SMU
1953 SEMEY MEDICAL UNIVERSITY

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ ПРЕЗИДЕНТІНІҢ ЖАНЫНДАҒЫ
ҰЛТТЫҚ ҒЫЛЫМ АКАДЕМИЯСЫ

Online ISSN: 3007 – 0244
Print ISSN: 2410 – 4280
www.newjournal.ssmu.kz

Science & Healthcare

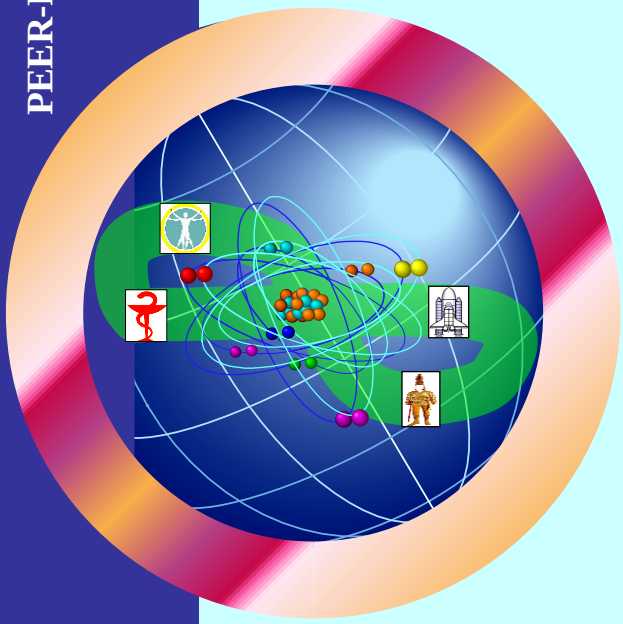
PEER-REVIEWED MEDICAL SCIENTIFIC JOURNAL

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Наука и Здравоохранение

Ғылым және Денсаулық Сақтау

РЕЦЕНЗИЯЛАНАТЫН МЕДИЦИНАЛЫҚ ҒЫЛЫМИ-ПРАКТИКАЛЫҚ ЖУРНАЛ



Volume 26,
Issue 6
2024

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

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

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

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

Подписной индекс 74611
в каталоге «Казпочта»
Цена свободная

Сайт http://newjournal.ssmu.kz
e-mail: selnura@mail.ru

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

Выпускающий редактор:
Э.Ф. Сапаргалиева
Переводчики:
С.А. Жаукенова, Н.А. Шумский

При цитировании материалов ссылка на журнал обязательна.

Отпечатано в типографии Медицинского университета Семей
Подписано в печать: 30.12.2024г.
Формат 60x90/8.
Печать цифровая. Усл.п.л 30,6
Тираж 500 экз., зак.185

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

НАУКА И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Том 26 №6, 2024

Журнал «Наука и Здравоохранение» - рецензируемый медицинский научно-практический журнал, который публикует результаты оригинальных исследований, обзоры литературы, клинические случаи, краткие сообщения и отчеты о конференциях по широкому кругу вопросов, связанных с клинической медициной и общественным здоровьем. Основной читательской аудиторией журнала является медицинское научное сообщество, практикующие врачи, докторанты и магистранты в области медицины и общественного здоровья.

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

Зам. главного редактора: **Д.М. Шабдарбаева**
доктор медицинских наук, профессор

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

The Ministry of Healthcare of the Republic of Kazakhstan

Publisher: NCJSC «Semey Medical University»

Established in 1999

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

The journal is included in the List of publications recommended by the Committee for Quality Assurance in the Field of Science and Higher Education of the Ministry of Science and Higher Education of the Republic of Kazakhstan for the publication of the main results of scientific activity **(Order from 12.07.2024 №603)**

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

Subscription index in catalogue of "Kazpost" 74611

Open price.

Website http://newjournal.ssmu.kz

e-mail: selnura@mail.ru

Address of editor office and publisher:
071400, Semey, Abay st. 103,
Tel. (7222) 56-42-09 (in1054)
Fax: (7222) 56-97-55

Publishing editor:
E.F. Sapargaliyeva
Translators:
S.A. Zhaukenova,
N.A. Shumskiy

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

Printed by printing office of Semey medical university
Signed in press on 30 December 2024
Format 60x90/8. 30,6 Digital printing.
Circulation 500 copies, ord. 185

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

SCIENCE & HEALTHCARE

PEER-REVIEWED SCIENTIFIC-PRACTICAL MEDICAL JOURNAL

Volume 26 №6, 2024

«Science & Healthcare» is a peer-reviewed scientific-practical medical journal, which publishes original articles, literature reviews, clinical case, short communications and conference reports covering all areas of clinical medicine and public health. The primary audience of the journal includes medical scientific community, practicing physicians, doctoral- and master - students in the fields of medicine and public health.

Chief editor: **A.A. Dyussupov**
Doctor of medical science, Professor

Deputy Editor in Chief: **D.M. Shabdarbayeva**
Doctor of medical science, Professor

Editorial board:
Abdrakhmanov A.S. (Nur-Sultan, Kazakhstan)
Akilzhanova A.R. (Nur-Sultan, Kazakhstan)
Akshulakov S.K. (Nur-Sultan, Kazakhstan)
Baimakhanov B.B. (Almaty, Kazakhstan)
Brusati Luca G. (Udine, Italy)
Vijai Kumar Chattu (Toronto, Canada)
Grjibovski A.M. (Arkhangelsk, Russian Federation)
Gurel Fazil Serdar (Ankara, Turkey)
Jerzy Krupinski Bielecki (Barselona, Spain)
Dautov T.B. (Nur-Sultan, Kazakhstan)
Zhumadilov Zh.Sh. (Nur-Sultan, Kazakhstan)
Karpenko A.A. (Novosibirsk, Russian Federation)
Kavalci Cemil (Ankara, Turkey)
Kovalchuk V.V. (St. Petersburg, Russian Federation)
Lesovoy V.N. (Kharkiv, Ukraine)
Luk'yanov S.A. (Moscow, Russian Federation)
Mutig K. (Sharite, Germany)
Noso Y. (Shimane, Japan)
Ramankulov Ye.M. (Nur-Sultan, Kazakhstan)
Stepanenko V.F. (Obninsk, Russian Federation)
Tapbergenov S.O. (Semey, Kazakhstan)
Trinchero Elisabetta Flora Olga (Millan, Italy)
Hosseini Hengameh (Scranton, United States of America)
Hoshi M. (Hiroshima, Japan)
Sheinin Anton (Tel-Aviv, Israel)

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

ҒЫЛЫМ ЖӘНЕ ДЕНСАУЛЫҚ САҚТАУ

РЕЦЕНЗИЯЛАНАТЫН МЕДИЦИНАЛЫҚ ҒЫЛЫМИ-ПРАКТИКАЛЫҚ ЖУРНАЛ

Том 26 №6, 2024

«Ғылым және денсаулық сақтау» журналы - рецензияланатын медициналық ғылыми-практикалық журнал, клиникалық медицина мен қоғамдық денсаулықпен байланысты бірегей зерттеулер нәтижелерін, әдеби шолуларды, кең шеңберлі сұрақтар бойынша конференциялар туралы қысқа мәлімдемелер мен есептерді жариялайды. Медициналық ғылыми қоғамдастық, тәжірибелік дәрігерлер, медицина мен қоғамдық денсаулық саласындағы докторанттар мен магистранттар журналдың негізгі оқырман аудиториясы болып табылады.

Бас редактор: **А.А. Дюсупов**
медицина ғылымдарының докторы, профессор

Бас редактордың орынбасары: Д.М. Шабдарбаева,
медицина ғылымдарының докторы, профессор

Редакциялық кеңес:
Абдрахманов А.С. (Нұр-Сұлтан, Қазақстан)
Ақылжанова А.Р. (Нұр-Сұлтан, Қазақстан)
Акшулаков С.К. (Нұр-Сұлтан, Қазақстан)
Баймаханов Б.Б. (Алматы, Қазақстан)
Брузати Лука Джиованни Карло (Удин, Италия)
Виджай Кумар Чатту (Торонто, Канада)
Гржибовский А.М. (Архангельск, Российская Федерация)
Гюрель Фазыл Сердар (Анкара, Түркия)
Джерзи Крупински Белецки (Барселона, Испания)
Даутов Т.Б. (Нұр-Сұлтан, Казақстан)
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)

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

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

Журнал Ғылыми еңбектің негізгі нәтижелерін жариялау үшін Қазақстан Республикасы Ғылым және жоғары білім министрлігінің Ғылым және жоғары білім саласында сапаны қамтамасыз ету комитеті ұсынатын ғылыми басылымдар Тізбесіне кіреді (Бұйрық №603 12.07.2024ж.)

