare and answer questions?

By analysis of teachers' feedback all examiners consider that the oral form of the second stage of summative assessment is the most objective. Also, all the examiners said that two minutes are enough to answer the



station's questions. This method of examination puts all students in the same conditions, and, in contrast to the traditional previously used form of an oral examination, the proposed structured form of the exam permits to assess a large number of students within a definite time. Formulating specific questions related to the clinical case helps reduce response time at each station.

For students, the survey questions included similar questions regarding the format of the examination and the time for prepare and answer. But students also had the opportunity to answer questions related to each discipline of the committee, for example:

- whether there were any unfamiliar questions on the exam that that were not in the materials you passed;
- indicate the disciplines of the committee for which you received sufficient preparation for the exam;
- indicate the disciplines of the committee for which you received insufficient preparation for the exam;
- which discipline of the committee did you have the most difficulty studying?
- which discipline did you enjoy studying the most?

According to the students' comments, the greatest difficulties were caused by the studying Anatomy in the committee "The musculoskeletal system in norm", however, the study of Anatomy in this committee students liked the most.

The results of the summer examination were analyzed by constructing a grade distribution curve (Bell Curve), the main element of statistical analysis of teaching and grading, which is based on the principle of ranking grades, according to which "excellent" (A, A-) and "good" (B+, B, B-) grades can be received by no more than 35% of all students in this group, and "unsatisfactory" (F, FX) grade – by no less than 10%. At the same time, at least 55% of all students receive grades C+, C, C-, D+, D. The main essence of Bell Curve is an analysis of the

variety of use by teachers of the entire range of grades, in accordance with the outcome of the discipline [5,1].

The diagram of the normal distribution of student grades in the integrated discipline "Musculoskeletal system in norm" is shown below (Figure 2).

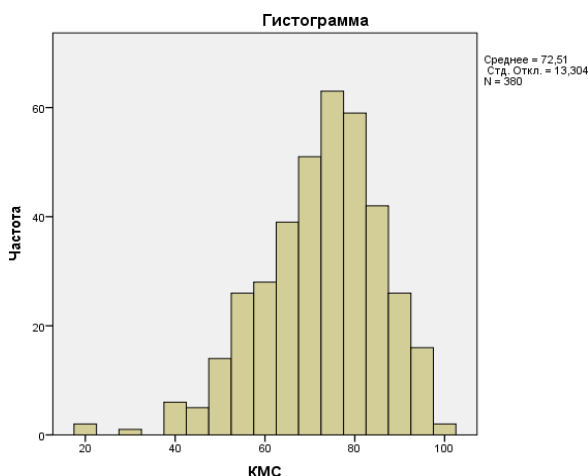


Figure 2. The curve of the distribution of student grades in the integrated discipline "Musculoskeletal system in norm" (Bell Curve).

The average value of academic performance of the committee was 72,5. Out of 380 students in the specialty "General Medicine", 35 (9,2%) passed the exam with an "excellent" grade, 132 students (34,7%) received "good" marks, 175 (46,1%) students passed the exam with a "satisfactory" grade, and 38 (10%) test takers did not pass the threshold level.

Comparative statistical analysis data for the specialty "General Medicine" and "Pediatrics" are shown in Table 2.

Table 2.

**Statistical analysis data based on the results of the examination in the integrated discipline "Musculoskeletal system in norm".**

Disciplines of the 1st year "General medicine" "Pediatrics"	Median	Average	95% confidence interval for the average	Standard deviation	The criterion of normality-Kolmogorov-Smirnova
Musculoskeletal system in norm, "General medicine"	74,00	72,51	71,17-73,85	13,304	0,212
Musculoskeletal system in norm, "Pediatrics"	82,00	80,10	76,89-83,31	10,046	0,200

In the specialty of "Pediatrics", the grades received by students also were within the normal distribution curve of grades, however, the number of students in this specialty is much smaller (35), and the selection score for this specialty is higher. The average score at the end of the session was 80,1, and there were no students who had not mastered the program in the discipline.

A comparative analysis with the previous academic year showed that the average grade in the integrated discipline "Musculoskeletal system in norm" in the 2022-23 academic year was 72,5%, while in the 2021-22 academic year it was 68,6%, the difference significant ( $p < 0.05$ ). This is due to the fact that during the examination students received low scores when passing the test summative exam (68,5), which was conducted before the introduction of the oral structured exam. The OSPE score did not differ significantly

and was 71,9 in the 2022-23 academic year, and 72,5 in the 2021-22 academic year.

**Conclusion.**

So, the work carried out to change the vector of assessment in the exam in favor of OSPE and an integrated oral structured exam has shown the effectiveness and efficiency of this approach. The experience of conducting oral exams in the 1st course permits to recommend this form of exam for the 2nd course students in the current academic year.

**Authors' Contributions:** All authors were equally involved in the research and writing of this article.

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

**Funding:** There is no financial support and sponsorship.

**Publication Information:** The results of this study have not been previously published in other journals and are not pending review by other publishers.

#### Литература:

1. Гаранина Р.М., Гаранин А.А. Возможности и перспективы применения методы кейс-анализа в подготовке врачей клинических специальностей. Мед. образование и проф. развитие. 2016. №4. С. 39–48.

2. Есболатова Г.М., Кожанова С.К., Милушина И.Н., Щетинина Н.В. Внедрение метода ОСПЭ на кафедре анатомии. Сборник материалов с конференции "Интегрированное обучение: состояние и направления развития". 2011. №2 С.140-141.

3. Кожанова С.К., Есболатова Г.М. Объективный структурированный практический экзамен, опыт внедрения на кафедре анатомии и анализ эффективности оценки знаний. Наука и Здравоохранение. 2019. 1 (Т.21). С. 105-110

4. Никонорова М.Л., Карелина Н.Р. Обучающий кейс как метод оценки компетенций по анатомии человека. Abstracts Nationwide Scientific Conference "Anatomy and Surgery: The common path of development - the heritage of national medicine". 2019, Т2. Специальный выпуск 2. С.122-123.

5. Ризаева Н.А. Формирование клинического мышления - Диагностика и формирование мотивации у будущих врачей при изучении учебной дисциплины «Анатомия человека» Мир науки, культуры, образования. 2019. №1 (74). С.56-60

6. Чернявская Н., Мыркалыков Б. Использование стандартной шкалы распределения результатов обучения для оценки успешности студентов. Образование и право. 2022. №3, С. 98-105

7. Bipasha Choudhury, Anthony Freemont Assessment of anatomical knowledge: Approaches taken by higher education institutions. Clin Anat. 2017 Apr. 30(3):290-299.

8. Khalil M.K., Giannaris E.L., Lee V., Baatar D., Richter S., Johansen K.S., Mishall P.L. Integration of clinical anatomical sciences in medical education: Design, development and implementation strategies. Clinical Anatomy. 2021. 1–9. С. 75-80.

9. Smith C.F., McManus B. The integrated anatomy practical paper: A robust assessment method for anatomy education today. Anat Sci Educ. 2014, 8: 63–73.

#### References: [1-6]

1. Garanina R.M., Garanin A.A. Vozmozhnosti i perspektivy primeneniya metody keis–analiza v podgotovke vrachei klinicheskikh spetsial'nostei [Possibilities and prospects for using case analysis methods in the training of doctors of clinical specialties.]. *Med. obrazovanie i prof. razvitie* [Med. education & prof. development]. 2016. №4. pp. 39–48. [in Russian]

2. Esbolatova G.M., Kozhanova S.K., Milyushina I.N., Shchetinina N.V. Vnedrenie metoda OSPE na kafedre anatomii [Implementation of the OSPE method at the Department of Anatomy]. *Sbornik materialov s konferentsii "Integrirovannoe obuchenie: sostoyanie i napravleniya razvitiya"* [Collection of materials from the conference "Integrated learning: status and directions of development"]. 2011. №2. pp.140-141. [in Russian]

3. Kozhanova S.K., Esbolatova G.M. Ob"ektivnyi strukturirovannyi prakticheskii ekzamen, opyt vnedreniya na kafedre anatomii i analiz effektivnosti otsenki znaniy [Objective structured practical exam, implementation experience at the Department of Anatomy and analysis of the effectiveness of knowledge assessment]. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2019. 1 (Т.21). pp.105-110. [in Russian]

4. Nikonorova M.L., Karelina N.R. Obuchayushchii keis kak metod otsenki kompetentsii po anatomii cheloveka [Educational case as a method for assessing competencies in human anatomy]. *Abstracts Nationwide Scientific Conference "Anatomy and Surgery: The common path of development - the heritage of national medicine"*. 2019, Т2. Spetsvyпуск 2. S.122-123. [in Russian]

5. Rizaeva N.A. Formirovanie klinicheskogo myshleniya - Diagnostika i formirovanie motivatsii u budushchikh vrachei pri izuchenii uchebnoi distsipliny «anatomiya cheloveka» [Formation of clinical thinking - Diagnostics and formation of motivation in future doctors when studying the academic discipline "Human anatomy"]. *Mir nauki, kul'tury, obrazovaniya* [The world of science, culture, education]. 2019. №1 (74). pp.56-60. [in Russian]

6. Chernyavskaya N., Myrkalykov B. Ispol'zovanie standartnoi shkaly raspredeleniya rezul'tatov obucheniya dlya otsenki uspekhnosti studentov [Using a standard scale for the distribution of learning outcomes to assess student success]. *Obrazovanie i pravo* [Education and Law]. 2022. №3, pp. 98-105. [in Russian]

#### Information about the authors:

**Saule K. Kozhanova** - PhD, Associate professor, Department of Anatomy, histology and topographic anatomy named after professor N.A. Khlopov, Semey Medical University, Kazakhstan, +7077215568, saule\_noor@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-3807-9765>

**Dinara O. Sadykova** - Senior lecture, Department of Anatomy, histology and topographic anatomy named after professor N.A. Khlopov Semey Medical University, Kazakhstan, +7079045203, <https://orcid.org/0000-0002-0588-3290>

**Saitanat E. Uzbekova** - Assistant Professor, Department of Anatomy, histology and topographic anatomy named after professor N.A. Khlopov Semey Medical University, Kazakhstan, +77764257585, <http://orcid.org/0000-0002-3673-1169>

#### Corresponding author:

**Gulya M. Esbolatova**, Senior Lecturer Department of Anatomy, Histology and Topographic Anatomy named after Professor N.A. Khlopov, Semey Medical University, Semey, Kazakhstan;

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

**Email:** Yesbolatova70@mail.ru

**Phone:** +7 708 889 56 08

Received: 21 February 2024 / Accepted: 29 April 2024 / Published online: 28 June 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.3.024

UDC 616.8-009.7-039.13

## MIRROR THERAPY IN THE TREATMENT OF PHANTOM PAIN. A CASE REPORT

**Aigerim A. Biniyazova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0004-8111-8568>

**Talgat N. Khaibullin**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1886-0538>

**Natalya A. Filippova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0007-5511-168X>

**Assiya N. Alimkhanova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0007-2870-4033>

**Danagul Sh. Zhumagali**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0009-6435-7416>

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

### Abstract

Phantom pain is a common problem in patients with amputated limbs. It can lead to symptoms of depression for its chronicity and high intensity. It also interferes with prosthetic rehabilitation and reduces the quality of life of patients. Due to the complex pathogenesis, there is no generally accepted method of treatment for phantom pain. We present in this article the case of using mirror therapy in a University Hospital, the positive clinical result of which has been proven in multiple studies.

*Keywords:* phantom limb, phantom pain, mirror therapy.

### Резюме

## ЗЕРКАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ ФАНТОМНЫХ БОЛЕЙ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

**Айгерим А. Биниязова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0004-8111-8568>

**Талгат Н. Хайбуллин**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1886-0538>

**Наталья А. Филиппова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0007-5511-168X>

**Асия Н. Алимханова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0007-2870-4033>

**Данагуль Ш. Жумағали**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0009-6435-7416>

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

Фантомная боль является распространенной проблемой у пациентов с ампутированными конечностями. Она может приводить к симптомам депрессии из-за своей хронизации и высокой интенсивности. Она препятствует протезной реабилитации и снижает качество жизни пациентов. Из-за сложного патогенеза общепринятого метода лечения фантомных болей не существует. В этой статье мы приводим случай использования зеркальной терапии в университетской клинике, положительный клинический результат которой был доказан в многочисленных исследованиях.

*Ключевые слова:* фантомная конечность, фантомная боль, зеркальная терапия.

### Түйіндеме

## ФАНТОМДЫ АУЫРСЫНУ ЕМІНДЕГІ АЙНА ТЕРАПИЯСЫ: КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙ

**Айгерім А. Биниязова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0004-8111-8568>

**Талғат Н. Хайбуллин**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1886-0538>

**Наталья А. Филиппова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0007-5511-168X>

**Асия Н. Алимханова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0007-2870-4033>

**Данагүл Ш. Жұмағали**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0009-6435-7416>

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

Фантомдық ауырсыну - дене мүшесі ампутацияланған науқастарда кең таралған мәселе. Ол созылмалылығы мен жоғары қарқындылығы үшін депрессия симптомдарына әкелуі мүмкін. Протездік реабилитацияға да кедергі келтіріп, науқастардың өмір сүру сапасын төмендетеді. Патогенезі күрделі болғандықтан фантомдық ауырсынудың емінде жалпыға ортақ қабылданған әдіс жоқ. Біз бұл мақалада оң клиникалық нәтижесі көптеген зерттеулерде дәлелденген айна терапиясын университет ауруханасында қолданған жағдайды келтіреміз.

*Түйінді сөздер:* фантомдық мүше, фантомдық ауырсыну, айна терапиясы.

**For citation:**

Биниязова А.А., Хаїбуллин Т.Н., Филиппова Н.А., Алимханова А.Н., Жумағали Д.Ш. Mirror therapy in the treatment of phantom pain. A case report // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2024, Vol.26. (3), pp. 210-214. doi 10.34689/SH.2024.26.3.024

Биниязова А.А., Хаїбуллин Т.Н., Филиппова Н.А., Алимханова А.Н., Жумағали Д.Ш. Зеркальная терапия в лечении фантомных болей. Клинический случай // *Наука и Здравоохранение*. 2024. Т.26. (3). С. 210-214. doi 10.34689/SH.2024.26.3.024

Биниязова А.А., Хаїбуллин Т.Н., Филиппова Н.А., Алимханова А.Н., Жумағали Д.Ш. Фантомды ауырсыну еміндегі айна терапиясы. Клиникалық жағдай // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2024. Т.26. (3). Б. 210-214. doi 10.34689/SH.2024.26.3.024

**Introduction**

Phantom pain is a complex, chronic pain syndrome in patients who have undergone limb amputations. It develops in 50–85% of cases after arm amputation [7]. Amputation of a limb is common and is endured by more than 1 million people a year worldwide [2]. In 54% of events, it is caused by vascular disease due to diabetes mellitus and peripheral arterial disease, and in 45% by trauma [26]. According to the International Diabetes Federation, the number of people with diabetes will increase 1.5-fold by 2030, likely leading to an increase in peripheral vascular complications and amputations. Pain syndromes after amputation are an important problem in patients' lives, in addition to postoperative wound infection, disability, adaptation to a new life, and prosthetic problems. After amputation, two types of pain syndromes can develop: residual stump pain and phantom pain. The latter is more common and usually chronic, whereas residual pain occurs mainly in the acute period after amputation and disappears with time. Chronic phantom pain is multifactorial, and its pathogenesis corresponds to neuropathic pain, which is difficult to treat [17]. It is usually paroxysmal and atypical in nature; the patient feels pain as if his phantom limb is being twisted or crushed. The intensity is mainly up to 7–10 points, occurring immediately or within a few days after amputation [24]. Although the frequency and intensity of pain decrease over time, there are cases where the level of phantom pain remains unchanged or increases [18]. This can negatively affect the quality of life, leading to sleep disorders and depression. Moreover, the economic burden of chronic pain is higher than that of many diseases due to the high cost of treatment and public services provided [5]. The pathogenesis of phantom pain is unclear and not fully studied, so there is no standard treatment [8]. The diagnosis is made clinically. Opioids, anticonvulsants, and antidepressants are used in pharmacological management. Most patients get prescribed several drugs together, and the negative consequences of such polypragmasy may be severe [12]. In addition to drug therapy, phantom pain is influenced by non-drug approaches such as mirror therapy, motion imaging, and virtual reality techniques. Among them, the most proven method is mirror therapy [14].

In Kazakhstan, mirror therapy is not yet included in the list of rehabilitation measures specified by clinical protocols. In Semey, it was first implemented in the Hospital of Semey Medical University in spring 2021, but due to changes in inpatient conditions caused by pandemic COVID-19, its use was delayed for several years. For now, mirror therapy is mainly administered to neurological patients who have post-stroke motor deficits. In this article, we present our first

experience using mirror therapy for a patient with phantom pain in his amputated arm.

**Objective:** to analyze the clinical case of using mirror therapy for a patient with chronic phantom limb pain and assess its efficacy in the given case; to review current literature about treatment options for phantom pain. The patient gave his consent to the publication of material with his participation.

**Clinical case.**

A 37-year-old man consulted a neurologist, complaining of pronounced pain in his phantom arm. According to the patient, at the age of 19, as a result of an industrial injury, the right arm was amputated at the level of the shoulder joint. The patient was unconscious in the intensive care unit for 4 days. The feeling of a ghostly hand bent at the elbow joint occurred immediately after regaining consciousness. In subsequent years, these sensations persisted and did not cause discomfort; periodically, the phantom hand itched or there was a pulsation below the wrist. Over the past 5 years, the patient began to be disturbed by phantom pain in the wrist area of a persistent nature. He had been feeling his arm extensively twisting and pronating; the intensity was at 7 points, according to the Visual Analogue Scale. In the spring-autumn periods, the nature of the pain turned into a paroxysmal form, the intensity reached 10 points, the patient's sleep and well-being were disturbed, and the pain continued for up to several days. The patient described it as a deep, excruciating pain in the tendons of the phantom arm. This affected his general condition and led to irritability and anxiety. The patient associated the exacerbation of pain with changes in the weather and psycho-emotional stress. With the appearance of phantom pain, he repeatedly consulted with a neurologist, took NSAIDs (ketorolac, lornoxicam), massaged the amputation area, used local anesthetics, and resorted to alternative medicine methods. The effect of the treatment was insignificant and short-lived. During the examination, the general condition was close to satisfactory. The right arm was amputated at the level of the shoulder joint; there were no signs of inflammation over the scar; palpation was normal; and no subcutaneous formations were detected. The neurological status is unchanged. No signs of inflammation were found in the blood test. As a treatment for phantom pain, mirror therapy was proposed, in which a mirror was placed in front of the patient along the midline, and the reflection of the healthy hand in it was perceived as an amputated hand. Thus, a visual illusion is created about the latter, which leads to a decrease in the severity of phantom pain. The first mirror therapy session, lasting 10 minutes, was conducted in the neurology department under the supervision of a physical

therapy instructor. According to the patient, the 7-point-intensity pain that preceded the mirror therapy completely disappeared within a few minutes during the procedure. Phantom pain resumed after 3 days when the patient was driving. After understanding the way mirror therapy works, the man tried to visualize the image of a normally functioning right hand to relieve pain. Along with mirror therapy, this method of fantasizing in the mind movements in amputated or paralyzed arms and legs is successfully used in rehabilitation ("motor imagery"). However, compared to it, mirror therapy is more effective, apparently because of the visual feedback provided [1].

The patient immediately came to a positive result: the pain completely disappeared. At follow-up after 6 months, he noted that phantom pains bother him less; when they appear, he independently does mirror therapy or uses the method of imagining movements.

### Discussion

The exact pathogenesis of the phantom limb phenomenon is still unknown. But it has been established that it is caused by several peripheral and central mechanisms. During the amputation procedure, nerves and surrounding tissues are damaged, which disrupts normal afferent and efferent signals [8]. After cutting the nerves during amputation, excitability increases in their axons, and nerve cells proliferate randomly, which leads to the formation of neurinomas. A large number of sodium channels appear in them, leading to excessive excitation. Increased pressure, e.g., from a prosthesis, can exacerbate this excitability. In the spinal ganglia, changes are also observed immediately a few minutes after a peripheral nerve injury. In addition to phenotypic changes in them, their bioelectrical features, such as excitability threshold and action potential duration, also change. Spontaneous electrical activity appears [1, 8]. All these changes in the peripheral nervous system may serve as one of the factors contributing to the reorganization of the cortex and the development of phantom pain. Central mechanisms begin with sensitization in the spinal cord. The combination of high activity and nociceptive signals, slowing down of the inhibitory activity of the supraspinal centers, is one of the main factors [11]. In recent years, it has been found that the reorganization of the cerebral cortex plays an important role. Parts of the primary somatosensory and motor cortex responsible for the amputated limb are occupied by neighboring regions [13, 17]. Psychoemotional factors, such as depression, anxiety, and high stress, can trigger phantom pain in amputees [9].

Drug therapy is usually the first to be prescribed for phantom pain, and it is treated as a neuropathic one [1, 14, 17]. Although the adverse events and high cost of medications interfere with long-term use, for example, acetaminophen has a negative effect on the liver; NSAIDs cause damage to the gastrointestinal tract and kidneys; opioids cause respiratory distress, constipation, nausea, and cognitive impairment. Therefore, rehabilitation methods (acupuncture, electrical nerve stimulation, mirror therapy, transcranial magnetic stimulation, etc.) are used as an adjunct or in person [14, 17, 25].

Pharmacological treatment is often initiated with antidepressants, usually amitriptyline, but findings regarding

its efficacy are controversial. The study with 47 participants where positive outcomes were found is uncontrolled, so the results may not be reliable. Of the anticonvulsants, the drug of choice for neuropathic pain is gabapentin. In the studies conducted, gabapentin results in a significant reduction in phantom pain compared to placebo and has no serious side effects. Another widely used option, especially in acute settings, is oral opioids, for example, morphine sulfate or buprenorphine. As shown by the fMRI morphine not only relieves pain but also acts on central mechanisms, reducing cortical reorganization. However, its side effects, such as dependence and respiratory suppression, limit long-term administration [1, 15, 17]. Peripheral nerve blocks with local anesthetics are also effective. A 6-day course of perineural blockade with bupivacaine or ropivacaine not only reduces phantom pain significantly, but the analgesic effect lasts up to 6 months. Patients also report physical and emotional improvement afterward [17].

Among the non-invasive methods of neuromodulation, the most proven are percutaneous electrical nerve stimulation and repetitive transcranial magnetic stimulation of the contralateral primary motor cortex. Invasive methods such as spinal cord stimulation and deep brain stimulation can be advised in cases where conservative therapy has failed and chronic pain significantly impairs daily life [14, 15, 17].

In recent years, mirror therapy has shown positive results and been proven to be effective in many studies. It gives the illusion that a healthy limb looks in a mirror exactly like an amputated limb, creating the image of normal movement in a phantom arm or leg. Usually a normal-sized reflection of the intact limb is used, but lenses, virtual reality, etc. with zoomed-in or zoomed-out images may also be used [25]. This method was first invented by Ramachandran and Rogers-Ramachandran in 1996. The mirror image of the normal limb rearranges and reorganizes the mismatch between proprioceptive and visual responses from the amputated limb. As a result, phantom pain is reduced [20].