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

Каталогтағы жазылу индексі «Казпочта» 74611

Бағасы еркін
Сайт http://newjournal.ssmu.kz
e-mail: selnura@mail.ru

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

Баспа редакторы:
Э.Ф. Сапаргалиева
Аудармашылар:
С.А. Жаукенова, Н.А. Шумский

Материалдарды дәйектеу кезінде журналға сілтеме жасау міндетті.

Семей медицина университетінің баспаханасында басылған

Баспаға қол қойылды 30.12.2024.
Формат 60x90/8. Баспа сандық.
Шартты-баспа парағы 30,6
Таралуы 500 дана. Зак.184

Содержание

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Geir Bjørklund 7-11
Preventing self-harm and suicide attempts in children and adolescents: a summary of evidence from targeted interventions

Apbassova M., Apbassova S.A., Svitich T.N., Shabdarbayeva D.M., Chaizhunusova N.Zh., Berikuly D., Bulegenov T.A., Lepesbayev M.N., Mussina A.A., Shalgumbayeva G.M., Amantayeva G.K., Dyussupov A.A. 12-20
The influence of days of the week, seasonality and lunar phases on the suicide rate in the cities of Semey, Ust-Kamenogorsk and Pavlodar region

Rakhmanov S.B., Balmagambetova A.D., Smagulov G.N. 21-27
Study of issues and prospects for the implementation of digital forensic diagnostics into practice

Katasheva D., Akhmetzhan A., Alekenova N., Akhtayeva N., Nurbaulina E. 28-37
Avoidable deaths from oncology disease in Aktobe region

Tugelbayeva A.M., Ivanova R.L., Toktabayeva B.Zh., Lobanov Yu.F. 38-48
Reactive arthritis in the context of connective tissue dysplasia – the role of the organism's microbiome

Abildinova G.Zh., Abildinova A.Zh., Urazbaeva G.S., Bekzhigitova Zh.B., Ainabekova L.M., Orazalina A.S., Smailova Zh.K., Chaizhunusova N.Zh., Shabdarbayeva D.M. 49-55
Characteristics of the intestinal microbiome in stroke patients with insulin resistance

Konysbekova A., Pashimov M., Abikulova A., Seiduanova L., Jumagaziyeva O., Qumar A. 56-63
Results of the implementation of the disease management program on chronic heart failure in the Republic of Kazakhstan

Abdul M., Nikitin I.G., Alieva S.A., Zheldibaeva U.T., Kasymkan A.E., Adilgozhina S.M., Yurkovskaya O.A., 64-71
Drug-induced liver injury in HIV-infected patients with active tuberculosis: comparative laboratory characterization

Ныгызбаева Р.Ж., Тусупбекова М.М., Стабаева Л.М., Иманбаева Г.Н., Абиева С.С., Абрамова Г.Д. 72-80
Саркоидоз және өкпе туберкулезі кезіндегі гранулематозды қабынуды клиника-морфологиялық және морфометриялық бағалау

Mussabekov A.S., Zhunussov Ye.T., Zhanaspayev M.A., Tlemisov A.S., Aubakirova S.K., Prokazyuk A.A. 81-87
Biomechanical study of the stability of osteosynthesis of the fracture of the proximal humerus by the developed device in comparison with a standard bone locking plate. Computer modeling by the finite element method

Table Of Contents

ORIGINAL ARTICLES

Гейр Бьёрклунд
Профилактика самоповреждения и попыток самоубийства у детей и подростков: обобщение данных целевых вмешательств

Апбасова М., Апбасова С.А., Свитич Т.Н., Шабдарбаева Д.М., Чайжунусова Н.Ж., Берікұлы Д., Булегенов Т.А., Лепесбаев М.Н., Мусина А.А., Шалгумбаева Г.М., Амантаева Г.К., Дюсупов А.А.
Влияние дней недели, сезонности и лунных фаз на уровень самоубийств в городах Семей, Усть-Каменогорск и Павлодарской области

Рахманов С.Б., Балмагамбетова А.Д., Смагулов Г.Н.
Изучение вопросов и перспектив внедрения в практику цифровой судебно-медицинской диагностики

Каташева Д., Ахметжан А., Алекенова Н., Ахтаева Н., Нурбаулина Э.
Предотвратимая смертность от онкологических заболеваний в Актюбинской области

Тугелбаева А.М., Иванова Р.Л., Токтабаева Б.Ж., Лобанов Ю.Ф.
Реактивный артрит на фоне дисплазии соединительной ткани – роль микробиома организма

Абильдинова Г.Ж., Абильдинова А.Ж., Уразбаева Г.С., Бекжигитова Ж.Б., Айнабекова Л.М., Оразалина А.С., Смаилова Ж.К., Чайжунусова Н.Ж., Шабдарбаева Д.М.
Характеристика микробиома кишечника при инсульте у пациентов с инсулинорезистентностью

Конысбекова А., Пашимов М., Абикулова А., Сейдуанова Л., Джумагазиева О., Кумар А.
Результаты реализации Программы управления заболеваниями по хронической сердечной недостаточности в Республике Казахстан

Абдул М., Никитин И.Г., Алиева С.А., Желдибаева У.Т., Қасымқан А.Е., Адильгожина С.М., Юрковская О.А.
Лекарственные поражения печени у ВИЧ-инфицированных пациентов с активным туберкулезом: сравнительная лабораторная характеристика

Nygyzbayeva R.Zh., Tussupbekova M.M., Stabayeva L.M., Imanbayeva G.N., Abieva S.S., Abramova G.D.
Clinical, morphological and morphometric assessment of granulomatous inflammation in sarcoidosis and pulmonary tuberculosis

Мусабеков А.С., Жунусов Е.Т., Жанаспаев М.А., Тлемисов А.С., Аубакирова С.К., Проказюк А.А.
Биомеханическое исследование стабильности остеосинтеза перелома проксимального отдела плечевой кости разработанным устройством в сравнении со стандартной накостной блокируемой пластиной. Компьютерное моделирование методом конечных элементов

Мадиева М., Культуманова Н., Альмисаев К., Муканова А., Раисов Д., Берсимбекова Г., Канапиянова Г.
Взаимосвязь между индексом массы тела и минеральной плотностью кости у населения среднего и пожилого возраста 88-93

Madiyeva M., Kultumanova N., Almisaev K., Mukanova A., Raissov D., Bersimbekova G., Kanapiyanova G.
The relationship between body mass index and bone mineral density in the middle-aged and elderly population

Ерходжаева Н.Х., Жаркинбекова Н.А., Ажаев С.А., Рустемова С.А., Сайфуллаева Л.К., Рашидов Э.Б., Сандыбаева А.Г., Кайыржанов Р.Б.
Молекулярно-генетические причины эпилептических энцефалопатий, нейродегенеративных заболеваний и комплексных неврологических фенотипов у детей в Туркестанском регионе 94-105

Yerkhojayeva N.H., Zharkinbekova N.A., Azhayev S.A., Rustemova S.A., Saifullaeva L.K., Rashidov E.B., Sandybayeva A.G., Kaiyrzhanov R.B.
Investigation of molecular genetic causes of epileptic encephalopathies, neurodegenerative diseases and complex neurological phenotypes in children in the Turkestan region

Ногаева М.Г., Кушимбаева К.Ш., Хабижанова В.Б., Тажиева А.Е., Горемыкина М.В., Исаева С.М., Дильманова Д.С.
Коморбидность при остеоартрите 106-114

Nogayeva M.G., Kushimbaeva K.Sh., Khabizhanova V.B., Tazhiyeva A.E., Goremykina M.V., Issayeva S.M., Dilmanova D.S.
Comorbidity in osteoarthritis

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

REVIEWS

Madiyeva M., Kaskabayeva A., Kultumanova N., Bersimbekova G., Kanapiyanova G., Sarmanova Zh., Sabyrkyzy M.
The Role of BsmI and ApaI Polymorphisms of the Vitamin D Receptor Gene in the Development of Low Bone Mineral Density in Adults. Literature Review 115-121

Мадиева М., Каскабаева А., Культуманова Н., Берсимбекова Г., Канапиянова Г., Сарманова Ж., Сабыркызы М.
Роль полиморфизмов BsmI, ApaI гена рецептора витамина D в развитии низкой минеральной плотности костной ткани у взрослых. Обзор литературы

Bekbosynova M.S., Jetybaeva S.K., Aipov B.R., Nurlan K.R., Sailybaeva A.I., Taukelova A.T., Laiskanov I.A., Aldanysh Zh.Zh., Kushugulova A.R.
Study of the Gut Microbiota Composition Role in the Context of Chronic Heart Failure Development: Review of Current Data 122-131