Mirror therapy has a positive effect irrespective of the cause of amputation, type of amputated limb, and age [6]. Its clinical effect is higher than that of other methods [16]. To study the effectiveness of mirror therapy, many randomized, controlled studies have been conducted. In their first meta-analysis, mirror therapy, when used in conjunction with motor imagery, reduced chronic pain to a large degree compared to conventional physiotherapy [4]. The latest systematic review of 12 studies from 2018 found that mirror therapy led to a significant reduction in the severity of phantom pain [10]. The strength of the effect may depend on the type of pain; it works better for deep neuropathic pain (e.g., a feeling of pressure) than for superficial pain (e.g., a feeling of heat). The explanation may be the fact that in the integration of sensory and motor systems, deep tissues are involved rather than superficial ones [15].

In addition to phantom limb pain, mirror therapy can reduce complex regional pain syndrome (CRPS) that occurs in an existing limb. Ramachandran in 1995 suggested that CRPS may be a type of learned pain and can be unlearned through mirror visual feedback. By now, there are plenty of works indicating the positive effect of

mirror therapy on CRPS [19, 21]. In a systematic review and meta-analyses conducted, mirror therapy reduced post-stroke pain to a greater extent compared to the control group [3, 22]. In addition, the analgesic effect was preserved for 2–6 months [3].

Excitingly, mirror therapy can be used for back pain. Wand et al. found in a randomized controlled study that patients' pain decreased immediately after exercises when performed with their backs seen in the mirror. According to the authors, mirror therapy also had a positive effect on the duration of pain [23].

Side effects of mirror therapy include increased pain, worsening movement disorders, dizziness, and depression [6, 25]. Technological innovations like virtual reality can be applied in cases where a patient has difficulty doing mirror therapy or does not have a healthy limb to be reflected [1].

Measures to prevent phantom pain include preoperative anesthesia (ketamine or epidural blockade before surgery) and targeted reinnervation of the muscle. The former may reduce residual limb pain in the perioperative period but probably has no role in preventing the development of phantom pain. A more effective method here is targeted muscle reinnervation surgery (TMR), where the proximal nerves of the amputated limb are connected to a donor muscle that is denervated from its own nerves. Impulses from the donor muscle provide proprioceptive feedback from the amputated limb and prevent phantom pain. In the case of phantom pain that has already developed, TMR can also completely relieve the patient's pain [1, 17].

#### Conclusion

Mirror therapy is a safe, easy-to-use, and highly effective method for the treatment of phantom pain. Its price is low, and there are almost no contraindications or severe side effects. Such benefits allow it to be widely used in the treatment of various pain syndromes. In the clinical case we reported, mirror therapy very quickly and significantly reduced the phantom pain that bothered the patient for many years. Rehabilitation therapists and neurologists can use it in the initial treatment of phantom pain not only in inpatient but also in outpatient departments, with further continuation by amputees at home.

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest.

**Author contributions:** All authors contributed equally to the preparation of this material.

**Publication information:** 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.

**Funding:** The authors received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

#### References:

1. Abdi S. Current understanding of phantom pain and its treatment. *Pain physician*. 2022. №. 25. C. e941-e957.

2. Amputee statistics you ought to know. (n.d.). <https://Advancedamputees.Com/Amputee-Statistics-You-Ought-Know>. Retrieved March 7, 2021, from <https://advancedamputees.com/amputee-statistics-you-ought-know>

3. Boesch E. et al. The effect of bodily illusions on clinical pain: a systematic review and meta-analysis. *Pain*. 2016. T. 157. №. 3. C. 516-529.

4. Bowering K.J. et al. The effects of graded motor imagery and its components on chronic pain: a systematic review and meta-analysis. *The journal of Pain*. 2013. T.14. №1. C. 3-13.

5. Boyers D. et al. Cost-effectiveness of self-management methods for the treatment of chronic pain in an aging adult population: a systematic review of the literature. *The Clinical journal of pain*. 2013. T. 29. №.4. C. 366-375.

6. Campo-Prieto P., Rodríguez-Fuentes G. Effectiveness of mirror therapy in phantom limb pain: A literature review. *Neurología (English Edition)*. 2022. T.37. №.8. C. 668-681.

7. Carlen P.L. et al. Phantom limbs and related phenomena in recent traumatic amputations. *Neurology*. 1978. T. 28. №. 3. C. 211-211.

8. Ephraim P.L. et al. Phantom pain, residual limb pain, and back pain in amputees: results of a national survey. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2005. T. 86. №. 10. C. 1910-1919.

9. Fuchs X. et al. Psychological factors associated with phantom limb pain: a review of recent findings. *Pain Research and Management*. 2018. 5080123, №1 C. 12-24, 2018.

10. Herrador Colmenero L. et al. Effectiveness of mirror therapy, motor imagery, and virtual feedback on phantom limb pain following amputation: A systematic review. *Prosthetics and orthotics international*. 2018. T. 42. №.3. C.288-298.

11. Hsu E., Cohen S.P. Postamputation pain: epidemiology, mechanisms, and treatment // *Journal of pain research*. 2013. C. 121-136.

12. Johnson M. I., Mulvey M. R., Bagnall A. M. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for phantom pain and stump pain following amputation in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015. №. 8. C. 1-22

13. Jutzeler C.R., Curt A., Kramer J.L.K. Relationship between chronic pain and brain reorganization after deafferentation: A systematic review of functional MRI findings. *NeuroImage: Clinical*. 2015. T.9. C. 599-606.

14. Kalapatapu Venkat «Lower extremity amputation», *UpToDate*, Nov 29, 2022. [https://www.uptodate.com/contents/lower-extremity-amputation?search=stump%20pain&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/lower-extremity-amputation?search=stump%20pain&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)

15. Kim S.Y., Kim Y.Y. Mirror therapy for phantom limb pain // *The Korean journal of pain*. 2012. T. 25. №.4. C. 272.

16. McCabe C.S. et al. Simulating sensory–motor incongruence in healthy volunteers: implications for a cortical model of pain. *Rheumatology*. 2005. T.44. №.4. C.509-516.

17. Modest J.M. et al. Management of post-amputation pain. *Rhode Island medical journal*. 2020. T.103. №.4. C.19-22.

18. Nikolajsen L. et al. The influence of preamputation pain on postamputation stump and phantom pain. *Pain*. 1997. T. 72. №. 3. C. 393-405.

19. *Ramachandran V.S., Rogers-Ramachandran D.* Mirror feedback assisted recovery from hemiparesis following stroke. In reply to Morkisch et al.: how to perform mirror therapy after stroke? Evidence from a meta-analysis. *Restorative neurology and neuroscience*. 2019. T.37. №.5. C. 437-443.
20. *Ramachandran V.S., Rogers-Ramachandran D.* Synaesthesia in phantom limbs induced with mirrors. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*. 1996. T. 263. №.1369. C. 377-386.
21. *Rothgangel A.S. et al.* The clinical aspects of mirror therapy in rehabilitation: a systematic review of the literature. *International Journal of Rehabilitation Research*. 2011. T. 34. №. 1. C. 1-13.
22. *Thieme H. et al.* The efficacy of movement representation techniques for treatment of limb pain-a systematic review and meta-analysis. *The journal of Pain*. 2016. T. 17. №.2. C. 167-180.
23. *Wand B.M. et al.* Seeing it helps: movement-related back pain is reduced by visualization of the back during movement // *The Clinical journal of pain*. 2012. T. 28. №.7. C. 602-608.
24. *Weeks S.R., Anderson-Barnes V.C., Tsao J.W.* Phantom limb pain: theories and therapies. *The neurologist*. 2010. T. 16. №. 5. C. 277-286.
25. *Wittkopf P.G., Johnson M.I.* Mirror therapy: A potential intervention for pain management. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2017. T. 63. C. 1000-1005.
26. *Ziegler-Graham K. et al.* Estimating the prevalence of limb loss in the United States: 2005 to 2050. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2008. T.89. №. 3. C.422-429.

**Author information:**

**Aigerim A. Biniyazova** – assistant of the Department of neurology, ophthalmology and Otorhinolaryngology, NCJSC "Semey Medical University", Semey, Republic of Kazakhstan. Postal address: Republic of Kazakhstan, 071400, Semey, st. Abay 103. E-mail: biniyazova@gmail.com. Phone: 8 771 624 96 69.

**Talgat N. Khaibullin** – doctor of medical sciences, professor of the Department of neurology, ophthalmology and Otorhinolaryngology, NCJSC "Semey Medical University", Semey, Republic of Kazakhstan. Postal address: Republic of Kazakhstan, 071400, Semey, st. Abay 103. E-mail: htn2006@mail.ru. Phone: 8 705 280 28 20.

**Natalya A. Filippova**– 2<sup>nd</sup> year neurologist resident, NCJSC "Semey Medical University", Semey, Republic of Kazakhstan. Postal address: Republic of Kazakhstan, 071400, Semey, st. Abay 103. E-mail: iran777384@gmail.com. Phone: 8 708 922 47 62.

**Assiya N. Alimkhanova** – 2<sup>nd</sup> year neurologist resident, NCJSC "Semey Medical University", Semey, Republic of Kazakhstan. Postal address: Republic of Kazakhstan, 071400, Semey, st. Abay 103. E-mail: alimovaasia8@gmail.com. Phone: 8 705 728 66 40.

**Danagul Sh. Zhumagali**– 1<sup>st</sup> year master's student in the specialty "Medicine", NCJSC "Semey Medical University", Semey, Republic of Kazakhstan. Postal address: Republic of Kazakhstan, 071400, Semey, st. Abay 103. E-mail: d\_a\_g\_e\_r\_a@mail.ru. Phone: 8 705 981 90 98.

**Corresponding author:**

**Aigerim Biniyazova** - assistant of the Department of neurology, ophthalmology and Otorhinolaryngology, NCJSC "Semey Medical University", Semey, Republic of Kazakhstan. ORCID 0009-0004-8111-8568

**Postal code:** 103 Abay str., Semey, 071400, Republic of Kazakhstan

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

**Phone:** 8 771 624 96 69

Received: 09 February 2024 / Accepted: 03 June 2024 / Published online: 30 June 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.3.019

UDC 616.34-008.13

## **DETERMINATION OF NUTRITIONAL STATUS IN PATIENTS WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASES USING BIOIMPEDANCE RESEARCH. ANALYSIS OF CLINICAL CASES.**

**Aisulu E. Gainutdin<sup>1-2</sup>, Alexander V. Nersesov<sup>1-2</sup>, Aigul M. Raisova<sup>1-2</sup>, Dinara S. Suleimenova<sup>1-2</sup>, Nazugum A. Ashimova<sup>1-2</sup>, Saltanat. S. Madenova<sup>1-2</sup>, Maygul A. Shamshidinova<sup>1-2</sup>, Muldir A. Ismagulova<sup>1-2</sup>, Aigerim A. Mustapayeva<sup>3</sup>, Bekzat A. Seitman<sup>1</sup>, Mukhaiya N. Rakhmatalieva<sup>1</sup>, Madina T. Kakimova<sup>1</sup>, Malika M. Aznabakieva<sup>1</sup>, Assel A. Yessimova<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov, Department of Gastroenterology, Almaty, Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup> Interna Clinic - Institute of Gastroenterology, Hepatology and Metabolism, Almaty, Republic of Kazakhstan;

<sup>3</sup> Kazakh Medical University named after S.D. Asfendiyarov, Department of Visual Diagnostics, Almaty, Republic of Kazakhstan.

### **Abstract**

**Actuality.** Inflammatory bowel diseases, which include ulcerative colitis and Crohn's disease, are often accompanied by nutritional imbalances. In these cases, in addition to calculating BMI and blood parameters, can be used bioimpedance analysis. Bioimpedance analysis is a noninvasive, inexpensive, and reliable method for assessing nutritional status in clinical and nonclinical settings. The article considers will examine the key aspects of the use of bioimpedance in patients with inflammatory bowel disease, highlighting the potential of this method in diagnosis, monitoring, and optimization of treatment for these patients.

**Aim:** To determine the characteristics of nutritional status in patients with IBD using bioimpedance analysis.

**Materials and methods:** A search was conducted in the Pubmed, Cyberlink, ScienceDirect databases. The included studies were cross-sectional, randomized and retrospective studies. A total of 13 articles that met the criteria were included. An analysis of criminal cases was also carried out on the basis of the Institute of Gastroenterology, Hepatology, and Metabolism in Almaty. The observational research method was used.

**Results:** Based on the data from the literature review and the examined clinical cases, we can conclude that all patients with IBD, even with normal BMI, against the background of a nutritious, balanced diet, and adequate physical activity, have a deficiency of muscle mass that is not detected by routine examinations. Thus, bioimpedance testing is recommended for all patients with IBD in order to determine the deficiency of muscle mass and the deficiency of consumed minerals and proteins caused by malabsorption syndrome.

**Conclusions:** The use of bioimpedance analysis is a valuable tool that can complement existing research methods that are initially used to monitor the nutritional status of patients with IBD. Also, assessment of the phase angle obtained using bioimpedance analysis should be recommended in clinical practice as a means of screening and monitoring the nutritional status of patients with IBD.

**Keywords:** *bioimpedance analysis, phase angle, ulcerative colitis, Crohn's disease, nutritional status, malabsorption.*

### **Резюме**

## **ОПРЕДЕЛЕНИЕ НУТРИТИВНОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ БИОИМПЕДАНСНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ. РАЗБОР КЛИНИЧЕСКИХ КЕЙСОВ.**

**Айсүлу Е. Гайнутдин<sup>1-2</sup>, Александр В. Нерсесов<sup>1-2</sup>, Айгуль М. Раисова<sup>1-2</sup>, Динара С. Сулейменова<sup>1-2</sup>, Назугум А. Ашимова<sup>1-2</sup>, Салтанат С. Маденова<sup>1-2</sup>, Майгуль А. Шамшидинова<sup>1-2</sup>, Мулдир А. Исмагулова<sup>1-2</sup>, Айгерим А. Мустапаева<sup>3</sup>, Бекзат А. Сейтман<sup>1</sup>, Мухая Н. Рахматалиева<sup>1</sup>, Мадина Т. Какимова<sup>1</sup>, Малика М. Азнабакиева<sup>1</sup>, Асель А. Есимова<sup>1</sup>**

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

<sup>2</sup>Interna Clinic - Институт гастроэнтерологии, гепатологии и метаболизма, Алматы, Республика Казахстан;

<sup>3</sup>Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, Кафедра визуальной диагностики, Алматы, Республика Казахстан.



**Актуальность.** Воспалительные заболевания кишечника, которые включают в себя язвенный колит и болезнь Крона, часто сопровождаются нарушениями нутритивного статуса. В этих случаях помимо подсчета ИМТ, показателей крови можно воспользоваться биоимпедансным анализом. Биоимпедансный анализ — это неинвазивный, недорогой и надежный метод оценки нутритивного статуса в клинических и доклинических условиях. В статье рассмотрены основные аспекты применения биоимпеданса у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, выявляя потенциал этого метода в диагностике, мониторинге и оптимизации лечения данных пациентов.

**Цель исследования:** Определить характеристику нутритивного статуса у пациентов с ВЗК при использовании биоимпедансного анализа.

**Материалы и методы:** Был проведен поиск по базам Pubmed, Cyberlink, Sciencedirect. Включенные исследования были перекрестными, рандомизированными и ретроспективными исследованиями. Всего было включено 13 статей, которые соответствовали критериям включения. Так же был проведен разбор клинических случаев на базе института гастроэнтерологии, гепатологии и метаболизма города Алматы. Использован наблюдательный метод исследования.

**Результаты:** Основываясь на данных литературного обзора и рассмотренных клинических случаев, можно сделать вывод, что у всех пациентов с ВЗК, даже с нормальным ИМТ, на фоне полноценного, сбалансированного питания и адекватной физической активности, имеется дефицит мышечной массы, не выявляемый при рутинном обследовании. Таким образом, проведение биоимпедансометрии рекомендуется всем пациентам с ВЗК, с целью определения дефицита мышечной массы и дефицита потребляемых минералов и белков, обусловленных синдромом мальабсорбции.

**Выводы:** Использование биоимпедансного анализа является ценным инструментом, который может дополнить имеющиеся методы исследований, которые изначально используются для контроля нутритивного статуса пациентов с ВЗК. Так же оценка фазового угла, полученного с помощью биоимпедансного анализа, должна быть рекомендована в клинической практике как средство скрининга и мониторинга нутритивного статуса пациентов с ВЗК.

**Ключевые слова:** биоимпедансный анализ, фазовый угол, язвенный колит, болезнь Крона, нутритивный статус, мальабсорбция.

Түйіндеме

## **БИОИМПЕДАНСТЫҚ ЗЕРТТЕУЛЕРДІ ҚОЛДАНА ОТЫРЫП, ІШЕКТІҢ ҚАБЫНУ АУРУЛАРЫ БАР НАУҚАСТАРДЫҢ НУТРИТИВТІ АНЫҚТАУ. АНЫҚТАУ. КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙЛАРДЫ ТАЛДАУ.**

**Айсулу Е. Гайнутдин<sup>1-2</sup>, Александр В. Нерсесов<sup>1-2</sup>, Айгуль М. Раисова<sup>1-2</sup>,  
Динара С. Сулейменова<sup>1-2</sup>, Назугум А. Ашимова<sup>1-2</sup>, Салтанат С. Маденова<sup>1-2</sup>,  
Майгуль А. Шамшидинова<sup>1-2</sup>, Мулдир А. Исмагулова<sup>1-2</sup>, Айгерим А. Мустапаева<sup>3</sup>,  
Бекзат А. Сейтман<sup>1</sup>, Мухая Н. Рахматалиева<sup>1</sup>, Мадина Т. Какимова<sup>1</sup>,  
Малика М. Азнабакиева<sup>1</sup>, Асель А. Есимова<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> «С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КЕАҚ, Гастроэнтерология кафедрасы, Алматы, Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup> Interna Clinic - Гастроэнтерология, Гепатология және Метаболизм институты, Алматы, Қазақстан Республикасы;

<sup>3</sup> «С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КЕАҚ, Визуальды диагностика кафедрасы, Алматы, Қазақстан Республикасы.

**Кіріспе.** Ойық жаралы колит және Крон ауруын қамтитын ішектің қабыну аурулары көбінесе тамақтану жағдайының бұзылуымен бірге жүреді. Бұл жағдайларда ДСИ-ді, қан көрсеткіштерін есептеуден бөлек биоимпеданстық талдауды қолдануға болады. Биоимпеданстық талдау-клиникалық және клиникаға дейінгі жағдайларда нутритивті статусты бағалаудың инвазивті емес, арзан және сенімді әдісі.

**Зерттеудің мақсаты:** Биоимпеданстық талдауды қолдана отырып, ІҚА бар науқастардағы нутритивті статустың сипаттамасын анықтау.

**Материалдары мен әдістері:** PubMed, Cyberlink, ScienceDirect базалары бойынша әдеби шолу жүргізілді. Әдеби шолудағы мақалаларда қолданылған зерттеулер кросс, рандомизацияланған және ретроспективті зерттеулер болды. Критерийлерге сәйкес келетін барлығы 13 мақала енгізілді. Сонымен қатар Алматы қаласының гастроэнтерология, гепатология және метаболизм институт базасында клиникалық жағдайларға зерттеудің бақылау әдісі қолданыла отырып талдау жүргізілді.

**Нәтижелері:** Әдеби шолу деректері мен қарастырылған клиникалық жағдайларға сүйене отырып, ІҚА-мен ауыратын барлық науқастарда, ДСИ-нің қалыпты көрсеткіштерімен, толыққанды, рациональды тамақтану, ұтымды физикалық белсенділік болғанның өзінде бұлшықет массасының жетіспеушілігі байқалады. Бұл өзгерістер әдеттегі тексерулермен анықталмайды. Осылайша, бұлшықет массасының жетіспеушілігін және мальабсорбция синдромына байланысты тұтынылатын минералдар мен ақуыздардың жетіспеушілігін анықтау мақсатында ІҚА бар барлық науқастарға биоимпедансометрия жүргізу ұсынылады.

**Қорытынды:** Биоимпеданстық талдауды қолдану бастапқыда ІҚА пациенттерінің нутритивті статусын бақылау үшін қолданылатын барлық зерттеу әдістерін толықтыра алатын құнды құрал болып табылады. Сондай-ақ, биоимпеданстық талдау арқылы алынған фазалық бұрышты бағалау клиникалық тәжірибеде ІҚА бар науқастардың нутритивті статусына скрининг және бақылау құралы ретінде ұсынылуы қажет.

**Түйінді сөздер:** биоимпеданстық талдау, фазалық бұрыш, ойық жаралы колит, Крон ауруы, нутритивті статус, мальабсорция.

**For citation / Для цитирования / Дәйексөз үшін:**

Gainutdin A.E., Nersesov A.V., Raisova A.M., Suleimenova D.S., Ashimova N.A., Madenova S.S., Shamshidinova M.A., Ismagulova M.A., Mustapayeva A.A., Seitman B.A., Rakhmatalieva M.N., Kakimova M.T., Aznabakieva M.M., Yessimova A.A. Determination of nutritional status in patients with inflammatory bowel diseases using bioimpedance research. Analysis of clinical cases // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2024. Vol.26 (3), pp. 215-221. doi 10.34689/SH.2024.26.3.025

Гайнутдин А.Е., Нерсесов А.В., Раисова А.М., Сулейменова Д.С., Ашимова Н.А., Маденова С.С., Шамшидинова М.А., Исмагулова М.А., Мустапаева А.А., Сеитман Б.А., Рахматалиева М.Н., Какимова М.Т., Азнабакиева М.М., Есимова А.А. Определение нутритивного статуса у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника с использованием биоимпедансного исследования. Разбор клинических кейсов // *Наука и Здравоохранение*. 2024. Т.26 (3). С. 215-221. doi 10.34689/SH.2024.26.3.025

Гайнутдин А.Е., Нерсесов А.В., Раисова А.М., Сулейменова Д.С., Ашимова Н.А., Маденова С.С., Шамшидинова М.А., Исмагулова М.А., Мустапаева А.А., Сеитман Б.А., Рахматалиева М.Н., Какимова М.Т., Азнабакиева М.М., Есимова А.А. Биоимпеданстық зерттеулерді қолдана отырып, ішектің қабыну аурулары бар науқастардың нутритивті анықтау. Анықтау. Клиникалық жағдайларды талдау // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2024. Т.26 (3). Б. 215-221. doi 10.34689/SH.2024.26.3.025

**Actuality**

Bioimpedance analysis is a modern, non-invasive research method that is widely used in medical diagnostics to assess nutritional status. Diseases such as Crohn's disease and ulcerative colitis pose significant challenges to the medical community due to their chronic nature and varied clinical manifestations. In recent years, bioimpedance has become widely accepted as a harmless and non-traumatic method that provides valuable data on body composition and changes. In the context of inflammatory bowel disease, where changes in body composition and fluid balance may play a key role, the application of bioimpedance becomes particularly relevant.

Inflammatory bowel diseases (IBD), which include ulcerative colitis (UC) and Crohn disease (CD), are often accompanied by nutritional status disorders. The European Association of Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) defines nutritional status disorder, namely malnutrition, as a condition in which nutritional deficiency or insufficient intake leads to changes in body composition, in particular a decrease in the fat-free body mass index or lean mass, which in turn affects the physical, psychosomatic condition of patients with IBD, as well as the clinical outcome of diseases [3], [5], [1].

Inflammatory bowel disease [IBD] causes significant changes in body composition [BC], including, but not limited to, osteopenia and osteoporosis, which are well documented [11].

Traditional nutritional measurements, like body mass index (BMI), correlate poorly with indices of FFM in patients with CD [4,9] resulting in a risk for under recognition and underestimation of the extent of nutrition depletion when relying only on weight-based indicators of nutritional status. The European Society of Enteral and Parental Nutrition (ESPEN) introduced body composition into its malnutrition definition, recognizing that nutritional depletion may be missed with weight-based indicators alone and that FFM depletion can occur in normal, overweight, and obese populations [5].

To our knowledge, there are few studies comparing different methods to determine which are sufficiently reliable and accurate for clinical use, and none have compared bedside methods with a reference method in either inpatient or outpatient settings. Bioimpedance (BIA) techniques, which are non-invasive and available in clinical settings, have not been adequately validated in outpatient populations with inflammatory bowel disease. Despite this, BIA appears in clinical studies of IBD as a method for determining body composition [9], [10], [5].

Bioimpedance analysis is a cost-effective and accurate way to measure body composition in both clinical and research environments without causing harm to the body. [8]. Bioimpedance analysis (BIA) is often used in medical settings to assess body composition in a practical way [4], making it helpful for determining Resting Energy Expenditure (REE) since fat-free mass is the primary factor influencing REE. The accuracy of BIA results relies heavily on the equations used to calculate fat-free mass. [7].

This assessment utilizes a small electrical current to measure different body characteristics by examining the resistance it encounters as it passes through the body. The method is based on the idea that muscles, which have high water content, will offer less resistance compared to fat tissues, which have lower water content. [2].

The human body consists of more than thirty measurable components. Direct measurement of body components in vivo is currently not possible; therefore, indirect methods and models have been developed for this purpose. Within the framework of this concept, the World Health Organization (WHO) defines "nutritional status" as a state of the body resulting from a balance of intake, absorption, and use of nutrients depending on individual physiological and pathological status [12].

This treatment, conducted among 139 Korean patients with inflammatory bowel disease (IBD) between November 2018 and November 2019, resulted in the following results. Of the total number of patients, 47 had ulcerative colitis,

and 92 had Crohn's disease. Classification of patients based on the Harvey-Bradshaw index and the partial Mayo index allows us to determine the presence of active or inactive IBD. BIA methods and blood biochemical markers were used to assess nutritional status. Blood protein density, albumin, hemoglobin, cholesterol, triglycerides and C-reactive protein (CRP), as well as erythrocyte sedimentation rate (ESR) were measured. The INBODY 770 was used to measure BMI, body fat percentage, skeletal muscle mass, body moisture, muscle mass, mineral content, and body fat. The study results showed that patients with inactive IBD had an increase in blood nutritional markers such as hemoglobin, albumin and total protein. In addition, active IBD has been associated with limited nutrient control and metabolism due to the inflammatory process, resulting in compromised mineral content, muscle mass, skeletal muscle mass, and BMI in patients with active disease [6].

This cross-sectional study assessed nutritional status in patients with Crohn's disease (CD) using BIA parameters such as phase angle (PhA) and muscle strength (HGS). Adult patients diagnosed with CD were recruited for the study according to the European Crohn's and Colitis Organization (ECCO) guidelines. They were recruited consecutively from July 2016 to March 2018 at the Department of Clinical Medicine and Surgery of the Federico II University Hospital in Naples, Italy. The total number of patients recruited was 140 with a mean age of  $38.8 \pm 13.9$  years and mean body weight of  $64.9 \pm 12$  kg, who were compared with the control group. The study results showed that all nutritional indicators, especially PhA and HGS, were lower in patients with CD compared to controls, and these indicators worsened significantly with increasing disease activity. Patients with active CD had lower body weight and fat mass than patients with inactive CD and controls. PhA was inversely correlated with age ( $r = -0.362$ ;  $p = 0.000$ ) and CDAI ( $r = -0.135$ ;  $p = 0.001$ ), but positively associated with fat-free mass (FFM) ( $r = 0.443$ ;  $p = 0.000$ ) and HGS ( $r = 0.539$ ;  $p = 0.000$ ). Similarly, serum protein levels were lower in patients with active CD compared to patients with inactive CD ( $p < 0.05$ ). Duration of illness and medications taken did not significantly influence nutritional status. Phase angle (PhA) is an effective tool for assessing nutritional status in patients with CD, as confirmed by nutritional biomarker analysis, and its values decrease with increasing disease activity. Therefore, assessment of the nutritional status of CD patients, especially using phase angle obtained by BIA, is recommended in clinical practice for screening and monitoring [4].

The following study was conducted at the Children's Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan. There were 63 children aged 5 to 18 years with CD: 23 children with CD, 40 children with UC. The average age of children with UC was 14 years  $\pm$  6 months, with CD - 3 years  $\pm$  7 months at different stages of the disease. All children were determined the component body composition using the device "Bioimpedance analyzer of metabolic processes and body composition AVS-01 "MEDASS" (Russia). We evaluated key indices reflecting body composition: active cell mass (ACM) (kg), body fat mass (BFM) (kg, %), skeletal muscle mass (SMM) (kg, %),

and phase angle (PA). Component body composition differed in children with CD depending on the disease. Children with CD were more likely to have fat mass deficiency than children with UC ( $p = 0.014$ ), and children with UC were more likely to have excess fat mass ( $p = 0.038$ ). Fat and active cell mass contents were lower in BC compared to ulcerative colitis. Lower fat mass values were determined in both the debut and remission periods of BC. Reduced phase angle was observed more frequently in children with CD during the disease exacerbation ( $p = 0.029$ ). One third of children with CD with normal physical development have abnormalities of body composition component indices according to the results of bioimpedanceometry. Thus, the frequency of nutritional status disorders was observed in 58% of children with ulcerative colitis and 74% of children with Crohn's disease. Malnutrition prevailed in the structure of nutritional disorders. Overweight is diagnosed only in patients with ulcerative colitis. The evidence that anthropometric indicators such as body weight and height of the child and body mass index do not always reflect the nutritional status of the child is the results of the analysis of the component composition of the body in children with UC with normal parameters of physical development. Thus, despite normal physical development according to anthropometry, children with UC have hidden disorders of nutritional status, in particular, excess and deficiency of LM, deficiency of TM and ACM [1].

**Aim:** to conduct a literature review on the topic of nutritional status in patients with IBD using bioimpedance analysis. Analysis of clinical situations on the topic at the Interna clinic in Almaty.

**Materials and methods.** A search was conducted in the Pubmed, Cyberlink, ScienceDirect databases. The included studies were cross-sectional, randomized, and retrospective studies. A total of 13 articles that met the criteria were included. An analysis of clinical cases was carried out at the Interna clinic in Almaty. An observational research method was used.

### Results

At the Interna clinic in Almaty, we selected several patients with IBD who underwent bioimpedance testing. For the purposes of the study, the INBODY770 device was used

#### Clinical Case №1.

Patient A., 51 years old, complained of general weakness, fatigue, sweating, chills, loose stools up to 3 times a day with an admixture of mucus, flatulence, bloating abdomen. The debut of the disease since September 2023, when for the first time against the background of complete health patient developed loose stools and decreased body weight by 12 kg over 6 months. From history life is known that the patient does not have bad habits, inheritance by IBD is not aggravated, of chronic diseases: Arterial hypertension grade 2, high risk of CVC. CHF with preserved EF by Simpson 65%, FC II by NYHA, stage B by ACC/ANA. The height of the patient is 178 cm, weight 67.9 kg. BMI  $21.4 \text{ kg/m}^2$ . In January 2024 he received inpatient treatment. Further investigated. According to laboratory tests: mild anemia, accelerated ESR. According to the video colonoscopy: Erosion of the Bauginia shutter, Crohn's disease, minimal activity is not excluded. Internal

hemorrhoids, exacerbation. Diagnosis: Crohn's disease, terminal ileocolitis, with minimal activity (A3, B1, L3) CDAI 120 points. He was treated with Mesalazine 2 grams 2 times a day. According to the results of bioimpedansometry, despite of normal BMI, there are visible changes in the form of muscle deficiency. Noticeable changes in the form of muscle mass deficit, excessive fat deposition in the internal organs (76.4 cm). Internal organs (76.4 cm<sup>2</sup>). There is also insufficient protein intake - 10.2 kg, deficiency of minerals 3.62 kg, against the background of full nutrition of the patient, which indicates malabsorption syndrome characteristic of the patient's main disease.

Table 1.

**Results of the bioimpedance testing: analysis of the body composition of patient "A".**

Indicators	Results	Normal
Protein	10,2 kg	10,5-12,9
Minerals	3,62 kg	3,63-4,43
Body fat content	16 kg	8,4-16,7
Fat-free mass	51,9 kg	53,3-65,2
Bone mineral mass	3,01 kg	2,99-3,65

The patient's ideal weight according to bioimpedance is 69.7 kg, which indicates underweight.

The patient is recommended regular, long-term treatment. Dynamic monitoring of disease activity. Taking into account the deficit of muscle mass against the background of the main disease and adequate physical activity, it is recommended to increase in the diet protein products.

**Clinical case № 2.**

Patient B., 26 years old, complains of general weakness, decreased visual acuity, decreased appetite, stools up to 4 times a day with blood and mucus, abdominal bloating, weight loss of 9 kg for 4 months. The patient has had diarrheal syndrome for many years. He had not

previously sought medical help. Did not receive treatment. In December 2023 received inpatient treatment due to worsening of the condition. Further examined. According to videocolonoscopy: Endoscopic picture is more consistent with Crohn's disease, ileitis with minimal degree of activity, 5 points on SES-CD. Catarrhal typhlitis, proctitis. Laboratory results: lymphocytosis, ESR accelerated. Diagnosis: Crohn's disease (A2 B1 L3) ileocolitis, typhlitis, proctitis, with minimal activity. Received treatment in the form of Mesalazine 4 g (granules) and Mesalazine 1 g/day (rectal suppositories). From the life history it is known that the patient has no bad habits, heredity on IBD is not burdened, has no chronic diseases. The patient's height is 162 cm, weight 47.6 kg BMI 18.1 kg/m<sup>2</sup>.

According to the results of bioimpedansometry, despite normal BMI, in patient is deficient in muscle mass (6.2 kg). There is also an insufficiency of the consumed protein - 7.2 kg, a mineral deficiency of 2.4 kg, against the background of the patient's full nutrition, which indicates the malabsorption syndrome characteristic of the patient's main disease. The ideal weight of the patient according to bioimpedansometry is 55.1 kg, which indicates a lack of body weight. Given muscle deficiency weight against the background of the underlying disease and adequate physical activity, it is recommended to increase protein products in the diet.

Table 2.

**Results of the bioimpedance testing: analysis of the body composition of patient "B".**

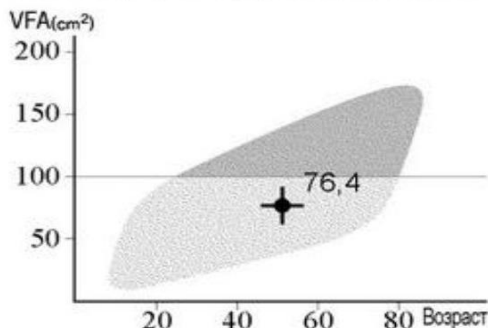
Indicators	Results	Normal
Protein	7,2 kg	7,6-9,2
Minerals	2,43 kg	2,60-3,18
Body fat content	11,4 kg	11,0-17,6
Fat-free mass	36,2 kg	38,2-46,7
Bone mineral mass	2,10 kg	2,14-2,62

**Оценка InBody**

67/100 Балл

\* Это общая оценка отражает состав тканей тела и телосложение. Человек с развитой мускулатурой может набрать более 100 баллов.

**Область жира внутренних органов**



**Контроль Веса**

Идеальный Вес	69,7 kg
Контроль Веса	+ 1,8 kg
Контроль Жира	- 5,5 kg
Контроль Мышц	+ 7,3 kg

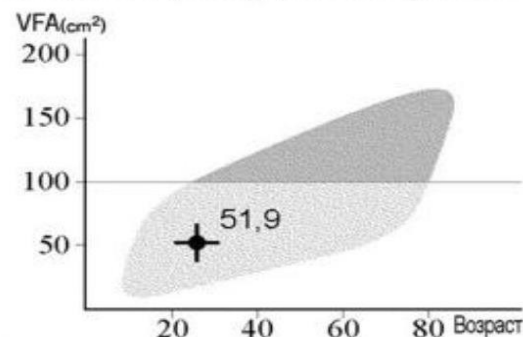
Figure 1. Results of bioimpedance study of patient "A".

**Оценка InBody**

72/100 Балл

\* Это общая оценка отражает состав тканей тела и телосложение. Человек с развитой мускулатурой может набрать более 100 баллов.

**Область жира внутренних органов**



**Контроль Веса**

Идеальный Вес	55,1 kg
Контроль Веса	+ 7,5 kg
Контроль Жира	+ 1,3 kg
Контроль Мышц	+ 6,2 kg

Figure 2. Results of bioimpedance study of patient "B".

**Clinical case №3.**

Patient C., 55 years old, complaining of pain in the right abdomen, weight loss of 8 kg within 2 months. In September 2019, in connection with the appearance of colitic syndrome, he was examined at his residence: conducted an VCS and irrigation. According to videolonoscopy: Moderate activity is not excluded. According to irrigoscopy: Signs of non-specific ulcerative colitis. Large intestine diverticulum. Bauginium flap deficiency. Treatment prescribed: Mesalazine 2 gr/day, Rifaximin 200 mg 3 times a day. He received hospital treatment several times. From the anamnesis of life it is known that the patient against the background of UC has cirrhosis of the liver (METAVIR A2F4, Ludwig4 histologically), CTP B8 MELD-Na11, in the outcome of primary sclerosing cholangitis combined with sero-negative autoimmune hepatitis, with weak biochemical activity (1 AST VGN). Lack of response to immunosuppressive therapy of Prednisolone and Azathioprin (2018-2022), re-induced therapy of Prednisolone (01-04 2023), independently canceled by the patient without recommended combination with Mofetylamycophenolote. Does not have harmful habits, heredity is not aggravated by the IBD. The patient's height is 167 cm, weight 60.5 kg, BMI 21.7 kg/m<sup>2</sup>.



**Figure 3. Results of bioimpedance study of patient "C".**

According to the results of bioimpedanceometry, despite a normal BMI, the patient has a deficit of muscle mass (8 kg), excessive fat deposition on internal organs. There is also insufficiency of protein intake - 8.5 kg, deficiency of minerals 2.3 kg, against the background of full nutrition of the patient, which indicates malabsorption syndrome, characteristic for the main disease. The ideal weight of the patient according to bioimpedanceometry is 61.3 kg, which indicates a deficiency of body weight. Taking into account the deficit of muscle mass against the background of the underlying disease and adequate physical activity, it is recommended to increase protein products in the diet.

Based on the data of the above-mentioned clinical cases, we can draw conclusions, that in all patients with IBD, even with normal BMI, against the background of full-fledged, rational nutrition, adequate physical activity, are noted deficit of muscle mass, undetectable by routine

examinations. Thus, bioimpedanceometry is recommended for all patients with IBD in order to determine the deficit of muscle mass and the deficit of consumed minerals and proteins, due to malabsorption syndrome.

Table 3.

**Results of the bioimpedance testing: analysis of the body composition of patient "C".**

Indicators	Results	Normal
Protein	8,5 kg	9,3-11,3
Minerals	2,93 kg	3,19-3,90
Body fat content	16,4 kg	7,4-14,7
Fat-free mass	44,1 kg	46,9-57,4
Bone mineral mass	2,41 kg	2,63-3,21

**Conclusions.** In conclusion of our work, we would like to emphasize that performing bioimpedanceometry can be more useful as it can be used to assess nutritional status and IBD activity. This method can also complement other traditional assessment methods, including blood tests and questionnaires. The use of bioimpedance analysis is a valuable tool that can complement existing nutritional methods that are initially used to monitor the nutritional status of patients with IBD. nutritional status of patients with IBS. Also, the evaluation of the phase angle obtained with the bioimpedance analysis should be recommended in clinical practice for screening and monitoring of the nutritional status of patients with IBD.

**Conflict of interest.** We declare no conflict of interest.

**Authors' contributions.** All authors made an equal contribution to the development of the concept, execution, processing of results and writing the article. We declare that this material has not previously been published and is not under consideration by other publishers.

**Financing.** Not carried out.

**Литература:**

1. Камалова А.А., Сафина Э.Р., Гайфутдинова А.Р. Компонентный состав тела у детей с воспалительными заболеваниями кишечника. Практическая медицина. 2022. Том 20, №1, С. 67-73.
2. Bryant R.V., Trott M.J., Bartholomeusz F.D., Andrews J.M. Systematic review: body composition in adults with inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther. 2013. 38:213–225. doi: 10.1111/apt.12372.
3. Cederholm T., Bosaeus I., Barazzoni R, et al. Diagnostic criteria for malnutrition - An ESPEN Consensus Statement. Clinical nutrition. 2015 Jun. 34(3):335-40. doi: 10.1016/j.clnu.2015.03.001.
4. Day K., Kwok A., Evans A., Mata F. et al. Comparison of a Bioelectrical Impedance Device against the Reference Method Dual Energy X-Ray Absorptiometry and Anthropometry for the Evaluation of Body Composition in Adults. Journal Nutrients. 2018 Oct; 10(10): 1469. doi: 10.3390/nu10101469.
5. Forbes A., Escher J., Hebuterne X. et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in inflammatory bowel disease. Clinical Nutrition. 2017. Vol. 36. P. 321e347. doi: 10.1016/j.clnu.2016.12.027.
6. Kim S.H., Kim Y.S, Lee H.S., Lee H.M., et al. Evaluation of nutritional status using bioelectrical impedance analysis in patients with inflammatory bowel disease. Journal Intestinal Research. 2022 Jul; 20(3): 321–328. doi: 10.5217/ir.2021.00022

7. Marra M., Cioffi I., Morlino D., Di Vincenzo O., et al. New Predictive Equations for Estimating Resting Energy Expenditure in Adults With Crohn's Disease // JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2020 Aug; 44(6): 1021–1028. doi: 10.1002/jpen.1790

8. Marra M., Sammarco R, De Lorenzo A., Iellamo F., Siervo M., et al. Assessment of Body Composition in Health and Disease Using Bioelectrical Impedance Analysis (BIA) and Dual Energy X-Ray Absorptiometry (DXA): A Critical Overview. Contrast Media Mol Imaging. 2019; 2019: 3548284. doi: 10.1155/2019/3548284.

9. Ryan E., McNicholas D., et al. Sarcopenia and Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. PubmedInflamm Bowel Dis. 2019 Jan 1;25(1):67-73. doi: 10.1093/ibd/izy212.

10. Schneider M.S., Al-Jaouni R., Filippi J., et al. Sarcopenia is prevalent in patients with Crohn's disease in clinical remission. PubmedInflamm Bowel Dis. 2008 Nov;14(11):1562-8. doi: 10.1002/ibd.20504.

11. Sheng N.D., Tassone D., et al. Systematic Review: The Impact and Importance of Body Composition in

Inflammatory Bowel Disease. J Crohns Colitis. 2022 Sep. 16(9): 1475–1492. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjac041

12. Wang Z., Pierson R.N., Heymsfield S.B. The five level model: a new approach to organizing body composition research. American Journal of Clinical Nutrition. 1992. 56(1):19–28. doi: 10.1093/ajcn/56.1.19.

13. Wood J., Ward L., Sparrow M., King S. Utility of bioimpedance methods for the assessment of fat-free mass in adult outpatients with inflammatory bowel disease // Nutrition - The International Journal of Applied and Basic Nutritional Sciences Volume 77, September 2020, 110833. doi: 10.1016/j.nut.2020.110833

#### References: [1]

1. Kamalova A. A., Safina E. R., Gayfutdinova A. R. Komponentnyi sostav organizma detei s vospalitel'nymi zabolevaniyami kischechnika [The component composition of the body in children with inflammatory bowel diseases]. *Prakticheskaya meditsina* [Practical medicine]. 2022. Volume 20. No. 1. pp.67-73 [in Russian]

#### Information about the authors:

**Gainutdin Aisulu Ermekovna** - Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov, Department of Gastroenterology, Almaty, Kazakhstan; Interna Clinic - Institute of Gastroenterology, Hepatology and Metabolism, Almaty, Kazakhstan, +77473387471 aisulu\_gainutdin@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5629-3848>.

**Neresov Alexander Vitalevich** - Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov, Department of Gastroenterology, Almaty, Kazakhstan; Interna Clinic - Institute of Gastroenterology, Hepatology and Metabolism, Almaty, Kazakhstan, +77788190642, alexander.neresov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8601-3966>.

**Raisova Aigul Muratovna** - Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov, Department of Gastroenterology, Almaty, Kazakhstan; Interna Clinic - Institute of Gastroenterology, Hepatology and Metabolism, Almaty, Kazakhstan, +77772175410, Ram-79@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8799-3401>.

**Suleimenova Dinara Sagyndykovna** - Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov, Department of Gastroenterology, Almaty, Kazakhstan, +77017358527, s.dinara.s@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6239-0580>.

**Ashimova Nazugum Adilzhanovna** - Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov, Department of Gastroenterology, Almaty, Kazakhstan; Interna Clinic - Institute of Gastroenterology, Hepatology and Metabolism, Almaty, Kazakhstan, +77475662295, anazugum@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1011-1452>.

**Madenova Saltanat Sabitovna** - Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov, Department of Gastroenterology, Almaty, Kazakhstan; Interna Clinic - Institute of Gastroenterology, Hepatology and Metabolism, Almaty, Kazakhstan, +77017130084, madenova.s@kaznmu.kz, <https://orcid.org/0009-0005-3513-3318>.

**Shamshidinova Maygul Armiyaevna** - Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov, Department of Gastroenterology, Almaty, Kazakhstan; Interna Clinic - Institute of Gastroenterology, Hepatology and Metabolism, Almaty, Kazakhstan, +77014484855, shamshidinova.m@kaznmu.kz, <https://orcid.org/0000-0001-7765-6401>.

**Ismagulova Muldir Alibekovna** - Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov, Department of Gastroenterology, Almaty, Kazakhstan; Interna Clinic - Institute of Gastroenterology, Hepatology and Metabolism, Almaty, Kazakhstan, +77083556700, muldir\_alibekovna@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0004-4289>

**Mustapayeva Aigerim Abdymazhitovna** - Kazakh Medical University named after S.D. Asfendiyarov, Department of Visual Diagnostics; Interna Clinic - Institute of Gastroenterology, Hepatology and Metabolism, Almaty, Kazakhstan, +77758555761, mustapayeva\_aigerim@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9738-5995>.