Бекбосынова М.С., Джетыбаева С.К., Аипов Б.Р., Нурлан К.Р., Сайлыбаева А.И., Тауекелова А.Т., Лаисканов И.А., Алданыш Ж.Ж., Кушугулова А.Р.
Исследование роли состава микробиоты кишечника в контексте развития хронической сердечной недостаточности: обзор современных данных

Әнапия Б.Б., Ерекеш А.А., Манатова А.М., Жумабаев М.Б., Саменова Д.Е., Джангалиев Д.Т., Бейбіт Ә.Б., Куаныш Ж.М.
Сравнительная характеристика методов реконструкции молочной железы. Обзор литературы 132-141

Anapiya B.B., Erekesh A.A., Manatova A.M., Zhumabayev M.B., Samenova D.E., Dzhangaliev D.T., Beibit A.B., Kuanysh Zh.M.
Comparative characteristics of breast reconstruction methods. Literature review

Abdugafarov S.A., Assykbaev M.N., Daniyarova G.D., Altynova Sh.Kh., Shaisultanova S.T., Rakhimzhanova S.S., Pya Yu.V., Manatova A.M.
Diagnosis and treatment of kidney transplant rejection: A literature review 142-151

Абдугафаров С.А., Ассыкбаев М.Н., Даниярова Г.Д., Алтынова Ш.Х., Шайсултанова С.Т., Рахимжанова С.С., Пя Ю.В., Манатова А.М.
Диагностика и лечение отторжения трансплантата почки: обзор литературы

Кузнецова Т.В., Сабирова А.А., Сальжанова Д.Б., Дуйсенбаева Б., Манатова А.М., Оразалина А.С., Ван О.Т., Сыздыкбаев М.К.
Значимость визуального скрининга рака легких 152-163

Kuznetsova T.V., Sabirova A.A., Salzhanova D.B., Duisenbayeva B.S., Manatova A.M., Orazalina A.S., Van O.T., Syzdykbayev M.K.
The importance of visual screening for lung cancer

Абильбаева А.А., Тарабаева А.С.
Роль биомедицинской информатики в изучении бронхолегочной дисплазии 164-172

Abilbayeva A., Tarabayeva A.S.
The role of biomedical informatics in the study of bronchopulmonary dysplasia

Аймолдина А.А., Батпенова Г.Р., Алгазина Т.О., Киян В.С., Перцух Ю.С., Амантаев Д.М.
Современное состояние устойчивости дерматофитов к антимикотическим препаратам 173-183

Aimoldina A.A., Batpenova G.R., Algazina T.O., Pertsukh Yu.S., Amantayev D.M., Kiyan V.S.
Current state of dermatophyte resistance to antimycotic agents

Айдарбекова Д.Н., Нускабаева Г.О., Садыкова К.Ж., Нұрдинов Н.С., Анартаева М.У., Сарсенбаева Г.Ж., Кемельбеков К.С., Сейдахметова А.А.
Метаболизмдік синдромы бар адамдарда NPY және FTO гендер полиморфизмдерін зерттеу: әдеби шолу
184-195 **Aidarbekova D.N., Nuskabayeva G.O., Sadykova K.Zh., Nurdinov N.S., Anartayeva M.U., Sarsenbayeva G.Zh., Kemelbekov K.S., Seidakhmetova A.A.**
Investigation of NPY and FTO gene polymorphism in individuals with metabolic syndrome: literature review

Қуандық Ұ.Е., Омарова А.О.
Жалпы орта білім беру мекемелері жағдайында оқушылардың гигиеналық мәдениеті. Әдебиетке шолу
196-210 **Kuandyk U.E., Omarova A.O.**
Hygienic culture of students in the conditions of secondary educational institutions. Literature review

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

CLINICAL CASE

Akhmetova A.K., Dyusseneva D.K., Kussainova A.A., Seidullaeva A.Zh., Kozhakhmetova D.K., Botabayeva A.S., Shamshudinov T.M., Zhokebaeva M.S., Petrova Yu.V., Kassym L.T.
Ustekinumab: a genetically engineered biologic for Psoriasis treatment – a case report
211-218 **Ахметова А.К., Дюсенева Д.К., Кусаинова А.А., Сейдуллаева А.Ж., Кожахметова Д.К., Ботабаева А.С., Шамшудинов Т.М., Жокебаева М.С., Петрова Ю.В., Касым Л.Т.**
Устекинумаб: генно–инженерный биологический препарат для лечения псориаза – клинический случай

Messova A.M., Sanbaev M., Temirkhanova R.B., Yurkovskaya O.A., Popovich Yu.G., Tanysheva G.A.
Use of a new device for drainage of the pleural cavity in children
219-224 **Месова А.М., Санбаев М., Темирханова Р.Б., Юрковская О.А., Попович Ю.Г., Танышева Г.А.**
Использование нового устройства для дренирования плевральной полости у детей

Орынбасарова К.К., Таджибаева К.Б., Ускенбаева У.А.
Эозинофильное поражение желудочно-кишечного тракта у детей. Клинический случай
225-229 **Orynbassarova K.K., Tajibayeva K.B., Uskenbayeva U.A.**
Eosinophilic gastrointestinal diseases in children. Clinical case

Nurgaliyeva B., Akzhalova Yu., Khaidarov S., Moldakaryzova A.
A Case of Autoimmune Complications Following COVID-19 Vaccination with SinoVac-CoronaVac (China)
230-233 **Нургалиева Б., Акжалова Ю., Хайдаров С., Молдакарызова А.**
Случай аутоиммунных осложнений после вакцинации от COVID-19 препаратом Sinovac-Coronavac (Китай)

Maukayeva S.B., Nuralinova G.I., Issabekova Zh.B., Apbasova S.A., Shabdarbayeva D.M., Tanysheva G.A., Goremykina M.V., Kudaibergenova N.K., Berikuly D., Argynbekova D.Zh., Mautkhanova A.K.
Community-acquired pneumonia in pregnant. Clinical case
234-241 **Маукаева С.Б., Нуралинова Г.И., Исабекова Ж.Б., Апбасова С.А., Шабдарбаева Д.М., Танышева Г.А., Горемыкина М.В., Кудайбергенова Н.К., Берікұлы Д., Аргынбекова Д.Ж., Маутханова А.К.**
Внебольничная пневмония у беременных. Клинический случай

Received: 15 August 2024 / Accepted: 30 October 2024 / Published online: 30 December 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.6.001

UDC 616.89-008.441.44

PREVENTING SELF-HARM AND SUICIDE ATTEMPTS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS: A SUMMARY OF EVIDENCE FROM TARGETED INTERVENTIONS

Geir Bjørklund[1], https://orcid.org/0000-0003-2632-3935

[1] **Council for Nutritional and Environmental Medicine (CONEM), Mo i Rana, Norway.**

Abstract

Introduction. Self-harm and suicide attempts are critical global health challenges that significantly impact adolescents. Adolescents are particularly vulnerable to psychological distress, which often manifests as self-harm, a behavior strongly linked to disorders such as depression, anxiety, and emotional dysregulation.

The aim is to summarize the findings from the 2024 report by the Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services (SBU) on interventions to prevent self-harm and suicide attempts in adolescents.

Materials and methods. The analysis included 28 randomized controlled trials, along with systematic reviews and meta-analyses, covering a range of interventions for adolescents aged 12 to 18 who had a documented history of self-harm or suicide attempts.

Results. Dialectical Behavior Therapy for Adolescents (DBT-A) has been shown to reduce the recurrence of self-harm behaviors significantly. It is well-received by adolescents and their families, with a four-month program offering cost-effective outcomes compared to usual care. Internet-based Emotional Regulation Individual Therapy for Adolescents (IERITA), based on DBT-A, may reduce non-suicidal self-injury (NSSI), though more randomized studies are needed to confirm its efficacy. Adolescents who identify as part of a sexual minority, those with risky substance use, and those in the juvenile justice system have an increased risk of self-harm. However, there is a lack of targeted prevention studies for these groups. Further research is required on interventions that enhance safety following a suicide attempt, such as the SAFETY family intervention and the value of patient-driven admissions in acute care settings.

Conclusion. The results indicate the potential to expand access to effective treatments like DBT-A beyond metropolitan areas. Additionally, IERITA may complement existing care for adolescents without immediate suicide risk.

Keywords*: self-harm, suicide prevention, adolescents, DBT-A, IERITA, psychological interventions.*

Резюме

ПРОФИЛАКТИКА САМОПОВРЕЖДЕНИЯ И ПОПЫТОК САМОУБИЙСТВА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ: ОБОБЩЕНИЕ ДАННЫХ ЦЕЛЕВЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

Гейр Бьёрклунд[1], https://orcid.org/0000-0003-2632-3935

[1] **Совет по вопросам питания и экологической медицины (CONEM), г. Мо-и-Рана, Норвегия.**

Введение. Самоповреждение и попытки самоубийства являются критическими глобальными проблемами здравоохранения, которые существенно влияют на подростков. Подростки особенно уязвимы к психологическому стрессу, который часто проявляется как самоповреждение, поведение, тесно связанное с такими расстройствами, как депрессия, тревожность и эмоциональная дисрегуляция.