**Seitman Bekzat Adilkhankyzy** - Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov, Department of Gastroenterology, Almaty, Kazakhstan, +7477455902, bekatseytman@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0003-3841-7362>.

**Rakhmataliyeva Mukhaiya Nuralievna** - Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov, Department of Gastroenterology, Almaty, Kazakhstan, +7477015806, rahmataliyeva99@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0009-1298-2842>.

**Kakimova Madina Talgatovna** - Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov, Department of Gastroenterology, Almaty, Kazakhstan, +77776668198, mkakimova55@gmail.ru, <https://orcid.org/0009-0001-3024-3041>.

**Aznabakieva Malika Malikkyzy** - Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov, Department of Gastroenterology, Almaty, Kazakhstan, +77076477131, Abazika\_99@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0009-2346-5103>.

**Yessimova Assel Abilkhanovna** - Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov, Department of Gastroenterology, Almaty, Kazakhstan, +77788273617, Yessimova20.05@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0005-4367-5547>.

#### Corresponding author:

**Gainutdin Aisulu E.** - Assistant at the Department of Gastroenterology of NJSC "Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov", Interna Clinic - Institute of Gastroenterology, Hepatology and Metabolism, ORCID: 0000-0002-5629-3848. Almaty, Kazakhstan

**Postal address:** Kazakhstan, 050000, Almaty, Bogenbai batyr st. 248.

**E-mail:** aisulu\_gainutdin@mail.ru

**Phone number:** 8 (747) 338-74-71

Получена: 05 Марта 2024 / Принята: 02 Июня 2024 / Опубликовано online: 30 Июня 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.3.026

УДК 616.153.455-008.61(053.31)

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ: НЕКЕТОТИЧЕСКАЯ ГИПЕРГЛИЦИНЕМИЯ У НОВОРОЖДЕННОГО

Нұрсұлтан Ә. Құрбанбеков<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8959-587X>

Назым Ж. Кусманова<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0009-0009-0308-4880>

Жұлдыз М. Сембиева<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0009-0586-0361>

Гульшат Н. Алимханова<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7304-9102>

Мадияр Б. Сулейменов<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0006-0937-5126>

<sup>1</sup> АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии», г. Алматы, Республика Казахстан

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

Некетотическая гиперглицинемия – это редкое наследственное метаболическое заболевание, характеризующееся повышенным уровнем глицина в крови. Глицин является аминокислотой, участвующей во многих биологических процессах, и его неконтролируемое увеличение может вызвать серьезные проблемы для организма. Нами представлен уникальный клинический случай некетотической гиперглицинемии у новорожденного, возрастом всего 25 дней, в «Научном центре педиатрии и детской хирургии» города Алматы. Рассматривается сложность диагностики и лечения данного редкого наследственного заболевания, в связи с не купирующимися судорогами. Ранняя диагностика и лечение могут улучшить прогноз для пациентов с некетотической гиперглицинемией.

**Ключевые слова:** некетотическая гиперглицинемия, глициновая энцефалопатия, метаболическое нарушение, генетическое заболевание.

### Abstract

## CLINICAL CASE: NON-KETOTIC HYPERGLYCINEMIA IN A NEWBORN

Nursultan A. Kurbanbekov<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8959-587X>

Nazym Zh. Kusmanova<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0009-0009-0308-4880>

Zhuldyz M. Sembieva<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0009-0586-0361>

Gulshat N. Alimkhanova<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7304-9102>

Madiyar B. Suleimenov<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0006-0937-5126>

<sup>1</sup> JSC “Scientific Center of Pediatrics and Pediatric Surgery”, Almaty, Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup> Kazakh national medical university named after S.D. Asfendiyarov, Almaty, Republic of Kazakhstan.

Nonketotic hyperglycinemia is a rare hereditary metabolic disease characterized by elevated blood glycine levels. Glycine is an amino acid involved in many biological processes, and its uncontrolled increase can cause serious problems for the body. We have presented a unique clinical case of nonketotic hyperglycinemia in an infant, only 25 days old, at the Scientific Center of Pediatrics and Pediatric Surgery in Almaty. The complexity of diagnosis and treatment of this rare hereditary disease due to intractable seizures is considered. Early diagnosis and treatment may improve the prognosis for patients with nonketotic hyperglycinemia.

**Keywords:** nonketotic hyperglycinemia, glycine encephalopathy, metabolic disorder, genetic disease.

### Түйіндеме

## КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙ: НЕКЕТОТИКАЛЫҚ ГИПЕРГЛИЦИНЕМИЯ ЖАҢА ТУҒАН НӘРЕСТЕДЕ

Нұрсұлтан Ә. Құрбанбеков<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8959-587X>

Назым Ж. Кусманова<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0009-0009-0308-4880>

Жұлдыз М. Сембиева<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0009-0586-0361>

Гульшат Н. Алимханова<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7304-9102>

Мадияр Б. Сүлейменов<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0006-0937-5126>

<sup>1</sup> Педиатрия және балалар хирургиясы ғылыми орталығы, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

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

Некетотикалық гиперглицинемия – қандағы глицин деңгейінің жоғарылауымен сипатталатын сирек кездесетін тұқым қуалайтын метаболикалық ауру. Глицин - көптеген биологиялық процестерге қатысатын амин қышқылы және оның бақыланбай көбеюі дене үшін күрделі проблемаларды тудыруы мүмкін.

Біз Алматы қаласындағы Педиатрия және балалар хирургиясы ғылыми орталығында 25 күн болған нәрестедегі некетотикалық гиперглицинемияның бірегей клиникалық жағдайын ұсындық. Бұл сирек кездесетін тұқым қуалайтын аурудың емделмейтін ұстамаларға байланысты диагностикасы мен емдеуінің күрделілігі қарастырылады.

Ерте диагностикалау және емдеу некетотикалық гиперглицинемиямен ауыратын науқастардың болжамын жақсартуы мүмкін.

**Түйінді сөздер.** некетотикалық гиперглицинемия, глицин энцефалопатиясы, метаболикалық бұзылулар, генетикалық ауру.

#### Для цитирования / For citation / Дәйексөз үшін:

Құрбанбеков Н.Ә., Кусманова Н.Ж., Сембиева Ж.М., Алимханова Г.Н., Сүлейменов М.Б. Клинический случай: некетотическая гиперглицинемия у новорожденного // Наука и Здравоохранение. 2024. Т.26. (3). С. 222-228. doi 10.34689/SH.2024.26.3.026

Kurbanbekov N.A., Kusmanova N.Zh., Sembieva Z.M., Alimkhanova G.N., Suleimenov M.B. Clinical case: non-ketotic hyperglycinemia in a newborn // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2024, Vol.26. (3), pp. 222-228. doi 10.34689/SH.2024.26.3.026

Құрбанбеков Н.Ә., Кусманова Н.Ж., Сембиева Ж.М., Алимханова Г.Н., Сүлейменов М.Б. Клиникалық жағдай: некетотикалық гиперглицинемия жаңа туған нәрестеде // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2024. Т.26. (3). Б. 222-228. doi 10.34689/SH.2024.26.3.026

#### Актуальность

Некетотическая гиперглицинемия (НКГ), также известная как глициновая энцефалопатия, представляет собой редкое генетическое заболевание, которое вызывается мутациями в генах и нарушает метаболизм глицина. В результате этого глицин накапливается в органах, тканях и жидкостях организма, что приводит к серьезным нарушениям функций центральной нервной системы и задержке развития [5, 6, 7, 10]. В 2018 году в журнале 'Психическое здоровье' Поздеев В.К. подробно описал механизм действия глицина и его влияние на развитие некетотической гиперглицинемии. Глицин - незаменимая аминокислота в организме человека. Система расщепления глицина включает в себя четыре основных компонента: Р-белок, который является пиридоксальфосфат-зависимой глициндекарбоксилазой; Н-белок, содержащий липоевую кислоту; Т-белок, который функционирует в присутствии тетрагидрофолата; и L-белок, известный как липоамиддегидрогеназа [5, 13]. Впервые заметили, что дефекты в этой системе расщепления глицина могут вызывать некетотическую гиперглицинемию; у 84% пациентов был обнаружен дефект Р-белка, а у 15% - Т-белка [5, 13]. Эти белки участвуют в расщеплении глицина в центральной нервной системе, печени и почках [5, 13, 7]. При некетотической гиперглицинемии происходит существенное снижение активности системы, ответственной за расщепление глицина, что приводит к нарушению метаболизма и утилизации этой аминокислоты [7, 10]. Аккумуляция глицина в организме вызывает ингибирующий эффект на структуры спинного мозга и ствола головного мозга. Это приводит к одновременному возбуждению церебральных нейронов и повреждению центральной нервной системы, что проявляется клинически в виде соответствующих проявлений болезни [1, 7, 10-12, 16]. Некетотическая гиперглицинемия — редкое заболевание, частота

встречаемости которого в мире составляет 1 на 76 000 [10]. НКГ подразделяется на тяжелую (трудноизлечимая эпилепсия) и легкую (поддающаяся лечению эпилепсия или отсутствие эпилепсии). У большинства детей НКГ начинается в неонатальном периоде; у 85% детей протекает в тяжелой форме, а у 15% - в легкой [12, 16]. Классическая неонатальная форма некетотической гиперглицинемии проявляется сразу после рождения, с появлением симптомов, таких как летаргия, мышечная слабость и миоклонические припадки [4]. Часто наблюдаются эпизоды апноэ и неуправляемой икоты, а также серьезное отставание в психомоторном развитии, спастический тетрапарез и судороги [4, 5]. Противосудорожная терапия может оказаться неэффективной, поскольку эпилепсия быстро становится устойчивой к лечению, требует комбинации препаратов, однако полной клинической ремиссии добиться не удается [8]. Специфического лечения заболевания не разработано [8]. НКГ ассоциируется с неблагоприятным исходом и смертностью до 50% в течение 1-й недели жизни [14]. Современные подходы к лечению включают следующие стратегии:

1. Уменьшение уровня глицина в крови, что достигается с помощью приема бензоата натрия и специальной диеты, ограничивающей потребление глицина [16].

2. Применение антагонистов рецепторов N-метил-D-аспартата, таких как декстрометорфан, кетамин и ингибиторы глициновых рецепторов, направленное на модуляцию нейротрансмиссии [16].

3. Симптоматическое лечение для облегчения проявлений заболевания и улучшения качества жизни пациентов.

Эти методы помогают эффективно контролировать симптомы и улучшать общее состояние здоровья.

**Цель исследования** - изучить клинические особенности, диагностические трудности и



эффективность терапевтических стратегий в случаях неклеточной гиперглициемии у новорожденных на примере уникального клинического случая в Казахстане.

#### Материалы и методы исследования

Исследование было проведено с использованием комплекса лабораторных и инструментальных методов. Оно включало анализ клинических данных и тщательное изучение медицинской истории новорожденного, который проходил лечение в отделении интенсивной терапии. В ходе лабораторных тестов проводился общий и биохимический анализы крови, а также серологические исследования. Среди применяемых инструментальных методов были: рентген грудной клетки в двух проекциях, нейросонография, электрокардиография, магнитно-резонансная томография головного мозга (МРТ), электроэнцефалография (ЭЭГ), ультразвуковое обследование брюшной полости и малого таза, а также тандемная масс-спектрометрия (ТМС). Обследование пациента осуществлялось командой медицинских специалистов, включая реаниматологов-анестезиологов, нейрохирурга и невропатолога, и сопровождалось проведением врачебного консилиума.

#### Описание клинического случая.

Ребенок С., 25 дней жизни, был госпитализирован в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных с жалобами на слабость, плохое сосание через рожок, закатывание взгляда вверх, так же плавающий взгляд, и беспокойство, тонико-клонические судороги. Из анамнеза заболевания известно, что ребенок при рождении имел среднюю степень тяжести синдрома угнетения. В течение первых дней после рождения ребенок находился в палате совместного пребывания с матерью на грудном вскармливании. Однако, на 12-й день жизни отмечена внезапная вялость, сниженные реакции на раздражители, и гипогликемия с уровнем сахара крови 2,9 ммоль/л. Для коррекции гипогликемии ребенок был переведен в ПИТ палату, где продолжает проявлять угнетенное поведение. На фоне проводимой противосудорожной терапии возникают повторные однократные судороги с респираторными нарушениями, такими как пенное отделяемое из ротовой полости и втяжения нижней трети грудной клетки. В анамнезе жизни выявлено, что предыдущие беременности матери также сопровождалась осложнениями: в 2021 году оперативные роды в сроке 40 недель, слабость родовой деятельности, вес ребенка - 3500г, умер на 15 сутки (на 3 сутки - кома, разрыв надпочечника, внутрижелудочковое кровоизлияние), на 3 сутки вакуум-аспирация полости матки (ВПМ), по поводу гематометры, гемотрансфузия по поводу тяжелой анемии (Hb 43 г/л), в 2022 году в апреле и июле два самопроизвольных аборта без видимых осложнений. Течение текущей беременности матери также было на "Д" учете с 12 недель. Допплерометрия плода не выявила нарушений, а анализы на инфекции, включая ВИЧ, гепатит В и С, были отрицательными. Анамнез родов матери включает оперативные роды в сроке 39 недель, кесарево сечение, синдром потери плода, хронический пиелонефрит в ремиссии, умеренную анемию и гемостатические швы по О-Лири с обеих

сторон, метропластика. Результаты лабораторных и инструментальных исследований. В общем анализе крови: лейкоцитоз. По результатам серологической диагностики крови, проведенной 16.08.2023 года, выявлены положительные показатели по антителам к цитомегаловирусу (ЦМВ IgG) и отсутствие активных инфекций (ЦМВ IgM отрицательный). Также отмечено повышение avidности антител к ЦМВ IgG до 98%. В отношении краснухи обнаружено отрицательное значение IgM и положительное IgG. Герпес-вирус (HSV) также показал отсутствие активных инфекций (HSV IgM отрицательный), при этом IgG положительный: anti-HSV(1 и 2 типов) IgG-положительный; anti-HHV6 типа IgG – положительный; anti-HHV8 типа IgG – отрицательный. КОС 12.08.2023 г.(капиллярная)- субкомпенсированный метаболический ацидоз, гипергликемия, гипокальциемия. ТМС от 03.09.2023 глицин 1470 мкмоль/л, норма у новорожденных и детей до 600 мкмоль/л. Электрокардиографическое исследование, проведенное 04.09.2023 года, показало наличие синусового ритма и тахикардии, а также выявило смещение электрической оси сердца вправо, было зафиксировано увеличение активности миокарда правого желудочка, аномалии в процессе реполяризации сердечной мышцы и частичная блокада правой ветви пучка Гиса. Аминокислоты в крови от 14.09.2023. Глицин 902,9 мкмоль/л, норма до 426,0 мкмоль/л. Аммоний от 05.09.2023 - 97 Ед/л; аммоний от 13.09.2023 - 80 Ед/л. Магниторезонансная томография головного мозга 14.09.2023 года: Врожденный порок развития (ВПР) центральной нервной системы (ЦНС), гипоплазия мозолистого тела, правосторонний гайморит и диффузные изменения перивентрикулярного субкортикального белого вещества, возможно, постишемического характера (рисунок 1).

Результаты нейросонографии, проведенной 05.09.2023 и 22.09.2023 годов, свидетельствуют о наличии гипоплазии и частичной агенезии мозолистого тела, а также выраженных постишемических изменениях в субкортикальных зонах головного мозга. Обнаружены дилатация затылочных рогов боковых желудочков, мелкие кисты слева, снижение тонуса передней мозговой артерии (ПМА) и базилярной артерии (БА). ЭЭГ от 14.08.2023 Патологический тип ЭЭГ. Симметричный паттерн вспышка-угнетение с межвспышечными интервалами 7-12 секунд, по характеристикам продолжительности межвспышечных интервалов не соответствует возрастной норме. В составе вспышек фиксируются кортикальные остромозговые вырывы (КОМВ) по типу encoches frontale, однако частота их встречаемости высокая, преобладают по правым лобновисочным отведениям, периодически достигают высокой амплитуды, что позволяет рассматривать их как эпилептиформные элементы. Фаза бодрствования не зарегистрирована. Ультразвуковое исследование брюшной полости и малого таза 22.09.2023 года выявило наличие небольшого выпота. Рентгенография обзорная органов грудной клетки 25.09.2023 года не выявила очаговых теней легких, но отметила наличие метеоризма.

В ходе консультаций различных специалистов, проведенных с 15.08.2023 по 06.09.2023 год, были

вынесены следующие заключения, генетик подозревает на наследственные болезни обмена. Нейрохирург (17.08.2023 17:00) констатирует гипоксически-ишемическую энцефалопатию тяжелой степени, внутрижелудочковое кровоизлияние и неонатальную эпилепсию. 15.08.2023 года проведен консилиум врачей с заключением о синдроме Отахара, неонатальной эпилепсии, гипоксически-ишемической энцефалопатии, судорожном синдроме, гипогликемии неонатальной, ДВС-синдроме и гипокоагуляции. Невропатолог (25.08.2023 20:19) ставит диагноз 91.02 ишемия мозга значительная по тяжести, P91.4 церебральная ишемия мозга у новорожденного, P52.0 ВЧК нетравматического генеза ВЖК в стадии редукции. Неонатальные судороги. Повторная консультация с невропатологом (06.09.2023 16:30). Заключение: Эпилептическая энцефалопатия (вероятно генетическая). Некетотическая гиперглицинемия? (Особые эпилептические синдромы (G40.5)). Диагноз на 20-е сутки - G93.8 (Другие уточненные поражения головного мозга). Сопутствующие заболевания включают нарушения обмена аминокислот (E72.9), судороги новорожденного (P90), особые эпилептические синдромы (G40.5), эпилептическая энцефалопатия (генетическая). Некетотическая гиперглицинемия?

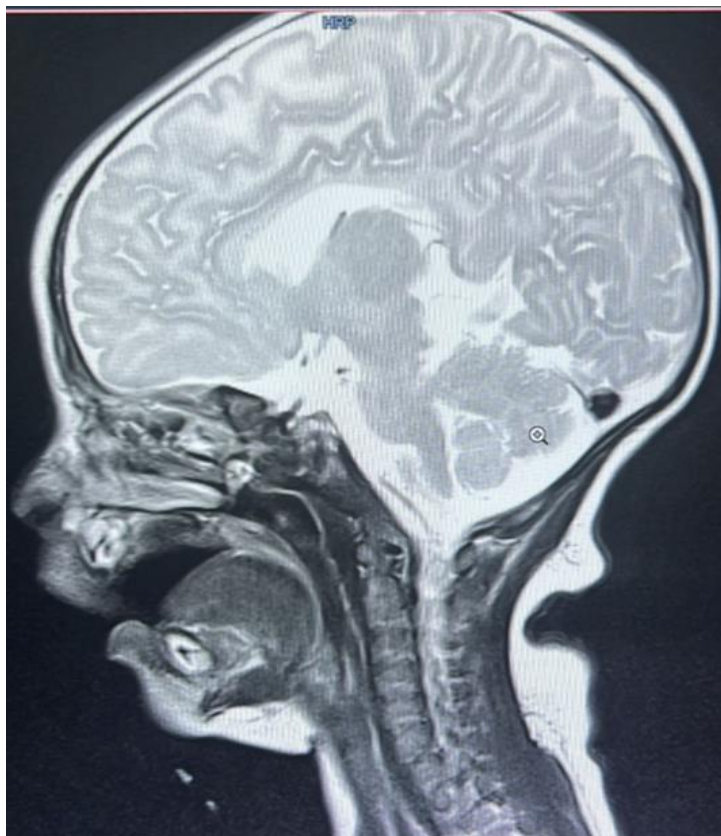
Окончательный диагноз «Некетотическая гиперглицинемия (E72.5)» был подтвержден 26.09.2023 г. по результатам анализа тандемной масс-спектрометрии (ТМС), уровень глицина – 902,9 мкмоль/л. Состояние ребенка тяжелое за счет основной патологии связанной с метаболическими нарушениями (нарушение обмена глицина и его избыточного накопления), эпилептической энцефалопатии с тяжелыми серийными приступами, судорожного синдрома, синдром церебральной вазомоторной обструкции (ССВО), гипоксически-ишемического поражения головного мозга, в динамике без изменений.

**Лечение.** В реанимационном отделении проводилось комплексное лечение младенца, включая энтеральное зондовое кормление: безлактозная адаптированная молочная смесь НАН по 110 мл каждые 3 часа с декомпрессией 30 минут, витаминотерапия, метаболическая терапия с использованием натрия гидрокарбоната 180 мг/кг/сут путем титрования, уход, лечебно-охранительный режим, мониторинг витальных функций, оксигенотерапию и коррекцию КЩС.

Противогрибковая терапия и низкобелковая смесь НАН также включены в план лечения.

В рамках лечения применялись различные методы терапии, включая противосудорожные, антибактериальные и гормональные препараты, а также метаболическое лечение.

Противосудорожная терапия включала фенобарбитал, кетамин, магния сульфат, сибазон, и тиопентал,



**Рисунок 1. Магниторезонансная томография головного мозга: Врожденный порок развития центральной нервной системы, гипоплазия мозолистого тела, правосторонний гайморит и диффузные изменения перивентрикулярного субкортикального белого вещества.**

(Figure 1. Brain MRI: Congenital malformation of the central nervous system, corpus callosum hypoplasia, right-sided sinusitis, and diffuse changes in the periventricular subcortical white matter).

все они вводились внутривенно с использованием 0,9% изотонического раствора натрия хлорида.

Антибактериальное лечение состояло из амоксициллина, амикацина, ревогента и меркамина, также вводимых внутривенно с тем же изотоническим раствором. Для гормонотерапии использовался дексаметазон, вводимый микроструйно.

Метаболическое лечение проводилось через внутривенные инфузии 3% раствора натрия бикарбоната в течение двух дней. Дозировка этого раствора колебалась от 200 до 500 мг на килограмм массы тела в день в зависимости от концентрации глицина в крови, и могла быть увеличена до 550-700 мг/кг в сутки при высоких уровнях глицина. В некоторых случаях, при необходимости, выбирали минимальную дозу в пределах 200-300 мг/кг в сутки.

Симптоматическое лечение включало применение метакартинина и 10%-ной глюкозы, вводимых внутривенно в сочетании с 25%-ным раствором сульфата магния. Дополнительно назначалась витаминотерапия с использованием препарата Витроп в дозе 2800 МЕ/мл, принимаемого внутрь. Инфузионная терапия проводилась согласно ФП №4. В связи с улучшением состояния пациента, он был переведен в профильное отделение для дальнейшего лечения и

наблюдения. Перевод согласовали с администрацией АО НЦПИДХ.

#### Обсуждение

Глицин действует как возбуждающий, так и тормозящий нейромедиатор. Большое количество глицина, накопленного в головном мозге, оказывает возбуждающее действие на комплекс рецепторных каналов NMDA, расположенных в гиппокампе, коре головного мозга, обонятельной луковице и мозжечке [15]. Чрезмерная стимуляция этих рецепторов может вызвать трудноизлечимые судороги и повреждение головного мозга [15]. Стимуляция глицинергических рецепторов, расположенных в спинном мозге и стволе головного мозга, оказывает ингибирующее действие, вызывая центральное апноэ, икоту и диффузную гипотонию, наблюдаемые на ранних стадиях заболевания [15]. Лассон и Бейц продемонстрировали, что введение глицина усиливало NMDA-индуцированные судороги у мышей, у которых классический рецептор глицина был заблокирован стрихнином; это указывает на то, что глицин является вредным усилителем NMDA-реакции даже *in vivo* [16]. Более того, было показано, что развивающийся мозг обладает повышенной восприимчивостью к NMDA-опосредованным повреждениям головного мозга, и высокий уровень глицина может быть особенно разрушительным для центральной нервной системы новорожденного [16]. Глициновая энцефалопатия — это состояние, которое можно разделить на две основные формы: неонатальную, которая проявляется сразу после рождения, и инфантильную, которая развивается у детей до двух лет. Каждая из этих форм имеет свои подтипы [3]. Например, неонатальная форма может быть тяжелой или аттенуированной, в то время как инфантильная форма также может быть тяжелой, аттенуированной или даже атипичной, что является редким случаем [3]. Также была описана более редкая транзиторная форма, при которой у новорожденных с повышенным содержанием глицина в плазме крови и в спинномозговой жидкости, биохимически и клинически неотличимая от классической формы, уровень глицина нормализуется без фармакологического вмешательства, а иногда и без неврологических осложнений [9]. Новорожденные с тяжелой формой неонатального заболевания проходят через тяжелый путь, начиная с первых часов жизни [3]. Они сталкиваются с моментальным ухудшением состояния: начиная с летаргии и гипотонии, быстро переходят к миоклоническим судорогам, которые могут вызвать приступы апноэ и, часто, привести к смерти из-за остановки дыхания и сердца, если не обеспечить поддержку жизненно важных функций [3]. У выживших детей часто наблюдается серьезное отставание в психомоторном развитии и непроизвольные судороги [3]. Аномалии в структуре мозолистого тела и соответствующие клинические симптомы являются типичными и часто встречающимися признаками при тяжелой форме глициновой энцефалопатии [2]. В нескольких исследованиях сообщалось, что наличие тяжелых пороков развития головного мозга, таких как гипоплазия мозолистого тела, всегда свидетельствует о неблагоприятном исходе [15]. Учитывая возраст

пациента, все клинические проявления, можно утверждать, что у ребенка неонатальная (классическая) тяжелая форма некототической гиперглицинемии. У пациентов с классической формой некототической гиперглицинемии часто наблюдаются случаи трудно контролируемой эпилепсии, другим словом, фармакорезистентная форма эпилепсии, требующая применения трех или даже четырех антиэпилептических препаратов для достижения эффективного контроля над приступами [2]. В связи с широким спектром проявлений эпилептических припадков у новорожденных с этим заболеванием, лечение фенобарбиталом и леветирацетамом показывает заметные положительные результаты, помогая уменьшить частоту и интенсивность приступов [2]. При лечении нашего пациента фенобарбиталом судороги купировались, но полного купирования не наблюдалось [2, 3]. На данный момент эффективного метода лечения тяжелой формы глициновой энцефалопатии не существует [3]. Терапевтические усилия сосредоточены на уменьшении уровня глицина в крови, таким образом, один из подходов заключается в использовании бензоата натрия для блокирования глицинергических рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDA), что помогает снизить концентрацию глицина и облегчить симптомы заболевания [3, 6, 10]. Эффективная противосудорожная терапия играет ключевую роль в улучшении жизни больных глициновой энцефалопатией. Применение кетогенной диеты может привести к снижению уровня глицина в организме [3]. Этот фактор важно учитывать при назначении дозы бензоата натрия, чтобы адаптировать лечение к измененному состоянию глицинового баланса. Кроме того, исследования в области генной терапии также показывают обнадеживающие результаты [12]. В 2023 году была разработана векторная терапия на основе AAV9, направленная на восстановление функции глициновой декарбоксилазы в модели мышей, страдающих от НКГ [12]. Эта терапия привела к значительному снижению уровня глицина в плазме и тканях головного мозга, что подтверждает потенциал генной терапии как метода лечения НКГ [12].

**Заключение.** В заключении, некототическая гиперглицинемия является редким генетическим заболеванием, которое характеризуется нарушением обмена глицина и его накоплением в органах и тканях организма. Это приводит к серьезным нарушениям функций центральной нервной системы и задержке развития [2]. При некототической гиперглицинемии активность расщепления глицина снижается в печени и тканях головного мозга [2], а при кетотической гиперглицинемии изменяется только активность в тканях печени [6, 13 10]. Таким образом, при диагностике некототической гиперглицинемии необходимо подтвердить отсутствие кетоацидоза и нормальное содержание органических кислот в моче [13]. Лечение направлено на снижение уровня глицина в крови, использование препаратов, которые блокируют рецепторы N-метил-D-аспартата, и симптоматическую терапию [7]. Существует вероятность того, что раннее лечение антагонистом NMDA-рецепторов может предотвратить повреждение головного мозга при

некетотической гиперглицинемии [17]. Важно отметить, что специфического лечения для этого заболевания не существует, и современные методы направлены на контроль симптомов. Необходимость дальнейших исследований и разработки эффективных методов лечения остается актуальной, учитывая сложности в управлении этим редким и серьезным состоянием.

**Конфликт интересов:** Авторы подтверждают, что конфликт интересов отсутствует.

**Информация о финансировании:** Исследование не получало финансирования от внешних источников.

**Сведения о публикации:** Этот текст не был ранее опубликован и в настоящий момент не рассматривается другими издательствами.

### Литература

1. Аслам С., Стрискланд Т., Моллой Э.Д. Неонатальная энцефалопатия: необходимость понимания ее полиэтиологичности для оптимизации ведения // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2020. 8 (1): 87-94.
2. Габитова Н.Х., Черезова И.Н., Валеева Н.Р. Редкое метаболическое заболевание – некетотическая глициновая энцефалопатия у новорожденного ребенка. Русский Медицинский Журнал. 2023. 3:45-48.
3. Гончарь М.А., Логвинова О.Л., Пушкарь Е.М., Помазуновская Е.П., Ивахненко Д.А. Глициновая энцефалопатия у новорожденных и детей раннего возраста: мировые стандарты менеджмента и собственное клиническое наблюдение. Здоровье ребенка. 2018. 13(6):595-601.
4. Жукова Д.И., Соколова А.В., Крылова Л.В. Клинический случай генетически подтвержденной некетотической гиперглицинемии. VI Международная (76 Всероссийская) научно-практическая конференция «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения». 2021. – Т.2. – С. 317-320.
5. Поздеев В.К. Пиридоксин – зависимая и пиридоксаль-5'-фосфат-зависимая эпилепсия. Сообщение II. Гетерогенность этиологии и патогенеза, клинические проявления, диагноз, терапевтические схемы, таурин-зависимая и ГАМК-зависимая эпилепсия. Психическое здоровье 2018, Т.16, 41-74.
6. Студеникин В.М., Шамансуров Ш.М. Неонатальная неврология: коллективная монография. Москва: Медфорум. 2014. 480 с.
7. Студеникин В.М. Представления о некетотической гиперглицинемии в XXI веке. Издательство "Открытые системы". 2022. 25(9):44-48.
8. Belcastro V., Barbarini M., Barca S., Mauro I. A novel AMT gene mutation in a newborn with nonketotic hyperglycinemia and early myoclonic encephalopathy. Eur J Paediatr Neurol. 2016 Jan. 20(1): 192-5.
9. Hoover-Fong J.E., Shah S., Van Hove J., Applegarth D., Toone J., Hamosh A. Natural history of nonketotic hyperglycinemia in 65 patients. Neurology Journals, Volume 63 | Number 10, November 23, 2004. Pages: 1847-1853
10. Kliegman R.M., Geme J.W., Blum N.J., Shah S.S., Tasker R.C., Wilson K.M., Behrman R.E. Metabolic Disorders. Nelson textbook of pediatrics. Philadelphia. Elsevier, two volume-set, eds. 21st ed, 2020. 4264.
11. Krawiec C., Anastasopoulou C. Nonketotic hyperglycinemia. 2002. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. PMID: 32310600.
12. Leung Kit-Yi., Santos Chloe C.P. de Castro Sandra, Gold Diaz Diana, Copp A., N. Waddington Simon, Greene N. (2023). AAV-mediated gene therapy in a GLDC-deficient mouse model of Non-Ketotic Hyperglycinemia. PubMed. May 15. 2024;142(3):108496.
13. Lu F.L., Wang P.-J., Hwu W.-L., Tsou Yau K.-I., Wang T.-R. Neonatal type of nonketotic hyperglycinemia. Pediatr Neurol. 1999. 20:295-300.
14. Mehtab I., Manish P., Santosh R. Mordekar. Nonketotic hyperglycinemia case series. Journal of Pediatric Neurosciences 10(4):p 355-358, Oct–Dec 2015.
15. Rajesh P. Poothrikovil, Khalid Al Thihli, Amna Al Futaisi, Fathiya Al Murshidi: Nonketotic Hyperglycinemia: Two Case Reports and Review, The Neurodiagnostic Journal, 2019, pages 142-151, 21. Aug 2019
16. Van Hove Johan L.K., Coughlin Curtis, Swanson Michael, Hennermann B. Julia. Nonketotic Hyperglycinemia, PubMed, Book from University of Washington, Seattle (WA), 23 May 2019
17. Tada K., Kureb S., Takayanagib M., Kumea A. and Narisawab K. Non-ketotic hyperglycinemia: a life-threatening disorder in the neonate. Early Human Development. Volume 29, Issues 1–3, June–July 1992, Pages 75-81.

### References: [1-7]

1. Aslam S., Striskland T., Molloy E.D. Neonatal'naya entsefalopatiya: neobkhdimos' ponimaniya ee poliologichnosti dlya optimizatsii vedeniya [Neonatal encephalopathy: the need to understand its polyetiology to optimize management]. Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie. [Neonatology: news, opinions, education]. 2020. 8 (1): 87-94.
2. Gabitova N.H., Cherezova I.N., Valeeva N.R. Rare metabolic disorder - non-ketotic glycine encephalopathy in a newborn child. Russian Medical Journal. *Russkii Meditsinskiy Zhurnal* [Russian Medical Journal]. 2023. 3:45-48.
3. Gonchar M.A., Logvinova O.L., Pushkar E.M., Pomazunovskaya E.P., Ivakhnenko D.A. Glycine encephalopathy in newborns and young children: global standards of management and own clinical observation. Child's Health. 2018. 13(6):595-601.
4. Zhukova D.I., Sokolova A.V., Krylova L.V. Clinical case of genetically confirmed non-ketotic hyperglycinemia. VI International (76th All-Russian) scientific and practical conference 'Current Issues in Modern Medical Science and Healthcare'. 2021. – Т.2. – С. 317-320.
5. Pozdееv V.K. Pyridoxine-dependent and pyridoxal-5'-phosphate-dependent epilepsy. Part II. Etiological and pathogenetic heterogeneity, clinical manifestations, diagnosis, therapeutic schemes, taurine-dependent and GABA-dependent epilepsy. *Psikhicheskoe zdorov'e*. Mental Health. 2018, T.16, 41-74.
6. Studenikin V.M., Shamansurov S.M. Neonatal neurology: collective monograph. Moscow: Medforum. 2014. 480 p.
7. Studenikin V.M. Concepts of non-ketotic hyperglycinemia in the 21st century. Publisher 'Open Systems'. 2022. 25(9):44-48

**Информация об авторах**

**1. Нурсултан Курбанбеков** – заведующий отделением анестезиологии и интенсивной терапии у новорожденных детей Научного центра педиатрии и детской хирургии, Алматы, Республика Казахстан; ORCID 0000-0001-8959-587X; Почтовый индекс: Проспект Аль-Фараби Авенью, 146, Алматы, 050060, Республика Казахстан; e-mail: Nurik-2041@mail.ru; Телефон: 8 701 623 51 57

**2. Кусманова Назым**, интерн 7-го курса факультета Педиатрии, Казахский Национальный Медицинский университет, г. Алматы, Республика Казахстан; ORCID 0009-0009-0308-4880; Почтовый индекс: ул.Абая Момышулы, Жетысу-3, 050063, Алматы, Республика Казахстан; e-mail: naz.12@mail.ru; Тел: 8 708 274 65 53

**3. Жулдыз Сембиева**, анестезиолог, АО “Научный центр педиатрии и детской хирургии”, г. Алматы, Республика Казахстан; ORCID 0009-0009-0586-0361; Почтовый индекс: ул.Манько, дом 11, Алматы, Республика Казахстан, 041608; e-mail: Juldyz\_sjm@mail.ru; Тел: 87073501506

**4. Гульшат Алимханова** – заведующая отделением анестезиологии и интенсивной терапии Научного центра педиатрии и детской хирургии, Алматы, Республика Казахстан; ORCID 0000-0001-7304-9102; Почтовый индекс: Проспект Аль-Фараби Авенью, 146, Алматы, 050060, Республика Казахстан; e-mail: a.gulya83@mail.ru; Телефон: 8 701 795 75 79

**5. Мадияр Сулейменов** – врач анестезиолог-реаниматолог у новорожденных детей Научного центра педиатрии и детской хирургии, Алматы, Республика Казахстан; ORCID 0009-0006-0937-5126; Почтовый индекс: Проспект Аль-Фараби Авенью, 146, Алматы, 050060, Республика Казахстан; e-mail: madik10sadik@gmail.com; Телефон: +7 7787963416

**Корреспондирующий автор:**

**Нурсултан Курбанбеков** – заведующий отделением анестезиологии и интенсивной терапии у новорожденных детей Научного центра педиатрии и детской хирургии, Алматы, Республика Казахстан; ORCID 0000-0001-8959-587X; Почтовый индекс: Проспект Аль-Фараби Авенью, 146, Алматы, 050060, Республика Казахстан;

**e-mail:** Nurik-2041@mail.ru;

**Телефон:** 8 701 623 51 57

Получена: 05 Апреля 2024 / Принята: 17 Июня 2024 / Опубликовано online: 30 Июня 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.3.027

УДК 616.124.2-008.63

## КАРДИОМИОПАТИЯ ТАКОЦУБО В ПОСЛЕРОДОВОМ ПЕРИОДЕ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Людмила К. Каражанова<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6664-3293>

Асель А. Чиныбаева<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2018-6186>

Андрей Ю. Орехов<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7201-1399>

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

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

### Резюме

Кардиомиопатия Такоцубо является редким клиническим синдромом, основой клинической манифестации которого является обратимая систолическая дисфункция левого желудочка. Наиболее часто дебют заболевания проявляется симптомами острой коронарной недостаточности, в ряде случаев имитируя клиническую картину инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST. Кардиомиопатия Такоцубо наиболее часто встречается у женщин старше 70 лет. При этом описаны немногочисленные случаи развития данной патологии у беременных женщин и практически единичные – в послеродовой период. В данной статье представлен клинический случай развития кардиомиопатии Такоцубо у повторнородящей женщины в позднем послеродовом периоде и представлены наиболее актуальные данные о принципах диагностики данной патологии.

**Ключевые слова:** кардиомиопатия Такоцубо, острый коронарный синдром, перипортальная кардиомиопатия, послеродовый период.

### Abstract

## POSTPARTUM TAKOTSUBO CARDIOMYOPATHY: A CLINICAL CASE

Lyudmila K. Karazhanova<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6664-3293>

Assel A. Chinybaeva<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2018-6186>

Andrey Yu. Orekhov<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7201-1399>

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

<sup>2</sup> NpJSC "Astana Medical University", Astana, Republic of Kazakhstan.

Takotsubo cardiomyopathy is a rare clinical syndrome characterized by reversible systolic dysfunction of the left ventricle. The disease typically presents with symptoms of acute coronary insufficiency, often mimicking the clinical picture of myocardial infarction with ST segment elevation. Takotsubo cardiomyopathy most commonly affects women over 70 years of age. There are few documented cases of this condition occurring in pregnant women and almost none in the postpartum period. This article presents a clinical case of Takotsubo cardiomyopathy in a multiparous woman during the late postpartum period and provides current insights into the principles of diagnosing this pathology.

**Keywords:** Takotsubo cardiomyopathy, acute coronary syndrome, peripartum cardiomyopathy, postpartum period.

### Түйіндеме

## ТАКОЦУБО КАРДИОМИОПАТИЯСЫ КӨТЕРІЛГЕН КЕЗДЕ: КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙ

Людмила К. Каражанова<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6664-3293>

Асель А. Чиныбаева<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2018-6186>

Андрей Ю. Орехов<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7201-1399>

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

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

Такоцубо кардиомиопатиясы – өте сирек кездесетін клиникалық синдром, оның клиникалық көрінісі сол жақ қарыншаның систолалық дисфункциясының қатымдылығына негізделген. Көбінесе аурудың басталуы жедел коронарлық жеткіліксіздік белгілерімен көрінеді, кейбір жағдайларда ST сегментінің көтерілуімен миокард инфарктісінің клиникалық көрінісіне ұқсас келеді. Такоцубо кардиомиопатиясы 70 жастан асқан әйелдерде жиі кездеседі. Сонымен қатар, жүкті әйелдерде осы патологияның дамуының бірнеше жағдайлары және босанғаннан кейінгі кезеңде сирек кездесетін жағдайлар сипатталған. Бұл мақалада босанғаннан кейінгі кеш кезеңдегі қайтадан босанған әйелдегі Такоцубо кардиомиопатиясының дамуының клиникалық жағдайы ұсынылған, сонымен қатар осы патологияны диагностикалау әдістері туралы ең заманауи деректер келтірілген.

**Түйінді сөздер:** Такоцубо кардиомиопатиясы, жедел коронарлық синдром, перипортальды кардиомиопатия, босанғаннан кейінгі кезең.

**Для цитирования / For citation / Дәйексөз үшін:**

Каражанова Л.К., Чиньбаева А.А., Орехов А.Ю. Кардиомиопатия Такоцубо в послеродовом периоде: клинический случай // Наука и Здравоохранение. 2024. Т.26. (3). С. 229-234. doi 10.34689/SH.2024.26.3.027

Karazhanova L.K., Chinybaeva A.A., Orekhov A.Yu. Postpartum Takotsubo Cardiomyopathy: A Clinical Case // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2024, Vol.26. (3), pp. 229-234. doi 10.34689/SH.2024.26.3.027

Каражанова Л.К., Чиньбаева А.А., Орехов А.Ю. Такоцубо кардиомиопатиясы көтерілген кезде: клиникалық жағдай // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2024. Т.26. (3). Б. 229-234. doi 10.34689/SH.2024.26.3.027

**Введение**

Кардиомиопатия Такоцубо (КТ) или стресс-индуцированная кардиомиопатия, впервые описана более 30 лет назад в Японии, поражает чаще женщин в послеродовом периоде [10]. Ранее считавшаяся редкой патологией, сегодня ее распространенность составляет порядка 1-2% среди всех пациентов с подозрением на острый коронарный синдром (ОКС) [11]. Согласно современным данным, КТ определяется как острая обратимая форма сердечной недостаточности, манифестация которой клинически и электрокардиографически имитирует типичную симптоматику ОКС. В диагностическом аспекте важное значение приобретает классический триггер данного заболевания – стресс – часто чрезмерные отрицательные эмоции («broken heart syndrome»). Однако описаны случаи так называемого синдрома «happy heart» – острой реакции на значительные положительные переживания (в литературе описаны случаи развития КТ после выигрыша в лотерею, спортивных соревнованиях) [4].

Согласно опубликованным данным, основной патофизиологической концепцией в настоящее время является развившаяся в ответ на стресс активация центральной нервной системы и вегетативной нервной системы, приводящая к избыточному образованию норадреналина и адреналина. В итоге формируется острое катехоламинозное повреждение миокарда с развитием спазма коронарных артерий, что в конечном итоге обуславливает острую систолическую дисфункцию левого желудочка [4].

Широко доступные в настоящее время методы визуализации сердца, такие как эхокардиография и в большей степени магниторезонансная томография сердца значительно расширили знания в биомеханике данной патологии [12], выделив несколько основных морфологических фенотипов КТ – апикальный, средне-желудочковый, базальный, фокальный и бивентрикулярный [11].

Отдельным вариантом клинического течения КТ является развитие ее у беременных женщин и в послеродовом периоде. Этот клинический фенотип встречается довольно редко, литературные данные демонстрируют, что чаще данная патология развивается у женщин 60-70 лет [1]. В литературе имеется довольно ограниченное представление о развитии данной патологии в поздние сроки беременности [8,13,16]. В настоящей публикации представлено описание молодой пациентки, госпитализированной в отделение кардиологии с подозрением на острый коронарный синдром, однако диагностический поиск позволил идентифицировать КТ, данные симптомы развились в позднем послеродовом периоде. При динамическом

наблюдении отмечалось практически полное восстановление глобальной сократимости миокарда с регрессом основных симптомов.

**Описание случая**

Пациентка М, 1980 года рождения. Заболела остро, вечером во время кормления ребенка возникли интенсивные сжимающие боли за грудиной, длительностью около 10 минут, позже появилось чувство нехватки воздуха и сдавление в горле. Обращает внимание, что 19 дней назад больная перенесла операцию кесарево сечения по поводу преждевременных родов в сроке 35 недель 4 дня. Была доставлена скорой медицинской помощью в одну из районных больниц. При регистрации ЭКГ выявлен синусовый ритм, отрицательный зубец Т в отведениях V3-V6. Данные изменения были расценены как острый коронарный синдром без подъема сегмента ST. Начата консервативная терапия, включающая аспирин, клопидогрел, нефракционированный гепарин и бета-адреноблокаторы. В дальнейшем в течение первых суток пациентка была переведена в специализированный стационар.

При поступлении в отделение кардиореанимации стационара: состояние расценивалось как стабильно тяжелое. Кожные покровы были бледной окраски. При аускультации легких выслушивалось везикулярное дыхание, немного ослабленное в нижних отделах с двух сторон, ниже угла лопаток выслушивались мелкопузырчатые незвучные хрипы. ЧДД 19 в мин. SpO<sub>2</sub> 98%. При аускультации сердца тоны приглушены, ритм правильный. ЧСС 70 в мин. АД 110/70 мм рт.ст. Периферических отеков на момент поступления не было. Имел место послеоперационный рубец по передней брюшной стенке, без признаков активного воспаления.

Дополнительно из анамнеза пациентки было выяснено: ранее заболевания сердечно-сосудистой системы не отмечалось. Это были 4 роды у больной. В 2016 году также проведена операция кесарево сечения, которая осложнилась кровотечением в раннем послеродовом периоде. Данная беременность до 35 недель протекала без особенностей, но в сроке 35 недель 4 дня проведено экстренное кесарево сечение по поводу преждевременных родов и свершившегося разрыва матки по рубцу. В раннем послеоперационном периоде осложнений не отмечалось, пациентка была выписана на 8 сутки из родильного отделения.