Целью является обобщение выводов из отчета 2024 года Шведского агентства по оценке медицинских технологий и оценке социальных служб (SBU) о вмешательствах по предотвращению самоповреждения и попыток самоубийства у подростков.

Материалы и методы. Анализ включал 28 рандомизированных контролируемых испытаний, а также систематические обзоры и метаанализы, охватывающие ряд вмешательств для подростков в возрасте от 12 до 18 лет, у которых была задокументированная история самоповреждения или попыток самоубийства.

Результаты. Было показано, что диалектическая поведенческая терапия для подростков (DBT-A) значительно снижает рецидивы поведения самоповреждения. Подростки и их семьи хорошо ее принимают, четырехмесячная программа предлагает экономически эффективные результаты по сравнению с обычным лечением. Интернет-терапия эмоциональной регуляции для подростков (IERITA), основанная на DBT-A, может снизить несуицидальное самоповреждение (NSSI), хотя для подтверждения ее эффективности необходимы дополнительные

рандомизированные исследования. Подростки, которые идентифицируют себя как часть сексуального меньшинства, лица, употребляющие опасные вещества, и лица, находящиеся в системе ювенальной юстиции, имеют повышенный риск самоповреждения. Однако для этих групп не хватает целевых профилактических исследований. Необходимы дальнейшие исследования вмешательств, которые повышают безопасность после попытки самоубийства, таких как семейное вмешательство SAFETY и ценность госпитализации, инициированной пациентом, в учреждениях интенсивной терапии.

Заключение. Результаты указывают на потенциал расширения доступа к эффективному лечению, такому как DBT-A, за пределами мегаполисов. Кроме того, IERITA может дополнять существующую помощь подросткам без непосредственного риска самоубийства.

Ключевые слова: *самоповреждение, профилактика самоубийств, подростки, DBT-A, IERITA, психологические вмешательства.*

Түйіндеме

БАЛАЛАР МЕН ЖАСӨСПІРІМДЕРДЕ ӨЗ-ӨЗІНЕ ЗИЯН КЕЛТІРУ ЖӘНЕ ҚОЛ ЖҰМСАУ ӘРЕКЕТТЕРІНІҢ АЛДЫН АЛУ: МАҚСАТТЫ АРАЛАУ ДЕРЕКТЕРІНІҢ ҚОРЫТЫНДЫСЫ

Гейр Бьёрклунд[1], **https://orcid.org/0000-0003-2632-3935**

[1] Тамақтану және қоршаған ортаны қорғау жөніндегі кеңес (CONEM), Мо и Рана, Норвегия.

Кіріспе. Өз-өзіне зиян келтіру және өзіне қол жұмсау әрекеттері жасөспірімдерге айтарлықтай әсер ететін маңызды жаһандық денсаулық мәселесі болып табылады. Жасөспірімдер психологиялық күйзеліске әсіресе осал, ол көбінесе өзін-өзі зақымдау, депрессия, мазасыздық және эмоционалдық реттеудің бұзылуы сияқты бұзылулармен тығыз байланысты мінез-құлық ретінде көрінеді.

Жұмыстың мақсаты. Швеция денсаулық сақтау технологияларын бағалау және әлеуметтік қызметтерді бағалау агенттігінің (SBU) жасөспірімдердің өзіне зиян келтіруі мен суицид әрекеттерінің алдын алу шаралары туралы 2024 жылғы есебінің нәтижелерін қорытындылау.

Материалдар мен әдістер. Талдау 28 рандомизацияланған бақыланатын сынақтарды, сондай-ақ өз-өзіне зиян келтіру немесе өзіне қол жұмсау әрекеттерінің құжатталған тарихы бар 12 мен 18 жас аралығындағы жасөспірімдерге арналған араласулар ауқымын қамтитын жүйелі шолулар мен мета-талдауларды қамтыды.

Нәтижелер. Жасөспірімдерге арналған диалектикалық мінез-құлық терапиясы (DBT-A) өзін-өзі зақымдау мінез-құлқының қайталануын айтарлықтай төмендететінін көрсетті. Оны жасөспірімдер мен олардың отбасы жақсы қабылдайды және төрт айлық бағдарлама дәстүрлі емдеумен салыстырғанда үнемді нәтиже береді. Диалектикалық мінез-құлық терапиясы DBT-A негізіндегі Интернетке негізделген жасөспірімдерге арналған эмоционалды реттеу терапиясы (IERITA) суицидтік емес өзін-өзі жарақаттауды (NSSI) азайтуы мүмкін, бірақ оның тиімділігін растау үшін қосымша рандомизацияланған сынақтар қажет. Өзін жыныстық азшылықтың бір бөлігі деп санайтын жасөспірімдер, қауіпті заттарды пайдаланатындар және кәмелетке толмағандар ісі жөніндегі әділет жүйесіндегілер өздеріне зиян келтіру қаупі жоғары. Дегенмен, бұл топтар үшін мақсатты профилактикалық зерттеулер жоқ. Өз-өзіне қол жұмсау әрекетінен кейін қауіпсіздікті жақсартатын араласулар бойынша қосымша зерттеулер қажет, мысалы, SAFETY (ҚАУІПСІЗДІК) отбасылық араласуы және жедел медициналық көмек көрсету жағдайында пациенттің бастамасымен қабылдаудың мәні.

Қорытынды. Нәтижелер мегаполистерден тыс диалектикалық мінез-құлық терапиясы DBT-A сияқты тиімді емдеу әдістеріне қолжетімділікті кеңейту мүмкіндігін көрсетеді. Сонымен қатар, интернетке негізделген жасөспірімдерге арналған эмоционалды реттеу терапиясы IERITA өз-өзіне қол жұмсау қауптілігі бар жасөспірімдерге қолданыла алады.

Түйін сөздер: *өзіне зиян келтіру, суицидтің алдын алу, жасөспірімдер, диалектикалық мінез-құлық терапиясы (DBT-A), интернетке негізделген жасөспірімдерге арналған эмоционалды реттеу терапиясы (IERITA), психологиялық араласу.*

For citation / Для цитирования / Дәйексөз үшін:

Geir Bjørklund Preventing self-harm and suicide attempts in children and adolescents: a summary of evidence from targeted interventions // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2024. Vol.26 (6), pp. 7-11. *doi 10.34689/SH.2024.26.6.001*

Гейр Бьёрклунд Профилактика самоповреждения и попыток самоубийства у детей и подростков: обобщение данных целевых вмешательств // Наука и Здравоохранение. 2024. Т.26 (6). С. 7-11. *doi 10.34689/SH.2024.26.6.001*

Гейр Бьёрклунд Балалар мен жасөспірімдерде өз-өзіне зиян келтіру және қол жұмсау әрекеттерінің алдын алу: мақсатты аралау деректерінің қорытындысы // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2024. Т.26 (6). Б. 7-11. *doi 10.34689/SH.2024.26.6.001*

Introduction

Self-harm and suicide attempts are critical global health challenges that significantly impact adolescents. Adolescents are particularly vulnerable to psychological distress, which often manifests as self-harm, a behavior strongly linked to disorders such as depression, anxiety, and emotional dysregulation. The rising rates of suicide among adolescents, particularly those aged 12 to 18, underline the urgency of implementing effective prevention measures. In response to this crisis, the Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services (SBU) evaluated evidence-based interventions aimed at reducing self-harm behaviors and suicide attempts in adolescents (SBU, 2024).

The aim is to summarize the findings from the 2024 report by the Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services (SBU) on interventions to prevent self-harm and suicide attempts in adolescents.

These therapies have shown significant promise in clinical settings and are particularly relevant for healthcare professionals seeking practical, evidence-based approaches to treating adolescents at risk of self-harm (SBU, 2024).

Adolescent self-harm is a multifaceted behavior often triggered by emotional distress, which can lead to long-term psychological consequences if left untreated. Although self-harm is not always intended as a means of suicide, it is a strong predictor of future suicide attempts and requires timely intervention to prevent more severe outcomes. Research indicates that early intervention can significantly reduce the recurrence of self-harm behaviors and lower the risk of suicide attempts. Addressing self-harm in adolescents is therefore critical, not only to prevent immediate harm but also to ensure their long-term psychological well-being (SBU, 2024).