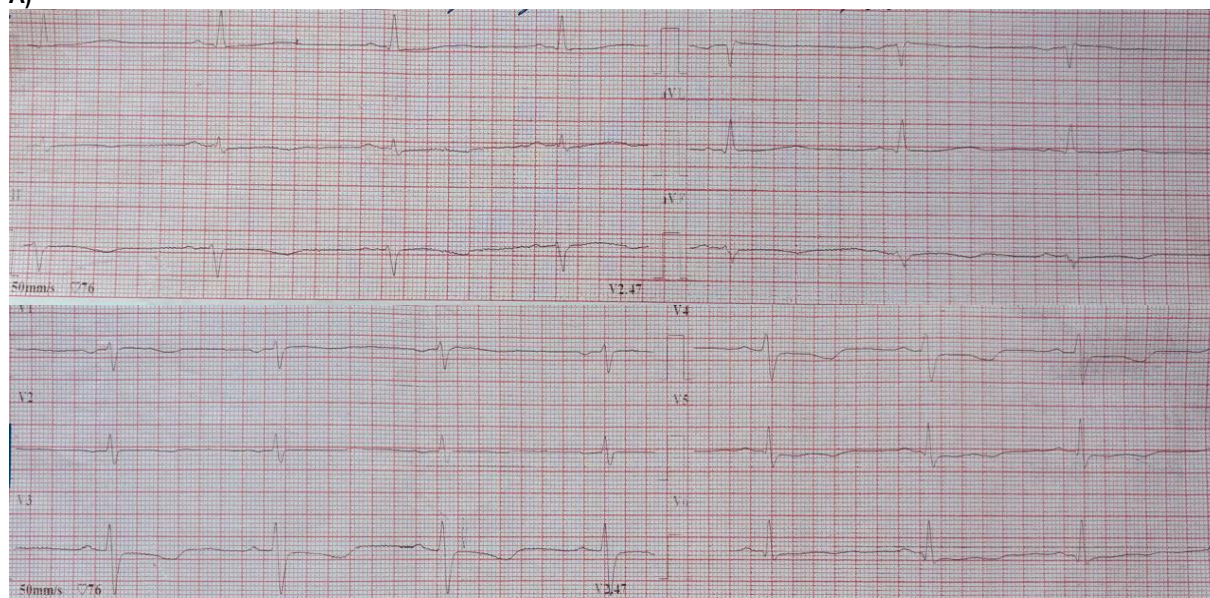
В динамике у пациентки в течение суток прогрессировала сердечная недостаточность с развитием приступов сердечной астмы, увеличением количества мелкопузырчатых влажных хрипов до угла лопаток с 2 сторон при стабильных параметрах гемодинамики АД 110/80 мм рт.ст. и ЧСС 84 в мин, что

потребовало увеличения дозы петлевых диуретиков (фуросемид внутривенно в суточной дозе 80 мг).

Проведенные при поступлении общеклинические анализы крови и мочи не выявили отклонений. По

данным ЭКГ регистрировался синусовый ритм с ЧСС 85 ударов в минуту, депрессия сегмента ST в отведениях V3-V5 и отрицательные z. T в отведениях V1-V5, III и aVF а также удлинение QTс до 566 мсек (рисунок 1).

А)



Б)

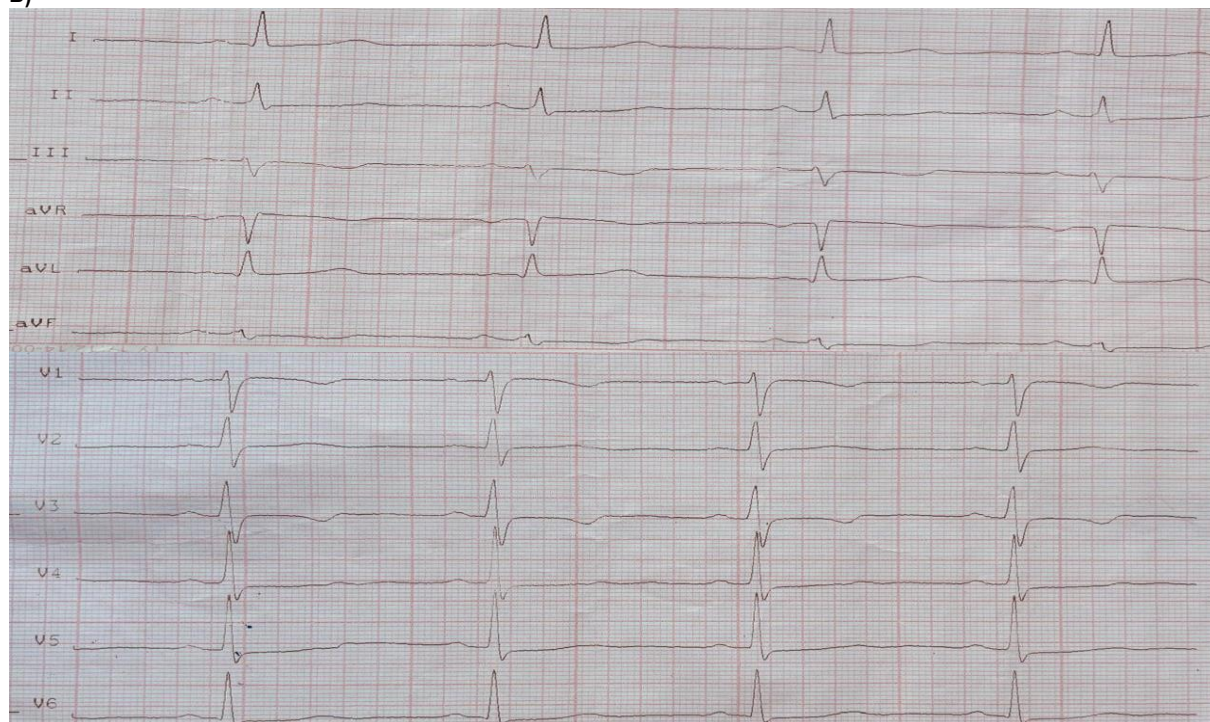


Рисунок 1. ЭКГ при поступлении (А) и через 6 мес (Б).

Figure 1. ECG at admission (A) and at 6 months (B)

Динамика тропонина и мозгового натрийуретического пептида (NT pro-BNP) представлена в таблице 1. Стоит отметить нарастание

тропонина в течение первых часов госпитализации с его нормализацией к 7 суткам и умеренное повышение NT pro-BNP в течение всего периода госпитализации.

Таблица 1.

**Динамика основных биомаркеров.**

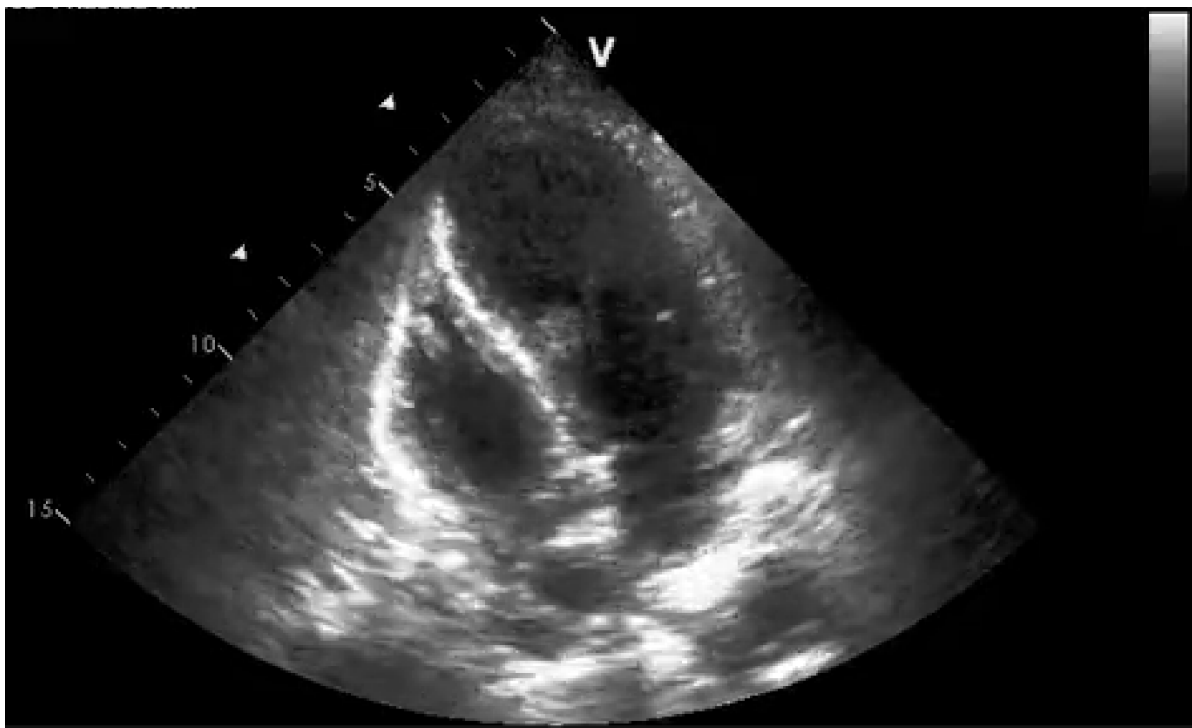
Table 1. Dynamics of key biomarkers

Маркер	При поступлении	1 сутки	3 сутки	7 сутки
Тропонин нг/мл (норма до 0,3)	0,66	1,56	1,01	0,2
NT pro-BNP, пг/мл	492,6	498,8	589,3	547,4
Д-димер, нг/мл	2,2	2	1,02	0,84



Пациентке проведена эхокардиография (ЭХОКГ), по результату которой определялись следующие изменения: небольшая дилатация полости ЛЖ, клапанный аппарат не изменен, отмечалось снижение фракции выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ), составив

51% (рисунок 2). Стоит отметить, что изначально, не обращало на себя внимания, нарушение региональной сократимости миокарда, однако при повторном проведении ЭХОКГ отмечался гипокинезия апикального сегмента ЛЖ.



**Рисунок 2. Эхокардиография пациентки при поступлении. Выявлено апикальное расширение полости ЛЖ.**

*Figure 2. Echocardiography of the patient upon admission. Apical dilation of the left ventricular cavity is identified*

Учитывая дебют заболевания с появлением болей за грудиной и развитием инфарктоподобных изменений на ЭКГ, было решено провести пациентке коронароангиографию (КАГ). В результате выявлен

гемодинамически незначимый стеноз средней трети огибающей артерии (ОВ) (рисунок 3). Стоит отметить, что данные КАГ не позволили объяснить изменения ЭКГ и ЭХОКГ у пациентки.



**Рисунок 3. КАГ пациентки. Выявлен незначимый стеноз ОВ в среднем сегмент.**

*Figure 3. Coronary angiography of the patient. Insignificant stenosis of the middle segment of the LCA is identified*

С целью исключения венозной тромбоэмболии также проведена компьютерная томография органов грудной клетке с контрастированием, по результату которой признаков тромбоэмболии легочной артерии не определялось, выявлен двухсторонний выпот малого размера.

Учитывая фенотип пациентки с характерными ЭХОКГ изменениями, а также данные анамнеза

(стрессовая реакция), у пациентки не исключалось наличие КТ.

Согласно актуальным согласовательным позициям европейского общества кардиологов, проведена оценка вероятности данной патологии с применением клинической шкалы InterTAK (International Takotsubo Diagnostic Criteria) [10], результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2.

**Шкала оценки риска КмпТ InterTAK.**

Table 2. InterTAK Diagnostic Score Risk Assessment Scale

Критерий	Балл	Наличие признака у пациентки М.
Женский пол	25	+
Эмоциональный триггер	24	+
Физический стресс	13	+
Отсутствие депрессии сегмента ST*	12	
Психические нарушения	11	
Неврологические нарушения	9	
Удлинение QTc	6	+
* Кроме отведения aVR		

Таким образом, с учетом наличия клинической симптоматики, изменений ЭКГ и характерного ЭХОКГ паттерна, а также общего балла по шкале InterTAK 66 (что соответствует 90% прогнозируемой вероятности наличия КТ) была диагностирована стресс-индуцированная кардиомиопатия (кардиомиопатия Такоубо).

Пациентке была продолжена терапия аспирином 75 мг, начата терапия низкомолекулярным гепарином из расчета 0,6 мг 2 раза в сутки, кардиоселективный бета-адреноблокатор бисопролол с титрацией дозы до максимально переносимой, антагонист минералокортикоидных рецепторов эплеренон, а также малые дозы кандесартана. На этой терапии состояние пациентки в динамике улучшилось, начиная с 3 суток снижена доза петлевого диуретика, который был отмечен после 4 суток. Пациентка была выписана в удовлетворительном состоянии.

В динамике у пациентки в течение 6 мес отсутствовали боли в грудной клетке, однако отмечались редкие эпизоды одышки при физической нагрузке. По данным ЭКГ сохранялись неспецифические изменения реполяризации в отведениях V3-V6, III и aVF, однако QTc составляет 425 мсек (рисунок 1). Также, через 6 мес, проведена контрольная ЭХОКГ, по результату отмечено восстановление систолической функции ЛЖ (ФВ 61%) с нормальными размерами ЛЖ. Проведенный после выписки тредмил тест (стресс тест) показал отрицательный результат.

**Обсуждение**

С момента публикации первого описания КТ в 1990г в Японии, накоплен определенный массив данных, характеризующий патогенетические, клинические и диагностические особенности данной патологии. В экспертном консенсусе, опубликованном в 2018, ведущая роль в диагностике отдается методам визуализации миокарда, указывается преимущественная локализация в апикальном сегменте ЛЖ участков гипо- или акинеза, что трактуется как фокальная форма поражения в более чем одном бассейне коронарной артерии [7]. При этом наиболее важным является вопрос дифференциального диагноза в первую очередь с острым коронарным синдромом. Ранее считалось, что основным ЭКГ паттерном заболевания является элевация сегмента ST на

передне-септальной стенки ЛЖ. В настоящее время авторы подчеркивают, что возможны следующие изменения ЭКГ: впервые выявленный подъем сегмента ST, депрессия сегмента ST, инверсия зубца T и удлинение интервала QT [4,5]. При этом исследования показывают высокую специфичность депрессия сегмента ST в отведении aVR [12].

В литературе имеются описания случаев развития КТ у беременных женщин. Однако весьма ограничены данные, отражающие клиническое течение патологии в послеродовой период. Характерным является факт перенесенного оперативного вмешательства (в первую очередь кесарево сечения), что отражает одну из концепций триггеров заболевания – факт не только психологического, но и физического стресса [1]. В работе Sara Ruiz et al [15] представлено описание развитие КТ у женщины после перенесенного КС, а также систематизированы 20 подобных клинических ситуаций. Представлена одна из вероятных гипотез формирования патологии – применение вазопрессорных препаратов, часто применяемых для коррекции гипотонии, вызванной эпидуральной или спинальной анестезии. Авторы указывают, что наиболее часто (в 17 случаях из 20 описанных пациенток) КТ формировалась в первые дни после проведения после родов и лишь в одном случае через 16 дней после операции КС. В нашем случае имело место развитие симптоматики на 19 сутки после перенесенного КС.

Следующим дискуссионным аспектом является наличие коронарной патологии. Имеющие данные позволяют констатировать тот факт, что возможно наличие КТ при атеросклеротических изменениях коронарных артерий. В литературе все чаще встречаются факты верификации стресс-индуцированной кардиомиопатии в сочетании со стенозом коронарных артерий, особенно у пациентов после перенесенной вирусной (Covid 19) инфекции [3]. Однако нет данных о состоянии коронарного кровообращения у беременных пациенток. Нами решено было проведение КАГ, в результате был выявлена лишь неровность контуров ОВ ЛКА (рисунок 3).

С другой стороны наиболее частой патологией в период беременности и послеродовой период является перипартальная кардиомиопатия (ПКМП), распространенность которой составляет порядка 1:1500 – 1:10000 родов. Основной признак – развитие клинически выраженной симптоматики сердечной недостаточности в третий триместр беременности и первые 5 месяцев после родов. При этом важным критериям является снижение ФВ ЛЖ менее 45% [3]. Однако клиническая симптоматика, наиболее схожая с ОКС, а также повышение кардиоспецифических маркеров (в первую очередь тропонина) более характерно для КТ, в то время как ПКМП дебютирует симптомами застоя и повышением BNP при нормальных уровнях тропонина. В работе Fadi Kandah et al [9] также представлен клинический случай КмпТ у пациентки с высоким риском развития ПКМП, при этом авторы подчеркивают важность анализа триггерных факторов – стрессорная реакция – в сочетании с результатами лабораторно-инструментальных данных.

У нашей пациентки можно выделить только один фактор риска ПКМП – возраст.

Таким образом, беременность и роды являются уязвимыми периодами, при этом отдельного внимания требуют случаи проведения операции КС. Развитие клинической симптоматики, позволяющей предположить наличие ОКС в данные сроки требует соблюдения четких алгоритмов, направленных на диагностику заболеваний. Клинический контекст (выявление эмоциональных переживаний или физического стресса), патогномичные ЭКГ изменения и ЭХОКГ-признаки позволяют вовремя диагностировать КТ. Кроме того, применение международных критериев InterTAK также является эффективным инструментом на этапе диагностики.

**Заключение.** Кардиомиопатия Такоцубо – это редкий синдром, который может возникнуть в послеродовом периоде. Одним из вероятных предрасполагающих факторов в данном случае является перенесенное оперативное вмешательство. Клиническая настороженность при ведении беременных женщин и в послеродовом периоде (чаще раннем) с болью в грудной клетке должна включать стресс-индуцированную кардиомиопатию, учитывая принципиально отличающиеся подходы к лечению пациенток. Представленный нами клинический случай показывает важность визуальной диагностики, однако не стоит забывать и о высокой ценности ЭКГ в контексте детального анализа анамнестических данных.

**Благодарности:** Авторы выражают благодарность сотрудникам отделения эндоваскулярной рентгенохирургии ГКП на ПХВ «Больница скорой медицинской помощи»

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

**Вклад авторов:** Все авторы принимали равное участие при написании данной статьи, прочитали и одобрили окончательную версию рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы.

#### Литература:

1. Aizawa K., Suzuki T. Takotsubo Cardiomyopathy: Japanese Perspective // Heart Fail. Clin. Elsevier Inc, 2013. Vol. 9, № 2. P. 243–247.
2. Arcari L. et al. Gender Differences in Takotsubo Syndrome // J. Am. Coll. Cardiol. 2022. Vol. 79, № 21. P. 2085–2093.
3. Bauersachs J. et al. Pathophysiology, diagnosis and management of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the

#### Информация об авторах:

**Каражанова Людмила Кусаиновна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии НАО «Медицинский университет Семей», Республика Казахстан. +77013559976, kar\_ludmila@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6664-3293>.

**Чиныбаева Асель Абильбековна** - PhD, ассистент кафедры кардиологии НАО «Медицинский университет Астана», Республика Казахстан, +77788888793, Chena@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2018-6186>

**Орехов Андрей Юрьевич** - PhD, ассистент кафедры терапии НАО «Медицинский университет Семей», Республика Казахстан. +7774141476, orekhov-andrei@list.ru. <https://orcid.org/0000-0001-7201-1399>

#### Автор-корреспондент:

**Орехов Андрей Юрьевич** - PhD, ассистент кафедры терапии НАО «Медицинский университет Семей», Республика Казахстан.

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

**E-mail:** orekhov-andrei@list.ru

**Телефон:** +7 777 414 14 76

European Society of Cardiology Study Group on peripartum cardiomyopathy // Eur. J. Heart Fail. 2019. Vol. 21, № 7. P. 827–843.

4. Boldueva S.A., Evdokimov D.S. Takotsubo cardiomyopathy. Literature review: concept, epidemiology, pathogenesis. Part I // Russ. J. Cardiol. 2022. Vol. 27, № S3. P. 108–119.

5. Boyd B., Solh T. Takotsubo cardiomyopathy: Review of broken heart syndrome // J. Am. Acad. Physician Assist. 2020. Vol. 33, № 3. P. 24–29.

6. Frangieh A.H. et al. ECG criteria to differentiate between Takotsubo (stress) cardiomyopathy and myocardial infarction // J. Am. Heart Assoc. 2016. Vol. 5, № 6.

7. Ghadri J.R. et al. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part II): Diagnostic Workup, Outcome, and Management // Eur. Heart J. 2018. Vol. 39, № 22. P. 2047–2062.

8. Harb D.K. et al. Takotsubo Syndrome (Broken-Heart Syndrome or Stress Cardiomyopathy) in an Epileptic Pregnant Woman: A Case Report // Cureus. 2023. Vol. 15, № 3. P. 3–7.

9. Kandah F. et al. A Case of Postpartum Takotsubo (Stress) Cardiomyopathy // Case Reports Cardiol. 2022. Vol. 2022. P. 1–5.

10. Kurisu S. et al. Tako-tsubo - like left ventricular dysfunction with ST-segment elevation: A novel cardiac syndrome mimicking acute myocardial infarction // Am. Heart J. 2002. Vol. 143, № 3. P. 448–455.

11. Medina de Chazal H. et al. Stress Cardiomyopathy Diagnosis and Treatment: JACC State-of-the-Art Review // J. Am. Coll. Cardiol. 2018. Vol. 72, № 16. P. 1955–1971.

12. Medeiros K. et al. Systolic and diastolic mechanics in stress cardiomyopathy // Circulation. 2014. Vol. 129, № 16. P. 1659–1667.

13. Oindi F.M. et al. Takotsubo cardiomyopathy in pregnancy: A case report and literature review // BMC Pregnancy Childbirth. BMC Pregnancy and Childbirth, 2019. Vol. 19, № 1. P. 1–6.

14. Pelliccia F. et al. Pathophysiology of Takotsubo Syndrome // Circulation. 2017. Vol. 135, № 24. P. 2426–2441.

15. Ruiz S. et al. Takotsubo cardiomyopathy after cesarean section: A case report and literature review // J. Obstet. Gynaecol. Res. 2017. Vol. 43, № 2. P. 392–396.

16. Vyshlov E. V. et al. Peripartum cardiomyopathy or takotsubo cardiomyopathy? The clinical case with arterial hypotension and pulmonary edema // Kardiologiya. 2020. Vol. 60, № 7. P. 136–140.

Получена: 09 Апреля 2024 / Принята: 17 Июня 2024 / Опубликовано online: 30 Июня 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.3.028

УДК 616.141:07:007.1:089.48:053.8

## ПОЗДНЯЯ КОМПЛЕКСНАЯ ДИАГНОСТИКА И КОРРЕКЦИЯ ТОТАЛЬНОГО АНОМАЛЬНОГО ДРЕНАЖА ЛЕГОЧНЫХ ВЕН У ПАЦИЕНТКИ РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА.

**Лаззат А. Бастарбекова**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8246-4754>

**Раушан И. Рахимжанова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3490-6324>

**Таирхан Б. Даутов**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5267-0108>

**Кенжебек С. Алтенов**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0009-0000-1769-1918>

**Жанар А. Молдаханова**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5980-9563>

**Алмас Ж. Бимахан**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3100-3389>

**Бауыржан Б. Калиев**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4825-749>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт радиологии имени академика Ж.Х. Хамзабаева НАО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан;

<sup>2</sup> Корпоративный фонд University Medical Center, Отделение радиологии, г. Астана, Республика Казахстан.