The 2024 SBU report evaluated several psychological interventions designed to reduce self-harm in adolescents. Among these, DBT-A and IERITA stood out for their efficacy. DBT-A, adapted for adolescents from its original format for treating borderline personality disorder, focuses on improving emotion regulation and distress tolerance. IERITA, a novel online intervention, provides an accessible alternative to in-person therapy, particularly for adolescents in rural or underserved areas (SBU, 2024). The report also emphasized the need for tailored interventions to address high-risk populations, including LGBTQ+ adolescents, those with substance use disorders, and adolescents involved in the juvenile justice system.

Materials and methods

The methodology employed by the SBU report adhered to strict inclusion criteria to ensure the reliability of its findings. The analysis included 28 randomized controlled trials, along with systematic reviews and meta-analyses, covering a range of interventions for adolescents aged 12 to 18 who had a documented history of self-harm or suicide attempts. The studies reviewed were conducted across several countries, including the United States, the United Kingdom, and Sweden, providing a cross-cultural perspective on the effectiveness of the interventions.

The primary outcome of interest was the reduction in the recurrence of self-harm behaviors, while secondary outcomes included reductions in suicidal ideation and attempts. In addition to the quantitative data, qualitative findings from focus groups and interviews were integrated into the analysis. These qualitative insights provided valuable context regarding the acceptability and perceived benefits of the interventions from the perspective of both adolescents and their caregivers. The mixed-methods approach makes the report more nuanced regarding knowledge about the real-world application of interventions such as DBT-A and IERITA, highlighting the factors contributing to successful implementation and sustained outcomes (SBU, 2024).

Results

The findings of the SBU report demonstrated that DBT-A is the most effective intervention for reducing the recurrence of self-harm behaviors in adolescents. Studies reported a 70% reduction in self-harm within six months of treatment initiation, with these improvements being maintained over a 12-month follow-up period. DBT-A's structured approach, which focuses on developing emotion regulation, distress tolerance, and interpersonal effectiveness, made it adaptable for both individual and group settings. Group therapy provided additional benefits by fostering peer support, which further enhanced the adolescents' ability to regulate their emotions and reduce reliance on self-harm as a coping mechanism (SBU, 2024).

Table 1 compares the outcomes of various adolescent interventions, including DBT-A, IERITA, CBT, family-based therapy, and motivational interviewing.

Table 1.

Intervention outcomes (SBU, 2024).

Intervention	Outcome-reduction in self-harm (%)	Outcome-reduction in suicide attempts (%)	Treatment duration (months)	Group / individual
DBT-A	70	60	4	Both
IERITA	55	50	3	Individual
CBT	45	40	6	Both
Family-based therapy	40	35	6	Group
Motivational interviewing	35	30	1	Individual

One of the report's key findings was that a shortened version of DBT-A, delivered over four months instead of six, was just as effective as the longer format. This shortened version maintained therapeutic outcomes and reduced the time and resources required to deliver the therapy, making it a more scalable option for healthcare providers (SBU, 2024).

IERITA, delivered entirely online, showed promising results in reducing non-suicidal self-injury (NSSI) among

adolescents. Adolescents who completed the therapy experienced a 50-55% reduction in NSSI within three to six months. The online format of IERITA made it particularly attractive for adolescents who faced barriers to accessing traditional in-person therapy, such as those living in rural or underserved areas. However, the report emphasized that further research is needed to evaluate the long-term sustainability of these outcomes (SBU, 2024).

Cost-Effectiveness

The cost-effectiveness of the interventions was a significant factor in determining their feasibility for widespread use. DBT-A was highly cost-effective, with an estimated treatment cost of 45,000 SEK per adolescent. The cost savings generated by preventing the recurrence of self-harm behaviors were estimated at approximately 80,000 SEK per case. The shorter, four-month version of DBT-A enhanced its cost-effectiveness by reducing the time and resources required for treatment while maintaining the same level of efficacy.

Table 2 compares the cost-effectiveness of different interventions, including DBT-A, IERITA, CBT, and family-based therapy.

Table 2.

Cost-effectiveness of interventions (SBU, 2024).

Intervention	Cost per adolescent treated (SEK)	Estimated cost savings per prevented recurrence (SEK)	Additional cost of training/resources (SEK)
DBT-A	45,000	80,000	20,000
IERITA	25,000	60,000	15,000
CBT	35,000	50,000	10,000
Family-based therapy	55,000	70,000	30,000

IERITA, with an estimated treatment cost of 25,000 SEK per adolescent, presented an even more cost-effective solution. The online delivery of IERITA minimized overhead costs associated with in-person therapy, making it a valuable option for healthcare systems aiming to expand access to mental health services for adolescents. However, it is essential to note that ongoing therapist involvement, whether through online check-ins or in-person meetings, is essential to maintain the effectiveness of IERITA, which could impact its overall cost-efficiency depending on the level of therapist involvement required.

Ethical Considerations

The ethical considerations surrounding the treatment of adolescent self-harm are paramount. Ensuring confidentiality in group therapy settings, such as DBT-A, is critical for fostering an environment where adolescents feel safe discussing their personal experiences. The SBU report highlighted the importance of establishing clear protocols to protect the privacy of adolescents participating in group therapy, as breaches of confidentiality can undermine the therapeutic process. Adolescents are susceptible to privacy and trust issues, which makes maintaining confidentiality essential for fostering a safe and open environment for discussion. In group therapy settings like DBT-A, therapists must establish clear rules and boundaries to ensure that participants feel secure sharing their experiences without fear of judgment or breaches of privacy.

Data security becomes a primary ethical concern in the case of online interventions like IERITA. Adolescents engaging in online therapy must be assured that their personal information is protected, especially when sensitive topics such as self-harm and mental health are involved. The report emphasized the need for robust data protection measures to safeguard adolescents' privacy using digital therapy platforms. This is particularly important in light of the growing use of telehealth services, where concerns around data breaches and the security of online communications must be addressed.

Informed consent, particularly in family-based therapies, presents additional ethical challenges. Adolescents must be given the autonomy to participate in their care, and their preferences should be respected, even when parental involvement is necessary. The SBU report stressed the importance of balancing parental involvement with respecting the adolescent's right to confidentiality and self-determination in their treatment (SBU, 2024). This balance is crucial in ensuring that adolescents feel empowered in their recovery without feeling pressured by external parties, including parents or caregivers.

Discussion

The SBU report provides strong evidence supporting the use of DBT-A as the most effective intervention for reducing self-harm behaviors in adolescents. Its ability to address emotional dysregulation, which often underlies self-harm, combined with its structured and adaptable format, makes it well-suited for a variety of clinical settings. The shortened version of DBT-A, which maintains the same therapeutic efficacy as the more extended format while reducing resource requirements, enhances its feasibility for widespread implementation. The potential for delivering DBT-A in individual and group formats further increases its flexibility, making it adaptable to different healthcare settings and patient needs. The incorporation of group therapy, with its added benefit of peer support, strengthens the therapeutic process and helps adolescents develop essential emotional regulation skills, which in turn reduces their reliance on self-harm as a coping mechanism.

IERITA is another promising intervention, particularly for adolescents who face barriers to accessing traditional in-person therapy. Its online format offers a flexible and private alternative, making therapy more accessible to adolescents in rural or underserved areas, as well as those who may be reluctant to attend face-to-face sessions. However, while IERITA has demonstrated efficacy in reducing NSSI, more research is needed on its long-term effectiveness and to explore ways to integrate online interventions with existing mental health services. One of the critical challenges for IERITA is ensuring that adolescents remain engaged with the therapy over time, and the ongoing involvement of a therapist is crucial for maintaining its effectiveness.

The comparative cost-effectiveness of DBT-A and IERITA positions them as the most viable interventions for large-scale implementation. DBT-A's proven ability to prevent the recurrence of self-harm behaviors makes it a highly cost-efficient option, particularly in its shortened format. IERITA, with its lower upfront costs, presents a compelling alternative for healthcare systems seeking to reduce expenses while expanding access to mental health services for adolescents. Nevertheless, the cost-effectiveness of IERITA will depend on the level of therapist involvement required, as ongoing support from a therapist is necessary to maximize the benefits of online therapy.

The ethical considerations associated with these interventions are essential to ensuring that adolescents receive safe and effective care. In group settings like DBT-A, maintaining confidentiality is paramount, as adolescents must feel secure in sharing their experiences without fear of judgment or breaches of privacy. In the case of IERITA, safeguarding personal data and ensuring the privacy of adolescents using online platforms is critical, mainly when sensitive mental health issues are being addressed. Informed consent, particularly in therapies that involve family members, must balance the need for parental involvement with respecting the autonomy and confidentiality of the adolescent.

Conclusion

The 2024 SBU report provides robust evidence that both DBT-A and IERITA are effective interventions for reducing self-harm behaviors and preventing suicide attempts in adolescents. DBT-A, focusing on emotional regulation, distress tolerance, and interpersonal effectiveness, remains the most well-established and reliable therapy. Its flexibility in offering both group and individual sessions, coupled with the option of a shorter treatment duration, makes it a highly scalable intervention for healthcare systems. IERITA, while newer and less extensively studied, presents a promising solution for adolescents in rural or underserved areas. Its online format reduces barriers to accessing care, though further research is needed to assess its long-term efficacy and cost-effectiveness.

Both interventions offer valuable tools for reducing the burden of self-harm and suicide among adolescents, and their scalability makes them attractive options for healthcare systems looking to expand mental health services. However, ongoing research is necessary to further refine these interventions, particularly for high-risk populations such as LGBTQ+ adolescents, those with co-occurring substance use disorders, and adolescents involved in the juvenile justice system. Ethical considerations must remain central to implementing these therapies, including ensuring informed consent, protecting privacy, and maintaining data security.

By integrating these evidence-based interventions into adolescent mental health services, healthcare providers and policymakers can take significant steps toward improving the well-being of at-risk adolescents and reducing the prevalence of self-harm and suicide attempts. The findings from the SBU report provide a clear path forward for implementing these therapies in a way that maximizes both clinical outcomes and cost efficiency.

Conflicts of Interest: *The author declare no conflicts of interest*

Funding*: This research received no external funding.*

Informed Consent Statement*: no need*

The author assures the editors that the materials presented in this article have not been published or submitted to the editors of other printed publications.

References:

SBU. (2024). *Preventing Self-Harm and Suicide Attempts in Children and Adolescents – Effects of Targeted Interventions* [Report in Swedish: *Förebygga självskadebeteende och suicidförsök hos barn och ungdomar – effekter av riktade interventioner*]. SBU Utvärderar 378. Stockholm: Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services (SBU). Retrieved from https://www.sbu.se/378

***Corresponding author:**
Geir Bjørklund - Council for Nutritional and Environmental Medicine
Mailing Address: Toften 24, 8610 Mo i Rana, Norway
E-mail: bjorklund@conem.org

Received: 02 September 2024 / Accepted: 09 December 2024 / Published online: 30 December 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.6.002

UDC 616.89-008.441.44(574.25:41:42)

THE INFLUENCE OF DAYS OF THE WEEK, SEASONALITY AND LUNAR PHASES ON THE SUICIDE RATE IN THE CITIES OF SEMEY, UST-KAMENOGORSK AND PAVLODAR REGION.

Madina Apbassova[1], https://orcid.org/0000-0003-3215-1076
Saulesh A. Apbassova[1], https://orcid.org/0000-0001-6650-4971
Tatyana N. Svitich[2], https://orcid.org/0009-0005-1079-251X
Dariya M. Shabdarbayeva[1], http://orcid.org/0000-0001-9463-1935
Nailya Zh. Chaizhunusova[1], https://orcid.org/0000-0002-6660-7118
Duman Berikuly[1], https://orcid.org/0000-0002-9738-7453
Tolkyn A. Bulegenov[1], https://orcid.org/0000-0001-6145-9649
Murat N. Lepesbayev[1], https://0009-0006-9810-9232
Aiman A. Mussina[3], https://orcid.org/0000-0002-0864-1238
Gulnar M. Shalgumbayeva[1], https://orcid.org/0000-0003-3310-4490
Gaukhar K. Amantayeva[1], https://orcid.org/0000-0002-8422-7936
Altay A. Dyussupov[1], https://orcid.org/ 0000-0003-0875-1020

[1] NJSC «Semey Medical University», Semey, Republic of Kazakhstan;
[2] Association of Family Doctors of Kazakhstan, Branch in Abay region, Semey, Republic of Kazakhstan;
[3] NJSC «Astana Medical University», Astana, Republic of Kazakhstan.

Abstract

Introduction. Suicide is a global public health problem. More than 720,000 people die by suicide each year. Every suicide is a tragedy that affects families, communities, and entire countries, with long-term consequences for the loved ones of the deceased. The timing of suicides may also depend on external factors. Research on this topic has so far yielded somewhat contradictory results regarding the relationship between suicides and specific days or seasons of the year. Seasonal factors influence the level of suicides and the number of suicide attempts.

Objective: Analyze the impact of weekdays, months, seasonal fluctuations, and lunar phases on the suicide rate in the Pavlodar region, including the cities of Ust-Kamenogorsk and Semey.

Materials and Methods: A retrospective study. To determine seasonality in the time series of completed suicides, seasonal-trend decomposition using the Loess method was applied. Graphical methods were used to identify seasonal fluctuations, as well as the statistical criteria QS and Kruskal-Wallis. The influence of seasonality was assessed using a linear regression model that accounted for trends and seasons. Data from forensic examinations in Ust-Kamenogorsk, Semey, and the Pavlodar region were collected for the period from 2013 to 2022, including 3657 cases of suicide. Variables: days of the week, months, lunar phase.

Results. The Kruskal-Wallis test showed statistically significant differences between the quarters $\chi2(3) = 15.35$, $p = 0.00154127$. Moreover, the QS statistical criterion indicated the existence of seasonality $QS = 7.65$, $p = 0.02185496$. An increase in the average number of suicides in the second quarter. Increases and decreases in completed suicides occurred on all days of the week. Quasi-Poisson regression did not reveal an influence of lunar phases on the number of completed suicides.

Conclusions. The study found an increase in the number of suicides in the second quarter of the year (from April to June), while no significant dependence of the number of suicides on the days of the week or lunar phases was established.

Keywords: *epidemiology, suicide, mortality, seasonality, days of the week.*

Резюме

ВЛИЯНИЕ ДНЕЙ НЕДЕЛИ, СЕЗОННОСТИ И ЛУННЫХ ФАЗ НА УРОВЕНЬ САМОУБИЙСТВ В ГОРОДАХ СЕМЕЙ, УСТЬ-КАМЕНОГОРСК И ПАВЛОДАРСКОЙ ОБЛАСТИ

Мадина Апбасова[1], https://orcid.org/0000-0003-3215-1076
Саулеш А. Апбасова[1], https://orcid.org/0000-0001-6650-4971
Татьяна Н. Свитич[2], https://orcid.org/0009-0005-1079-251X
Дария М. Шабдарбаева[1], http://orcid.org/0000–0001–9463–1935
Наиля Ж. Чайжунусова[1], https://orcid.org/0000-0002-6660-7118

Думан Берікұлы[1], https://orcid.org/0000-0002-9738-7453
Толкын А. Булегенов[1], https://orcid.org/0000-0001-6145-9649
Мурат Н. Лепесбаев[1], https://0009-0006-9810-9232
Айман А. Мусина[3], https://orcid.org/0000-0002-0864-1238
Гульнар М. Шалгумбаева[1], https://orcid.org/0000-0003-3310-4490
Гаухар К. Амантаева[1], https://orcid.org/0000-0002-8422-7936
Алтай А. Дюсупов[1], https://orcid.org/0000-0003-0875-1020
[1] НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан;
[2] Ассоциация семейных врачей Казахстана, Филиал в области Абай, г. Семей, Республика Казахстан;
[3] НАО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан.

Введение. Самоубийство является глобальной проблемой общественного здравоохранения. Ежегодно более 720 000 человек умирают в результате самоубийства. Каждое самоубийство – это трагедия, затрагивающая семьи, сообщества и целые страны, с долговременными последствиями для родных покойного. Время самоубийств может также зависеть от внешних факторов. Исследования по этой теме до сих пор дают отчасти противоречивые результаты, касающиеся связи самоубийств с определёнными днями или сезонами в году. Сезонные факторы влияют на уровень самоубийств и число попыток самоубийства.

Цель исследования: Просчитать анализ воздействия дней недели, месяцев, сезонных колебаний и лунных фаз на уровень самоубийств в Павлодарской области, включая города Усть-Каменогорск и Семей.

Материал и методы: Ретроспективное исследование. Для определения сезонности во временных рядах совершенных самоубийств была применена сезонно-трендовая декомпозиция с использованием метода Loess. Для выявления сезонных колебаний использовались графические методы, а также статистические критерии QS и Краскела-Уоллиса. Влияние сезонности оценивалось с помощью линейной регрессионной модели, учитывающей тренды и сезоны. Были собраны данные судебно-медицинских экспертиз г. Усть-Каменогорска, г. Семей и Павлодарской области за период с 2013 по 2022 год, включающие 3657 случаев смерти от суицида. Переменные: дни недели, месяцы, лунная фаза.

Результаты. Критерий Краскела-Уоллиса показал, что есть статистически значимые различия между кварталами $\chi^2(3) = 15,35$, $p = 0,00154127$. Более того статистический критерий QS показал о существовании сезонности $QS = 7,65$, $p = 0,02185496$. Повышение средних значений количества суицидов во втором квартале. Увеличения и снижения совершенных самоубийств, приходятся на все дни недели. Квазипуассоновская регрессия не выявила влияние лунных фаз на количество совершенных самоубийств.