### Резюме

Тотальный anomальный дренаж легочных вен (ТАДЛВ) - редкий врожденный порок сердца, диагностируемый лишь у 1% пациентов с подобными аномалиями [2]. Этот порок является серьезным, и лишь немногим новорожденным удается пережить первый год жизни без хирургического вмешательства. При ТАДЛВ легочные вены обычно соединяются с системными венами, правым предсердием или коронарным синусом. Этот дефект может сопровождаться различными другими аномалиями развития сердца, особенно с изомерией предсердий. До эры кардиохирургии большинство детей с ТАДЛВ умирало на ранних стадиях жизни. Прогноз выживаемости у пациентов с неструктуривной формой ТАДЛВ обычно более благоприятный, чем у тех, у кого имеется обструктивная форма этого порока [1].

**Ключевые слова:** тотальный anomальный дренаж легочных вен, КТ и МРТ диагностика, эхокардиография, КТ, катетеризация.

### Abstract

## LATE COMPLEX DIAGNOSIS AND CORRECTION OF TOTAL ANOMALOUS DRAINAGE OF THE PULMONARY VEINS IN A PATIENT OF REPRODUCTIVE AGE.

**Lyazzat A. Bastarbekova**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8246-4754>

**Raushan I. Rakhimzhanova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3490-6324>

**Tairkhan B. Dautov**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5267-0108>

**Kenzhebek S. Altenov**<sup>2</sup> <https://orcid.org/0009-0000-1769-1918>

**Zhanar A. Moldakhanova**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5980-9563>

**Almas Zh. Vimakhan**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3100-3389>

**Bauyrzhan B. Kaliyev**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4825-749>

<sup>1</sup> Research Institute of Radiology named after Academician J.Kh. Khamzabayev NJSC "Astana Medical University", Astana, Republic of Kazakhstan.

<sup>2</sup> Corporate Foundation University Medical Center, Department of Radiology, Astana, Republic of Kazakhstan.

Total anomalous pulmonary venous connection (TAPVC) is a rare congenital heart defect, diagnosed in only 1% of patients with such anomalies [2]. This defect is serious, and only a few newborns manage to survive the first year of life without surgical intervention. In TAPVC, the pulmonary veins typically connect to systemic veins, the right atrium, or the coronary sinus. This defect may be associated with various other heart development anomalies, especially atrial isomerism. Before the era of cardiothoracic surgery, most children with TAPVC died at an early age. The survival prognosis for patients with the nonobstructive form of TAPVC is usually more favorable than for those with the obstructive form of the defect [1].

**Keywords:** total anomalous pulmonary venous drainage, CT and MRI diagnosis, echocardiography, CT, catheterization.

Түйіндеме

## РЕПРОДУКТИВТІ ЖАСТАҒЫ НАУҚАСТА ӨКПЕ ВЕНАЛАРЫНЫҢ ЖАЛПЫ АНОМАЛИЯЛЫҚ ДРЕНАЖЫН КЕШ КЕШЕНДІ ДИАГНОСТИКАЛАУ ЖӘНЕ ТҮЗЕТУ

**Лаззат А. Бастарбекова**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8246-4754>

**Раушан И. Рахимжанова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3490-6324>

**Таирхан Б. Даутов**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5267-0108>

**Кенжебек С. Алтенов**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0009-0000-1769-1918>

**Жанар А. Молдаханова**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5980-9563>

**Алмас Ж. Бимахан**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3100-3389>

**Бауыржан Б. Калиев**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4825-749>

<sup>1</sup> Академик Ж.Х. Хамзабаев атындағы Радиология ғылыми-зерттеу институты, «Астана медицина университеті» КеАҚ, Астана қ., Қазақстан Республикасы.

<sup>2</sup> Corporate Foundation университетінің медициналық орталығы, Радиология бөлімі, Астана қ., Қазақстан Республикасы.

Өкпе көк тамырларының тұтас аномалиялық дренажы туа біткен жүрек ақаулары бар науқастардың тек 1%-ында кездесетін сирек туа біткен жүрек аномалиясы [2]. Жаңа туылған нәрестелердің өмірінің бірінші жылынан кейін операциясыз өмір сүруі қауіпті аномалия болып табылады және бұл аномалияда өкпенің барлық көк түбіжүйелік тамырлармен байланысты, оң жақ атриум немесе коронарлық синус октадасы жүректіңкең ақауларымен байланысты болуы мүмкін, әсіресе атриалды атрезия.ӨКТАД бар балалардың көпшілігі өмірінің алғашқы бірнеше айында жүрекке операция жасалмас бұрын қайтыс болды. Обструктивті ӨКТАД типті науқастарда өмір сүру ұзақтығы жоғары [1].

**Түйінді сөздер:** өкпе көк тамырларының тұтас аномалиялық дренажы, КТ және МРТ диагностикасы, эхокардиография, КТ, катетеризация.

### Для цитирования / For citation / Дәйексөз үшін:

Бастарбекова Л.А., Рахимжанова Р.И., Даутов Т.Б., Алтенов К.С., Молдаханова Ж.А., Бимахан А.Ж., Калиев Б.Б. Поздняя комплексная диагностика и коррекция тотального аномального дренажа легочных вен у пациентки репродуктивного возраста // Наука и Здравоохранение. 2024. Т.26. (3). С. 235-240. doi 10.34689/SH.2024.26.3.028

Bastarbekova L.A., Rakhimzhanova R.I., Dautov T.B., Altenov K.S., Moldakhanova Zh.A., Bimakhan A.Zh., Kaliyev B.B. Late complex diagnosis and correction of total anomalous drainage of the pulmonary veins in a patient of reproductive age // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2024, Vol.26. (3), pp. 235-240. doi 10.34689/SH.2024.26.3.028

Бастарбекова Л.А., Рахимжанова Р.И., Даутов Т.Б., Алтенов К.С., Молдаханова Ж.А., Бимахан А.Ж., Калиев Б.Б. Репродуктивті жастағы науқаста өкпе веналарының жалпы аномалиялық дренажын кеш кешенді диагностикалау және түзету // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2024. Т.26. (3). Б. 235-240. doi 10.34689/SH.2024.26.3.028

### Введение

При рождении, тотальный аномальный дренаж легочных вен может вызывать проблемы с кровообращением. У младенцев, страдающих от этого порока, часто проявляется тяжелый цианоз (синюшность) и низкий выброс крови из сердца, не отзывающийся на стандартные методы реанимации с использованием простагландина. Усложненный аномальный дренаж легочных вен является одним из немногих признаков, требующих экстренного неонатального кардиохирургического вмешательства. В нашем клиническом случае мы подробно рассмотрим методы диагностики и лечения изолированного аномального дренажа легочных вен без сопутствующих пороков сердца [5]. Клинический случай полного аномального дренажа легочных вен, не связанного с обструкцией, требует хирургического вмешательства. Улучшения в периоперационном уходе и хирургической коррекции существенно повышают шансы на выживание и снижают риск осложнений. В данной

статье будет освещена анатомия и ключевые аспекты хирургического лечения аномального дренажа легочных вен на примере конкретного пациента [3,4].

**Целью:** Представление клинических результатов исследования пациента репродуктивного возраста с врожденным пороком сердца с использованием методов Эхо-КТ, рентгенографии, КТ и МРТ, а также катетеризации полостей сердца.

**Результаты и обсуждение клинического случая:** Представляем клинический случай 29-летней пациентки У., находящейся в репродуктивном возрасте. Она была направлена в кардиологическое отделение "Национального Научного Кардиохирургического Центра" из региона для проведения дополнительных обследований и разработки лечебного плана. Жалобы: одышка в покое; при физической нагрузке – снижение толерантности; пастозность нижних конечностей; головокружение.

**Из анамнеза:** ВПС, ДМПП диагностирован в 3-4 года. В детстве со слов коррекцию порока не предлагали. В 2005

году потеря сознания, дизартрия с дальнейшим восстановлением, госпитализирована в ЦРБ, выставлен диагноз ОНМК. Тогда же была рекомендована консультация специалиста, однако пациент не смог ее получить. Семейный анамнез не отягощен.

**Из акушерского-гинекологического анамнеза:** было 5 беременностей: 2 - роды (самостоятельно), 2 - выкидыша и 1 - медицинский аборт.

**Прием препаратов до госпитализации:** Бозентан 125мг х 2р в сутки, Кардоритм, Экпиро, Тромбоасс, Торсид, Силдефанил 50мг ¼ таб 4 раза в день с перерывами.

При осмотре пациента общее состояние тяжелое, за счет легочной гипертензии. Сознание ясное, Кожные покровы синюшной окраски, чистые. Пальцы в виде барабанных палочек, ногти в виде часовых стекол. Нормостеническое телосложение. Рост - 168 см, масса тела - 82 кг, ИМТ= 29,05кг/м<sup>2</sup>. ППТ=1,92 см<sup>2</sup>. Костно-суставная система без деформации.

При осмотре обнаружены следующие показатели: дыхание везикулярное без хрипов, частота дыхания 18 в минуту, уровень кислорода в крови (SpO<sub>2</sub>) составляет 87%. Артериальное давление составляет 110/80 мм рт.ст. в правой руке и 110/70 мм рт.ст. в левой руке. Частота сердечных сокращений - 77 ударов в минуту, тоны сердца четкие, ритм правильный. Слышен

систолический шум по левому краю грудины. Пульсация периферических артерий не нарушена. Язык влажный, живот мягкий и безболезненный.

**ЭКГ при поступлении:** Ритм синусовый, ЭОС отклонена вправо, ЧСС 77 уд/мин. P-pulmonale.

**Эхо-КГ описание:** АК 3-х створчатый, створки тонкие, раскрытие достаточное. МК створки тонкие, движение разнонаправленное. ТК створки уплотнены, кооптация створок кончиками. ТР (+++). VC-0,9см. Градиент на ТР - 61 мм.рт.ст., ЛК створки уплотнены. V-2,6 м/с. Максимальный ГД ЛА/ПЖ – 28 мм.рт.ст. В свою очередь, средний ГД – 15 мм.рт.ст. В средней / 3 МПП дефект размером 2,4х3,2см. МЖП интактна, парадоксальное движение. По короткой оси на уровне папиллярных мышц левый желудочек в форме «D». Верхушка сердца образует правый желудочек, так как придавливает полость левого желудочка.

**Функция ПЖ:** S'lat RV12,0см/с. Размеры ПЖ-6,0х5,2х8,3см. Axis S/L-0,7см.

Ratio RV/LV-1,5см. TAPSE-2,4см. КДП ПЖ -44см. КСП ПЖ-31см. FAC29%. НПВ 2,2см, расширена, пролоббирована при входе менее 50%. Размеры ПП -6,4х6,3см. Площадь ПП-36 см<sup>2</sup>. Объем ПП-163мл. Индекс объема ПП-88мл/м<sup>2</sup>. Перикард без особенностей. Результаты измерений указаны в таблице 1.

Таблица 1.

**Результаты измерений на основе эхокардиографии сердца.**

(Table 1. Results of measurements based on echocardiography of the heart).

Результаты измерения Эхо-КГ			
Раскрытие Аорты, (см)	1,9	ЕМК, (м/с)	0,61
Аорта на уровне синус. Вальс., (см)	2,9		
Восходящая аорта, (см)	2,5	АМК, (м/с)	0,30
Левое предсердие, (см)	4,0	Max aortae, (м/с)	1,1
Правый желудочек, (см)	4,7	ГД, (мм.рт.ст.)	5
ЛЖ:		ЕТК, (м/с)	0,90
КСР, (см)	3,2	ГД, (мм.рт.ст.)	
КДР, (см)	4,0	АТК, (м/с)	0,44
КСО, (мл)	28	Max a. pulmonale (м/с)	2,6
КДО, (мл)	58	Max. градиент (мм.рт.ст)	28
УО, (мл)	30	Сред. градиент (мм.рт.ст)	15
т.МЖП с. (см)	1,1		
т.МЖП д. (см)	0,9	ФИ, (%)	52
т.ЗСЛЖ с. (см)	1,2	Град.давл. в нисх.аорте (мм.рт.ст)	7
т.ЗСЛЖ д. (см)	1,0	Ствол ЛА, (см)	2,4

**Заключение Эхо-КГ:** ВПС, Вторичный ДМПП. Дилатация правых отделов сердца. Стеноз клапана легочной артерии, легкой степени. Недостаточность ТК, выраженной степени. Аннулоэктазия ТК. Глобальная систолическая функция ЛЖ и ПЖ умеренно снижена.

Учитывая клинические и данные ЭХО-КГ с приемного отделения пациент был направлен в кардиологическое отделение. С предварительным диагнозом: ВПС, Вторичный ДМПП, ФК III (ВОЗ), последствия перенесенного ОНМК (2005г). Далее пациентке провели лабораторно-инструментальные методы исследования.

В рисунке 1 можно увидеть вторичный ДМПП, которой указан желтой стрелкой.



**Рисунок 1. Желтой стрелкой указан ДМПП (вторичный ДМПП).**

(Figure 1. The yellow arrow indicates the secondary atrial septal defect).

Учитывая клинические проявления, пациентка была отправлена на обследования радиологического отделения на КТ ОГК, МРТ сердца и рентген ОГК.

**На обзорной рентгенограмме ОГК:** в прямой проекции в легких очаговых и инфильтративных изменений не выявлено. Легочный рисунок усилен в прикорневых зонах. Корни легких малоструктурны и расширены. Тень средостения расширена, КТИ=0,65. Также отмечается выбухание второй дуги слева. Индекс Мура=0,52. Расширение второй дуги указано на рисунке 2.

**Заключение рентгенографии:** Признаки легочной гипертензии.

**На КТ ОГК:** Исследование выполнено на мультиспиральном компьютерном томографе (МСКТ) «Somatom Definition AS 64». Стандартная поза пациента, когда он лежит на спине, была использована в данном случае.



**Рисунок 2. Вторая дуга сердца слева расширена.**  
(Figure 2. The second cardiac arc on the left is dilated)

На серии томограмм в нижней доли правого легкого отмечаются мелкие фиброзные тяжи, линейных форм, без признаков инфильтрации. Трахея и главные бронхи прослеживаются, стенки бронхов умеренно утолщены. Коллектор легочных вен виден на рисунке 3.

Таблица 2.

**Результаты измерений на основе КТ сердца.**

(Table 2. Results of measurements based on cardiac CT).

Результаты измерения			
Восх. отд. аорты, (см)	2,6	Ствол ЛА (см)	3,2
Дуга аорты, (см)	2,2	Правая ветвь ЛА, (см)	2,3
Нисх. отд. аорты (см)	2,3	Левая ветвь ЛА, (см)	2,6



**Рисунок 3. Желтыми стрелками указан коллектор легочных вен.**

**Красной стрелкой – дилатация правых отделов сердца.**

(Figure 3. Yellow arrows indicate the pulmonary vein collector. Red arrow indicates dilation of the right heart chambers).

КТ-томограмм все легочные вены впадают одним коллектором (диаметр коллектора 2,7 см) впадают в безымянную вену, который далее впадает ВПВ. Диаметр ВПВ - расширена до 4,2 см. Правые отделы сердца расширены. Перикард и грудной отдел аорты дифференцированы.

**Выставлено заключение КТ:** Врожденный порок сердца, ТАДЛВ (супракардиальная форма), дилатация правых отделов сердца, ЛГ.

Далее провели МРТ сердца: Исследование выполнено на магнитнорезонансном томографе, «Siemens Magnetom Avanto 1,5T». Была дополнена внутривенным введением контрастного вещества с помощью автоматического инжектора «ULRICH». На серии МР-томограмм все легочные вены одним коллектором впадают в безымянную вену. Правые отделы сердца выражено расширены. В межпредсердной перегородке отмечается дефект, размером 3,1 см. Сократительная способность левого желудочка незначительно снижена, левое предсердие уменьшено в размере. Грудная аорта имеет ровные контуры, стенки не изменены. Аортальный клапан имеет 3 створки.

Легочная артерия и ее ветви расширены. ВПВ 4,3 см.

В кино-режиме во время систолы отмечается обратная струя (регургитация) крови в полость в правого предсердия из правого желудочка (выраженная степень). Перикард без особенностей. После в/в введения парамагнитного контрастного препарата (Гадовист 7,5 мл), в отсроченных сканах накопления парамагнитного препарата в миокарде левого и правого желудочков отсутствует. Результаты измерений представлены в таблице 3. Коллектор легочных вен (рисунок 4).

**На основании данных МРТ – диагноз:** врожденный порок сердца, супракардиальная форма тотального аномального дренажа легочных вен, дефект межпредсердной перегородки, ЛГ, недостаточность трикуспидального клапана.

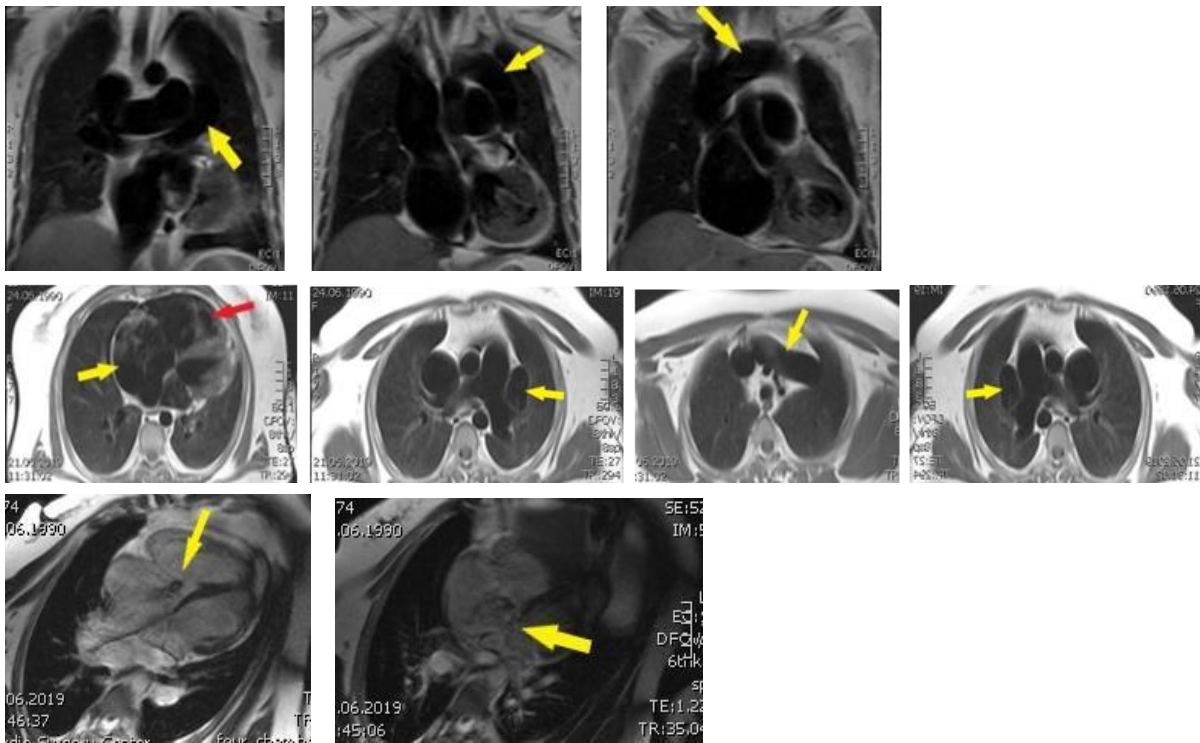
Далее провели повторное ЭХО-КГ: ЭХО-КГ в динамике: ВПС, ТАДЛВ супракардиальная форма. ДМПП вторичный, сброс кровотока справа налево. Дилатация ПЖ, ПП. Антеград. град. на ЛА max 40 мм.рт.ст. (в среднем 26). ТР (+++). РСДЛА 82-87 мм.рт.ст. (без учета антеград град на ЛА).

Таблица 3.

**Результаты измерений на основе МРТ сердца.**

(Table 3. Results of measurements based on cardiac MRI).

Результаты измерения			
ВоА, (см)	2,6	Ствол ЛА (см)	3,2
Дуга аорты, (см)	2,2	Правая ветвь ЛА, (см)	2,5
НоА (см)	2,3	Левая ветвь ЛА, (см)	2,6
ТМ МЖП, (см)	1,1	КДР ЛЖ, (см)	4,2
ТМ ЗСЛЖ (см)	0,9	КСР ЛЖ, (см)	3,2
КДО ЛЖ, (мл/м <sup>2</sup> )	57,5 (41-81)	КДО ПЖ, (мл/м <sup>2</sup> )	212 (48-87)
КСО ЛЖ, (мл/м <sup>2</sup> )	30 (11-20)	КСО ПЖ (мл/м <sup>2</sup> )	105,5 (11-27)
УО ЛЖ (мл/м <sup>2</sup> )	27 (26-56)	УО ПЖ (мл/м <sup>2</sup> )	106 (25-57)
ФВ ЛЖ (%)	47,8 (56-78)	ФВ ПЖ (%)	50,2 (47-80)



**Рисунок 4. Желтыми стрелками указан коллектор легочных вен.**

(Figure 4. The pulmonary vein collector is indicated by yellow arrows).

**Таблица 4. Результаты измерений на основе катетеризации полостей сердца.**

(Table 4. Results of measurements based on cardiac catheterization).

FINDINGS		
LOCATION	SATURATION (%)	PRESSURE (mmHG)
SVS nigh	46,9	
IVC	57,8	
RA		10
LA	86,8	9
RV sys		48/2
MPA		38/12-21
Gradient Rv/Pa		10
LPA	91,0	
PV	97,4	
PCW		12
RPA		14
LV	89,2	
EDPLV		108/3
AAO		15
DAO	86,6	107/73-85

**Катетеризация правых и левых отделов сердца, коронарография:** После обработки операционного поля под местной анестезией произведена пункция и катетеризация правой общей бедренной вены и артерии по Сельдингеру. Установлены интродьюсеры 5Fr в артерию 5Fr в вену. Катетеризация полостей сердца с измерением давления и определением газового состава крови в полостях предоставлены в таблице 4.



**Рисунок 5. Указан тип дренажа легочных вен.**

(Figure 5. The type of pulmonary vein drainage is indicated).

Ангиопульмонография - правые и левые легочные вены единым коллектором впадают в ВПВ (рисунок 5).



**Расчетные данные:** HR - 73; Hb - 175g/l; VO<sub>2</sub> Consumption – 141,4 ml/min/m<sup>2</sup>, Рост – 168 см; Вес – 82 кг; BSA - 1,92 m<sup>2</sup>; PVRi -1,39 indexed WU; SVR I-47,4 indexed WU; PVR/SVR- 0,03; Qs i -1,60 l/min/m<sup>2</sup>; QP i – 7,92/min/m<sup>2</sup>; QP/QS - 4,95. Осложнения – не наблюдалось. ЭЭД = 0,510м<sup>2</sup> Эг - 7,7 мин.