Выводы. В результате исследования выявлен рост числа самоубийств во втором квартале года (с апреля по июнь), в то же время не установлена значимая зависимость количества самоубийств от дней недели, как и лунных фаз.

Ключевые слова: *эпидемиология, суицид, смертности, сезонность, дни недели.*

Түйіндеме

СЕМЕЙ, ӨСКЕМЕН ҚАЛАЛАРЫНЫҢ ЖӘНЕ ПАВЛОДАР ОБЛЫСТАРЫНДАҒЫ ӨЗ-ӨЗІНЕ ҚОЛ ЖҰМСАУ ДЕҢГЕЙІНЕ АПТА КҮНДЕРІНІҢ, МАУСЫМДЫҚ ЖӘНЕ АЙ ФАЗАЛАРЫНЫҢ ӘСЕРІ

Мадина Апбасова[1], https://orcid.org/0000-0003-3215-1076
Саулеш А. Апбасова[1], https://orcid.org/0000-0001-6650-4971
Татьяна Н. Свитич[2], https://orcid.org/0009-0005-1079-251X
Дария М. Шабдарбаева[1], http://orcid.org/0000–0001–9463–1935
Наиля Ж. Чайжунусова[1], https://orcid.org/0000-0002-6660-7118
Думан Берікұлы[1], https://orcid.org/0000-0002-9738-7453
Толкын А. Булегенов[1], https://orcid.org/0000-0001-6145-9649
Мурат Н. Лепесбаев[1], https://0009-0006-9810-9232
Айман А. Мусина[3], https://orcid.org/0000-0002-0864-1238
Гульнар М. Шалгумбаева[1], https://orcid.org/0000-0003-3310-4490
Гаухар К. Амантаева[1], https://orcid.org/0000-0002-8422-7936
Алтай А. Дюсупов[1], https://orcid.org/0000-0003-0875-1020
[1] «Семей медицина университеті» КЕАҚ, Семей қ., Қазақстан Республикасы;
[2] Қазақстанның отбасылық дәрігерлер қауымдастығы, Абай облысындағы филиал, Семей қ., Қазақстан Республикасы;
[3] «Астана медицина университеті» КеАҚ, Астана қ., Қазақстан Республикасы.

Кіріспе. Өзін-өзіне қол жұмсау – денсаулық сақтаудың жаһандық мәселенің бірі. Жыл сайын 720 мыңнан астам адам өз-өзіне қол жұмсап өледі. Әрбір өз-өзіне қол жұмсау - бұл марқұмның жақындары үшін ұзақ мерзімді салдары бар отбасыларға, қауымдастықтарға және бүкіл елдерге әсер ететін қайғылы оқиға. Өз-өзіне қол жұмсаудың уақыты сыртқы факторларға да байланысты болуы мүмкін. Осы тақырыптағы зерттеулер суицид пен жылдың белгілі бір күндері немесе маусымдары арасындағы байланысқа қатысты біршама қарама-қайшы нәтижелер береді. Маусымдық факторлар суицид деңгейіне және суицид әрекеттерінің санына да әсер етеді.

Мақсаты: Павлодар өңірінде, соның ішінде Өскемен және Семей қалалары бойынша суицид деңгейіне апта күндерінің, айлардың, маусымдық ауытқулардың және ай фазаларының әсерін пайымдау.

Құралдар мен әдістер: Ретроспективті зерттеу. Жасалған суицидтердің уақыт қатарындағы маусымдылықты анықтау үшін Loess әдісін қолдану арқылы маусымдық трендтің декомпозициясы қолданылды. Маусымдық ауытқуларды анықтау үшін графикалық әдістер, сонымен қатар QS және Kruskal-Wallis статистикалық сынақтары қолданылды. Маусымдық әсер тенденциялар мен маусымдарды есепке алатын сызықтық регрессия үлгісін қолдану арқылы бағаланды. Өскемен, Семей қалалары және Павлодар облыстарында 2013-2022 жылдар аралығындағы сот-медициналық сараптамалардың деректері жинақталды, оның ішінде 3657 өз-өзіне қол жұмсау. Айнымалылар: апта күндері, айлар, ай фазасы.

Нәтижелер. Краскал-Уоллис сынағы $\chi2(3) = 15,35$, $p = 0,00154127$ тоқсандар арасында статистикалық маңызды айырмашылықтар бар екенін көрсетті. Сонымен қатар, QS статистикалық критерийі маусымдық $QS = 7,65$, $p = 0,02185496$ көрсеткіштер бар екенін көрсетті. Екінші тоқсанда суицидтің орташа көрсеткіштерінің артуы. Аяқталған суицидтердің артуы мен азаюы аптаның барлық күндерінде болады. Квази-Пуассон регрессиясы ай фазаларының өзін-өзі өлтіру санына әсер етпейтінін анықтады.

Қорытындылар. Зерттеу нәтижесінде жылдың екінші тоқсанында (сәуірден маусымға дейін) суицид санының өскені анықталды, бұл ретте суицид санының апта күндеріне немесе ай фазаларына айтарлықтай тәуелділігі анықталмаған.

Түйінді сөздер: *эпидемиология, суицид, өлім, маусымдық, апта күндері.*

For citation / Для цитирования / Дәйексөз үшін:

Apbassova M., Apbassova S.A., Svitich T.N., Shabdarbayeva D.M., Chaizhunusova N.Zh., Berikuly D., Bulegenov T.A., Lepesbayev M.N., Mussina A.A., Shalgumbayeva G.M., Amantayeva G.K., Dyussupov A.A. The influence of days of the week, seasonality and lunar phases on the suicide rate in the cities of Semey, Ust-Kamenogorsk and Pavlodar region // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2024. Vol.26 (6), pp. 12-20. *doi 10.34689/SH.2024.26.6.002*

Апбасова М., Апбасова С.А., Свитич Т.Н., Шабдарбаева Д.М., Чайжунусова Н.Ж., Берікұлы Д., Булегенов Т.А., Лепесбаев М.Н., Мусина А.А., Шалгумбаева Г.М., Амантаева Г.К., Дюсупов А.А. Влияние дней недели, сезонности и лунных фаз на уровень самоубийств в городах Семей, Усть-Каменогорск и Павлодарской области // Наука и Здравоохранение. 2024. Т.26 (6). С. 12-20. *doi 10.34689/SH.2024.26.6.002*

Апбасова М., Апбасова С.А., Свитич Т.Н., Шабдарбаева Д.М., Чайжунусова Н.Ж., Берікұлы Д., Булегенов Т.А., Лепесбаев М.Н., Мусина А.А., Шалгумбаева Г.М., Амантаева Г.К., Дюсупов А.А. Семей, Өскемен қалаларының және Павлодар облыстарындағы өз-өзіне қол жұмсау деңгейіне апта күндерінің, маусымдық және ай фазаларының әсері // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2024. Т.26 (6). Б. 12-20. *doi 10.34689/SH.2024.26.6.002*

Introduction

Suicide is a global public health problem. Every year, more than 720,000 people die by suicide. Each suicide is a tragedy that affects families, communities, and entire countries, with long-term consequences for the loved ones of the deceased [25]. The timing of suicides may also depend on external factors. Research on this topic has so far yielded somewhat contradictory results regarding the association of suicides with specific days or seasons of the year [7].

Seasonal factors, such as changes in weather and social conditions, significantly influence the level of suicides and the number of suicide attempts. Changes in climatic conditions, daylight duration, and social interactions at different times of the year can have both positive and negative effects on the mental health of the population. For example, the spring months, when there is an increase in sunlight, may be associated with heightened social activity, which, as studies show, sometimes leads to an increase in suicide rates due to increased social tension [14]. Furthermore, seasonal fluctuations in social behavior may impact the number of suicides, highlighting the complexity of this issue [24]. It is important to note that the suicide rate is influenced by temporal cycles, such as days of the week, seasons, and lunar phases. Scientific studies indicate that the number of suicides varies according to these factors [20]. This suggests that the time of day and week may also affect people's emotional states and behavioral responses.

Unfortunately, the suicide rate in Kazakhstan remains one of the highest in the world, and the frequency of suicides among men significantly exceeds that among women [9, 12, 23]. This underscores the importance of a deeper understanding of suicidal behavior and the need for effective suicide prevention strategies. To achieve this, it is necessary to investigate temporal changes in suicide rates, focusing on both annual trends and seasonal fluctuations, days of the week, and times of day [10]. Comparing patterns of seasonal suicides among geographically, demographically, and socially heterogeneous populations should help shed light on the underlying factors influencing these patterns and better explain the mechanisms of this phenomenon [27]. One of the early researchers in this area was Morselli, who conducted a comparative study of the monthly distribution of suicides in 17 European countries from 1827 to 1877. He noted that the number of suicides

consistently increased from the beginning of the year until June, and then gradually decreased until the end of the year [10]. In the 19th century, Durkheim studied the distribution of suicides by season and time of day. He argued that increased social activity in spring and summer leads to heightened social tension, causing a seasonal peak in suicides in the second quarter of the year, coinciding with spring in Europe (Durkheim, 1897) [15].