**На основании катетеризации полостей сердца выставлен диагноз:** врожденный порок сердца, супракардиальный тип тотального аномального дренажа легочных вен, дефект межпредсердной перегородки, ЛГ.

Учитывая вышеуказанные данные выставлен клинический диагноз:

**Основной диагноз:** Врожденный порок сердца. Супракардиальный тип тотального аномального дренажа легочных вен. ДМПП. Недостаточность трикуспидального клапана, стадия D (АНА/АСС). Осложнение: СН ФК III (ВОЗ). Легочная гипертензия. Сопутствующее заболевание: Последствия перенесенного ОНМК (2005 г.).

Далее был проведен консилиум. Учитывая данные клинических, лабораторно-инструментальных методов обследования, пациентке показано оперативное лечение в связи с высоким риском сердечнососудистых осложнений, обусловленным ВПС, ТАДЛВ, ДМПП, легочной гипертензии, СН, стадия В (АНА/АСС), ФК II (НУНА). Недостаточность трикуспидального клапана, Осложнение: Сопутствующее заболевание: Последствия перенесенного ОНМК (2005 г.).

Было выполнено оперативное вмешательство: Создание соустья между левым предсердием и коллектором легочных вен. Ушивание дефекта МПП заплатой из аутоперикарда, пластика по Де Вега на трикуспидальном клапане в условиях ИК. Общее время ИК 169 мин. Прижатие аорты 92 мин. Кровопотеря 200 мл.

Далее было послеоперативное контрольное Эхо-КГ, Заключение: Соустья между левым предсердием и коллекторам легочных вен функционирует. Пластика ДМПП герметично. Систолическая функция ЛЖ и ПЖ

умеренно снижена. Далее пациентка выписана домой, даны рекомендации.

**Заключение:** Указанный клинический случай стоит выделить из-за поздней диагностики врожденного порока сердца и артериовенозной дефективности легочного круга кровообращения (ВПС, ТАДЛВ), что вызывает серьезные опасения. Обычно этот тип порока обнаруживается в раннем детстве, и поэтому врачи, особенно педиатры и терапевты, должны быть более внимательными при проведении медицинских осмотров. Лечение таких пациентов требует комплексного обследования и непрерывного мониторинга из-за высокого риска сердечно-сосудистых осложнений, которые могут сократить продолжительность жизни или даже привести к внезапной смерти. Поэтому раннее обнаружение и полная диагностика играют важную роль в прогнозе их жизни. Своевременная кардиохирургическая интервенция может существенно улучшить качество и продолжительность жизни таких пациентов.

**Вклад авторов:** Все авторы внесли равный вклад

**Финансирование:** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов:** Согласно заявлениям авторов, конфликт интересов отсутствует.

#### Литература:

1. Douglas M. Clinical management of congenital heart disease from infancy to adulthood. 2003:80.
2. Hancock Friesen C.J., Zurakowski D., Thiagarajan R.R. et al. Total anomalous pulmonary venous connection: an analysis of current management strategies in a single institution. Ann Thorac Surg. 2005. 79:596–606.
3. Ross F.J., Joffe D., Latham G.J. Perioperative and Anesthetic Considerations in Total Anomalous Pulmonary Venous Connection. *Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2017. 21(2):138-144.
4. Shaw F.R., et al. Surgical Considerations in Total Anomalous Pulmonary Venous Connection. *Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2017. 21(2):132-137.
5. Venoatrial malconnections. *PediHeart.org*. Accessed January. 2007. 3

#### Информация об авторах:

1. \* **Автор-корреспондент Бастарбекова Лаззат Абылхановна** – магистр медицины, докторант PhD по специальности 8D10102 “Медицина” НАО «Медицинский Университет Астана» НИИ радиологии имени академика Ж.Х. Хамзабаева, врач отделения радиологии, Корпоративный фонд University Medical Center, г. Астана, Республика Казахстан, Почтовый адрес: 010000, г. Астана, Туран 38, телефон: +77022844036, lbastarbekova@mail.ru;
2. **Рахимжанова Раушан Ибжановна** – профессор, доктор мед.наук, директор НИИ Радиологии имени академика Ж.Х. Хамзабаева НАО «Медицинский университет Астана», главный специалист по лучевой диагностике МЗ РК, Заслуженный деятель Республики Казахстан, Академик академии профилактической медицины Республики Казахстан. Почтовый адрес: 010000, г. Астана, Абая 47, телефон: +77012288058, E-mail:rakhimzhanova01@rambler.ru;
3. **Даутов Таирхан Бекболатович** – профессор, доктор мед. наук, директор клиничко-академического департамента радиологии и ядерной медицины корпоративного фонда «University Medical Center», вице-президент Казахстанского Радиологического Общества МЗ РК. Почтовый адрес: 010000, г. Астана, Туран 38, телефон: +77077713367, E-mail:tairkhan.dautov@mail.ru;
4. **Алтепов Кенжебек Сабирович** – заместитель директора по контролю качества медицинских услуг «Павлодарский Областной Кардиологический Центр», МЗ Республика Казахстан. Почтовый адрес: 140000, г. Павлодар, телефон:+77018705727, E-mail:altenovkена@mail.ru;
5. **Молдаханова Жанар Акбергеновна** – врач отделения радиологии, Корпоративный фонд University Medical Center, г. Астана, Республика Казахстан, Почтовый адрес: 010000, г. Астана, Туран 38, телефон :+ 7 (778) 616-17-33, E-mail: moldahanova1991@mail.ru;
6. **Бимахан Алмас Жангирханович** – врач отделения радиологии, Корпоративный фонд University Medical Center, г. Астана, РК, Почтовый адрес: 010000, г. Астана, Туран 38, телефон : +7 775 735 59 95, E-mail: abimakhан95@gmail.com;
7. **Калиев Бауыржан Бахытович** - врач радиологии, Корпоративный фонд University Medical Center, г. Астана, Республика Казахстан. Почтовый адрес: 010000, г. Астана, Туран 38, телефон:+ 77014011358, E-mail:baurzhankaliev@gmail.com.

**Содержание**

**ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

- Шаханова А.Т., Жумадилова З.К., Каскабаева А.Ш., Шаханов Т.Е., Муздубаева Ж.Е., Узбеканова А.К., Козыбаева А.Ж., Байбакирова Я.Е., Ахан А.Н.**  
Оценка фиброобразования печени у пациентов с хроническим панкреатитом с помощью неинвазивных индексов АСТ/АЛТ, APRI index, FIB4 Score  
**Abdul M., Nikitin I.G., Gaponova I.I., Vasilyeva I.V., Alieva S.A., Baiburova A.B.**  
NAT2 Gene polymorphisms is a risk factor in patients Co-infected with HIV and tuberculosis
- Ахметов А.Ж., Булегенов Т.А., Аймагамбетов М.Ж., Омаров Н.Б., Колядо В.Б., Байбусинова А.Ж., Жусупов С.М., Масалов А.Е., Абдрахманов С.Т., Әуенов М.Ә.**  
Качество жизни больных с хроническим панкреатитом
- Madiyeva M., Raissov D., Almisaev K., Kultumanova N., Mukanova A., Ilyasheva G., Lenskiy Ye., Tlegenov A., Yerlanov A., Yestayeva Zh., Zhakupova A., Zamanbek A.**  
Bone Density in Men Living in the Abay Region of Kazakhstan
- Чередниченко О.Г., Демченко Г.А., Капышева У.Н., Бахтиярова Ш.К., Пилюгина А.Л., Кожаниязова У.Н., Жаксымов Б.И., Койбасова Л.У.**  
Иммунологический и цитогенетический статус относительно здоровых жителей г. Алматы и Алматинской области в динамике
- Латышев Д.Ю., Лобанов Ю.Ф., Дорохов Н.А., Болденкова И.Ю., Тайоразова Г.Б., Алимбаева А.Р., Аильбаева Н.М., Абылгазинова А.Ж., Иманмадиева Д.М., Ахметжанова Д.О., Даирбеков Е.Е., Капанова А.А.**  
Эрозивный эзофагит у детей школьного возраста (пятилетний период наблюдения)
- Советов Б.С., Олжаева Р.Р., Смаилов Н.С., Кайрханова Ы.О., Муртазина Д.Д., Сыдыкова К.Т., Динжуманова Р.Т., Абылгазинова А.Ж.**  
Симпатикалық гиперактивация кезінде β-адреноблокатор метопрололдың, АМФ және аденозиннің метаболитикалық әсерлері
- Сакуов Ж.Н., Хасенбекова Ж.Р., Калиекова К.С., Уызбаева И.К., Жантуреева А.А., Жусупова Г.Д., Таржанова Д.Ш.**  
Исследование ранозаживляющих свойств субстанции на основе растения Жузгун (G 15) в эксперименте
- Койбасова Л.У., Демченко Г.А., Абдрешов С.Н., Парманбекова М.Х., Жунусова Г.С., Джусипбекова Б.А., Байболатова Л.М.**  
Эндотелиальная дисфункция лимфатических сосудов крыс при остром панкреатите и его коррекция

**Мазмұны**

**БІРТУМА ЗЕРТТЕУЛЕР**

- 7-15 Шаханова А.Т., Жумадилова З.К., Каскабаева А.Ш., Шаханов Т.Е., Муздубаева Ж.Е., Узбеканова А.К., Козыбаева А.Ж., Байбакирова Я.Е., Ахан А.Н.**  
АСТ/АЛТ, APRI index, FIB4 Score инвазивті емес индекстердің көмегімен сүлелі панкреатиті бар науқас адамдарда бауыр фиброзының түзілуін бағалау
- 16-23 Абдул М., Никитин И.Г., Гапонова И.И., Васильева И.В., Алиева С.А., Байбунова А.Б.**  
NAT2 гені полиморфизмі АҚТҚ-жұқпасы және туберкулезбен қос инфекцияланған науқастардағы тәуекел факторы
- 24-33 Ахметов А.Ж., Булегенов Т.А., Аймагамбетов М.Ж., Омаров Н.Б., Колядо В.Б., Байбусинова А.Ж., Жусупов С.М., Масалов А.Е., Абдрахманов С.Т., Әуенов М.Ә.**  
Созылмалы панкреатитпен ауыратын науқастардың өмір сүру сапасы
- 34-39 МадиеваМ., Раисов Д., Альмисаев К., Культуманова Н., Муканова А., ИльяшеваГ., Ленский Е., Тлегенов А., Ерланов А., Естаева Ж., Жакупова А., Заманбек А.**  
Қазақстанның Абай ауданында тұратын ер адамдардағы сүйектінің минералды тығыздығы
- 40-53 Чередниченко О.Г., Демченко Г.А., Капышева У.Н., Бахтиярова Ш.К., Пилюгина А.Л., Кожаниязова У.Н., Жаксымов Б.И., Койбасова Л.У.**  
Иммунологиялық және цитогенетикалық статус Алматы қаласы және Алматы облысындағы дені сау тұрғындарының салыстырмалы динамикасы
- 54-62 Латышев Д.Ю., Лобанов Ю.Ф., Дорохов Н.А., Болденкова И.Ю., Тайоразова Г.Б., Алимбаева А.Р., Аильбаева Н.М., Абылгазинова А.Ж., Иманмадиева Д.М., Ахметжанова Д.О., Даирбеков Е.Е., Капанова А.А.**  
Мектеп жасындағы балалардағы эрозиялық эзофагит (бес жылдық бақылау)
- 63-72 Советов Б.С., Олжаева Р.Р., Смаилов Н.С., Кайрханова Ы.О., Муртазина Д.Д., Сыдыкова К.Т., Динжуманова Р.Т., Абылгазинова А.Ж.**  
Метаболические эффекты β-адреноблокатора метопролола, АМФ и аденозина при симпатической гиперактивации
- 73-81 Сакуов Ж.Н., Хасенбекова Ж.Р., Калиекова К.С., Уызбаева И.К., Жантуреева А.А., Жусупова Г.Д., Таржанова Д.Ш.**  
Жүзгүн өсімдігінің негізіндегі субстанциясының жараны емдеу қасиетін эксперименттік зерттеу (G15)
- 82-90 Койбасова Л.У., Демченко Г.А., Абдрешов С.Н., Парманбекова М.Х., Жунусова Г.С., Джусипбекова Б.А., Байболатова Л.М.**  
Жедел панкреатит кезінде егеу құйрықтардың лимфа тамырларының эндотелий дисфункциясы және оны түзету

**Kosherbayeva L.K., Altynbekov K.K., Imangalieva L.T., Akhtayeva N.S., Kozhageldiyeva L., Kurmanalina S.K., Imamatdinova A.M.**

Primary care psychologists' knowledge of autism spectrum disorders

**Koshmaganbetova G.K., Zhylybekova A., Grjibovski A.M., Glushkova N.**

Perceptions of informal care for older adults by healthcare and social workers in Kazakhstan: a qualitative study

**Bolatov A., Amanzholov A.D., Mukazhanova A.E., Smailova D.S., Zhorokpayeva M.D.**

Validation of healthcare workers' motivation scale in Kazakhstan

**Akpanova T.Zh., Rakhypbekov T.K., Mussakhanova A.K., Dauletyarova M.A., Jamedinova U.S.**

Awareness of the "One Health" principles among specialists of the Public Health system and Veterinary service of Kazakhstan

**Орақбай Л.Ж., Молдамырза С.С., Адилханова А.Н.**

Қазақстанның алғашқы медициналық-санитарлық көмек жүйесіндегі созылмалы жұқпалы емес ауруы бар науқастарды диспансерлік бақылауды ұйымдастыру бойынша қолданыстағы нормативтік-құқықтық базасын зерделеу

**Алтынбеков С.А., Алтынбекова Г.И., Садвакасова Г.А.**

К вопросу о закреплении законодательной нормы добровольного скрининга на определение психоактивных веществ в биологических средах

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

**Maimysheva S.Yu., Karazhanova L.K., Orekhov A.Yu., Chinybaeva A.A., Ashirov B.M.**

Pathophysiological and Clinical Correlations between Bronchial Asthma and Metabolic Syndrome: A Review

**Dautbayeva Zh.S., Abdrakhmanova Zh.S., Rakhimzhanova R.I., Akhmedyanova Z.U., Makenkyzy A., Takeeva N.F., Saitova K.M., Kussainova A.A., Kassym L.T.**

Exploring clinical, pathogenetic, and diagnostic dimensions of nasolacrimal drainage system pathologies

**Баймуханова М.С., Курманова Г.М., Аканов Ж.А.**

HSV -инфекция и сахарный диабет. Обзор литературы

**Надыров К.Т., Самарова У.С., Малгаждарова А.Е. Алдабекова Г.У., Абрашидова С.Б.**

Распространённость и факторы риска гестационного сахарного диабета

**91-98 Кошербаева Л.К., Алтынбеков К.К., Имангалиева Л.Т., Ахтаева Н.С., Кожгельдиева Л., Курманалина С.К., Имаматдинова А.М.**

Аутизм спектрінің бұзылуы туралы алғашқы медициналық-санитарлық көмек психологтарының білімі

**99-107 Кошмаганбетова Г.К., Жылкыбекова А., Гржибовский А.М., Глушкова Н.Е.**

Қазақстандағы денсаулық сақтау және әлеуметтік қызметкерлердің қарттарға күтім жасау туралы қабылдауы: сапалы зерттеу

**108-115 Болатов А., Аманжолов А.Д., Мұқажанова А.Е., Смаилова Д.С., Жорокпаева М.Д.**

Қазақстандағы медицина қызметкерлерінің мотивациясын анықтау шкаласын валидациялау

**116-122 Акпанова Т.Ж., Рахыпбеков Т.К., Мусаханова А.К., Даулетьярова М.А., Джамединова У.С.**

Қазақстанның денсаулық сақтау жүйесі мен ветеринариялық қызметі мамандарының "Бірыңғай Денсаулық" қағидаттары туралы хабардар болуы

**123-128 Орақбай Л.Ж., Молдамырза С.С., Адилханова А.Н.**

Анализ действующей нормативно-правовой базы Казахстана в системе первичной медико-санитарной помощи по организации диспансерного наблюдения больных с хроническими неинфекционными заболеваниями

**129-135 Алтынбеков С.А., Алтынбекова Г.И., Садвакасова Г.А.**

Биологиялық ортадағы психоактивті заттарды анықтауға ерікті скринингтің заңнамалық нормасын бекіту туралы мәселеге

## ӘДЕБИЕТТІК ШОЛУ

**136-143 Маймышева С.Ю., Каражанова Л.К., Орехов А.Ю., Чиныбаева А.А., Аширов Б.М.**

Бронх демікпесі мен метаболикалық синдромның өзара патогенетикалық байланысына және клиникалық көріністеріне: әдебиеттік шолу

**144-154 Дәутбаева Ж.С., Абдрахманова Ж.С., Рахимжанова Р.И., Ахмедиянова З.У., Мәкенқызы А., Тәкеева Н.Ф., Сәитова К.М., Құсайынова А.А., Қасым Л.Т.**

Назолакримальды дренаждық жүйенің патологиясының клиникалық-патогенетикалық және диагностикалық аспектілері

**155-163 Баймуханова М.С., Курманова Г.М., Аканов Ж.А.**

HSV инфекциясы және қант диабеті. Әдеби шолу

**164-174 Надыров К.Т., Самарова У.С., Малгаждарова А.Е., Алдабекова Г.У., Абрашидова С.Б.**

Гестациялық қант диабетінің таралуы және қауіп факторлары

**Slobodchikova T.S., Izmailovich M.R., Amirbekova J.T., Tayzhanova D.Zh., Skvortsova A.V., Vazenmiller D.V., Mustafin R.T., Tanriverdiev K.F., Shaikhina Z.T.**  
Features of preeclampsia course at IVF-induced pregnancy: literary review

**Kurmasheva A.T., Khismetova Z.A., Iskakova N.S., Serikova-Esengeldina D.S., Rakhmetova V.S., Akhmetova K.M.**

Current medical and social problems of hereditary diseases in children, including spinal muscular atrophy. Literature review

**Zhanbyrbaev S.Zh., Auyenov M.A., Abdrakhmanov S.T., Dzhumabekov A.T., Kulzhanov M.K., Masalov A.E., Baytoreev M.S., Kashtaev R.E., Omarov N.B., Aimagambetov M.Zh.**

Measures to prevent complications in thoracic surgery. Review.

### **МЕДИЦИНСКОЕ ОБРАЗОВАНИЕ**

**Kozhanova S.K., Esbolatova G.M., Sadykova D.O., Uzbekova S.E.**

Effective assessment methods in integrated modular learning

### **КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ**

**Biniyazova A.A., Khaibullin T.N., Filippova N.A., Alimkhanova A.N., Zhumagali D.Sh.**

Mirror therapy in the treatment of phantom pain. A case report

**Gainutdin A.E., Nersesov A.V., Raisova A.M., Suleimenova D.S., Ashimova N.A., Madenova S.S., Shamshidinova M.A., Ismagulova M.A., Mustapayeva A.A., Seitman B.A., Rakhmataliyeva M.N., Kakimova M.T., Aznabakieva M.M., Yessimova A.A.**

Determination of nutritional status in patients with inflammatory bowel diseases using bioimpedance research. Analysis of clinical cases

**Құрбанбеков Н.Ә., Кусманова Н.Ж., Сембиева Ж.М., Алимханова Г.Н., Сулейменов М.Б.**

Клинический случай: некототическая гиперглицинемия у новорожденного

**Каражанова Л.К., Чиныбаева А.А., Орехов А.Ю.**  
Кардиомиопатия Такоцубо в послеродовом периоде: клинический случай

**Бастарбекова Л.А., Рахимжанова Р.И., Даутов Т.Б., Алтенов К.С., Молдаханова Ж.А., Бимахан А.Ж., Калиев Б.Б.**

Поздняя комплексная диагностика и коррекция тотального аномального дренажа легочных вен у пациентки репродуктивного возраста

**175-185 Слободчикова Т.С., Измайлович М.Р., Амирбекова Ж.Т., Тайжанова Д.Ж., Скворцова А.В., Вазенмиллер Д.В., Мустафин Р.Т., Танriverdiev К.Ф., Шайхина З.Т.**  
ЭҚҰ-мен индуцирленген жүктілік кезіндегі преэклампсия ағымының ерекшелігі: әдеби шолу

**186-193 Курмашева А.Т., Хисметова З.А., Искакова Н.С., Серикова-Есенгельдина Д.С., Рахметова В.С., Ахметова К.М.**

Балалардағы тұқым қуалайтын аурулардың, соның ішінде жұлын бұлшықет атрофиясының қазіргі медициналық-әлеуметтік мәселелері. Әдеби шолу

**194-202 Жанбырбаев С.Ж., Әуенов М.Ә., Абдрахманов С.Т., Джумабеков А.Т., Кулжанов М.К., Масалов А.Е., Байтoreev М.С., Каштаев Р.Е., Омаров Н.Б., Аймагамбетов М.Ж.**

Торакалды хирургиядағы асқынулардың алдын алу шаралары. Әдебиеттерге шолу.

### **МЕДИЦИНАЛЫҚ БІЛІМБЕРУ**

**203-209 Кожанова С.К., Есболатова Г.М., Садыкова Д.О., Узбекиова С.Э.**

Бағалаудың тиімді әдістері біріктірілген модульдік оқытуда

### **КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙ**

**210-214 Биниязова А.А., Хайбуллин Т.Н., Филиппова Н.А., Алимханова А.Н., Жұмағали Д.Ш.**

Фантомды ауырсыну еміндегі айна терапиясы. Клиникалық жағдай

**215-221 Гайнутдин А.Е., Нерсесов А.В., Раисова А.М., Сулейменова Д.С., Ашимова Н.А., Маденова С.С., Шамшидинова М.А., Исмагулова М.А., Мустапаева А.А., Сеитман Б.А., Рахматалиева М.Н., Какимова М.Т., Азнабакиева М.М., Есимова А.А.**

Биоимпеданстық зерттеулерді қолдана отырып, ішектің қабыну аурулары бар науқастардың нутритивті анықтау. Анықтау. Клиникалық жағдайларды талдау

**222-228 Құрбанбеков Н.Ә., Кусманова Н.Ж., Сембиева Ж.М., Алимханова Г.Н., Сулейменов М.Б.**

Клиникалық жағдай: некототикалық гиперглицинемия жаңа туған нәрестеде

**229-234 Каражанова Л.К., Чиныбаева А.А., Орехов А.Ю.**  
Такоцубо кардиомиопатиясы көтерілген кезде: клиникалық жағдай

**235-240 Бастарбекова Л.А., Рахимжанова Р.И., Даутов Т.Б., Алтенов К.С., Молдаханова Ж.А., Бимахан А.Ж., Калиев Б.Б.**

Репродуктивті жастағы науқаста өкпе веналарының жалпы аномалиялық дренажын кеш кешенді диагностикалау және түзету

**НАО «Медицинский университет Семей»**  
**Министерство здравоохранения Республики Казахстан**  
**Редакционно-издательский отдел.**  
**071400, г. Семей, ул. Абая Кунанбаева, 103.**  
**Подписано в печать 30.06.2024 г.**  
**Формат 60x90/8. Печать цифровая.**  
**Усл. п. л. 30,5. Заказ 182.**  
**Тираж 500 экз.**