Thus, studying the temporal aspects of suicides is an important step toward understanding this complex issue and developing effective measures for its prevention.

This investigation aimed to analyze the impact of the days of the week, months, seasonal fluctuations, and lunar phases on the level of suicides in the Pavlodar region, including the cities of Ust-Kamenogorsk and Semey

Materials and Methods. Design: A retrospective cohort study was conducted. Data from forensic medical examinations in Ust-Kamenogorsk, Semey, and Pavlodar region were collected for the period from 2013 to 2022, encompassing 3657 suicide deaths. Variables included: days of the week, months, lunar phase. Prior to data collection, the study received ethical approval from the Ethics Committee of Semey Medical University (protocol No. 4, November 20, 2021).

Statistical analysis. The statistical analysis was conducted using SPSS version 20.0 (IBM Ireland Product Distribution Limited, Ireland). To determine seasonality in the time series of completed suicides, seasonal-trend decomposition using the Loess method was employed. In addition, graphical methods were used to identify seasonality, as well as the QS statistical criterion and the Kruskal-Wallis test. A linear regression model was used to assess the impact of seasonality, taking into account trends and seasons. To evaluate the influence of lunar phases on the number of completed suicides, quasi-Poisson regression was used.

Results. Analysis of Quarterly Seasonality of Completed Suicides.The data breakdown indicated the presence of a trend and seasonality throughout the year. Suicide cases exhibit a decreasing trend. The figure shows that seasonality and the residual contribute significantly to changes in the time series; the seasonal component has the following structure: at the beginning of the year, there is a low number of suicide cases, followed by an increase in the second quarter and a decline towards the end of the year (Figure 1).

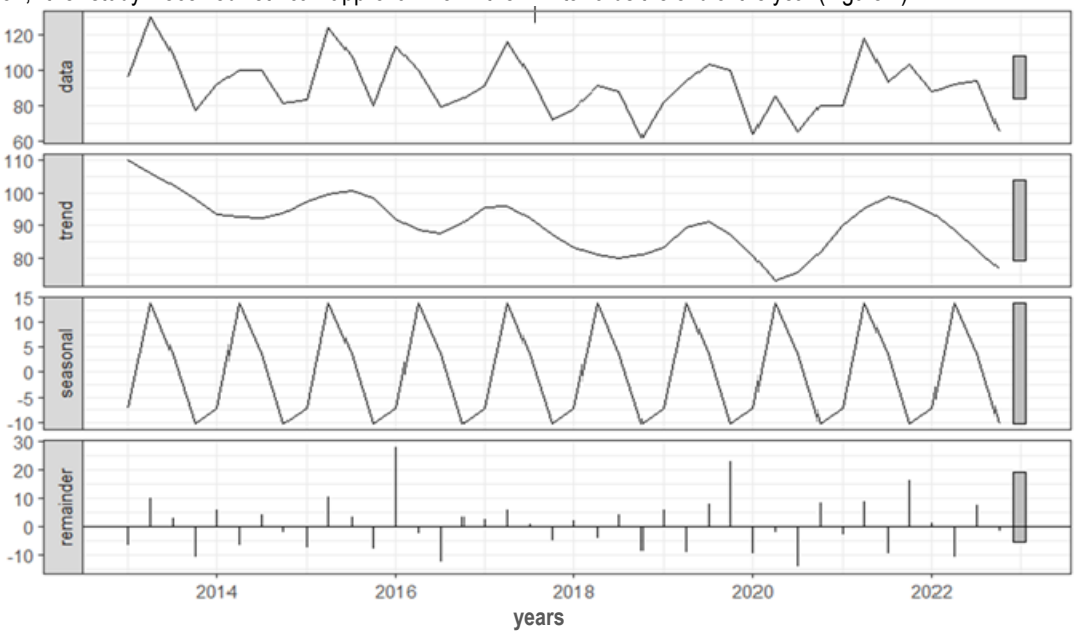


Figure 1. Analysis of quarterly seasonality of completed suicide cases.

On the seasonal graph, an increase in the number of suicides in the second quarter of the year is also observed (Figure 2).

Also, in the seasonal trend graph over all the years, there is an increase in the average number of suicides in the second quarter of the year (Figure 3).

The Kruskal-Wallis test showed that there are statistically significant differences between the quarters $\chi2(3) = 15.35$, $p = 0.00154127$. Moreover, the QS statistical criterion indicated the existence of seasonality QS = 7.65, $p = 0.02185496$. The linear model shows that Season 2 has a statistically significant increase in the number of suicides by 18.73 cases compared to Season 1 (Table 1). There is a trend of decreasing suicides by 0.403 cases per quarter.

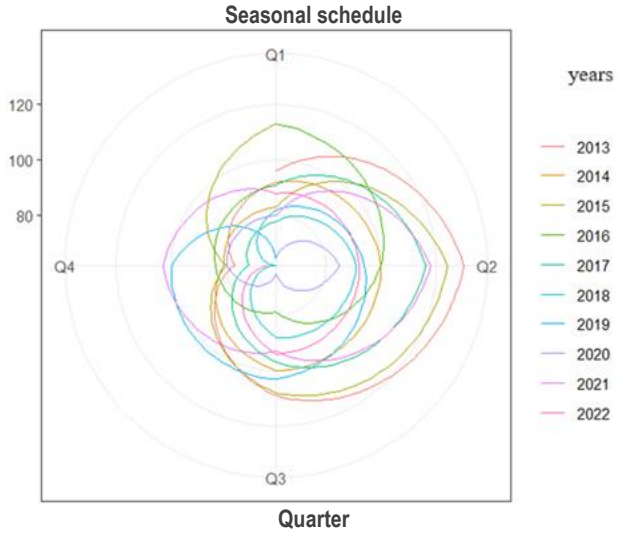


Figure 2. Seasonal chart of completed suicides from 2013 to 2022.

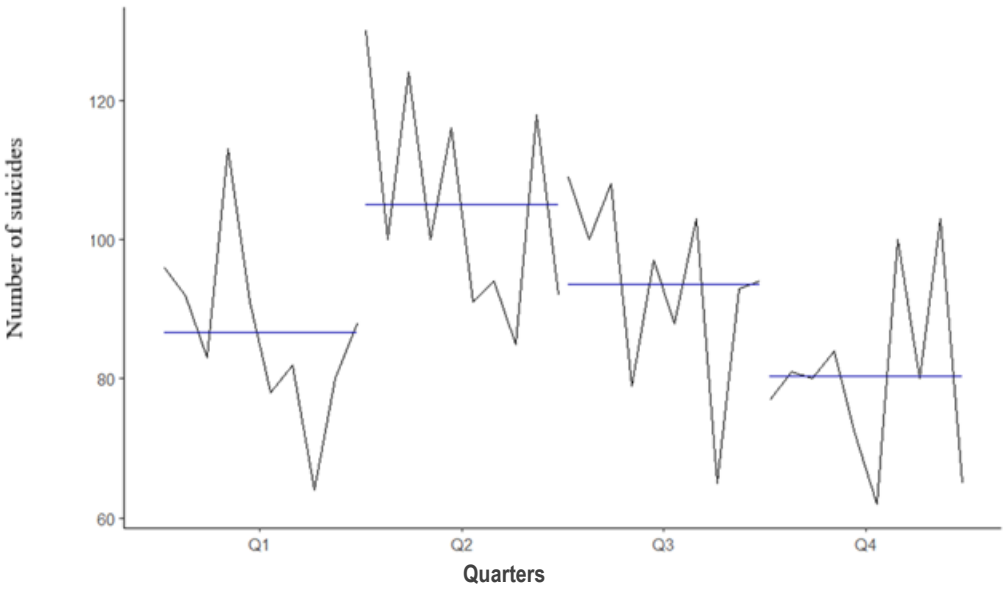


Figure 3. Seasonal chart of completed suicides from 2013 to 2022.

Table 1.

Values of the linear regression model considering seasons and trend.

Assessment	Statistical error	t value	Pr(>|t|)	**p-value**
(Intercept)	94.350	5.403	17.462	0.0000
Trend	-0.403	0.181	-2.222	0.0329
Season 2	18.703	5.892	3.174	0.0031
Season 3	7.705	5.900	1.306	0.2001
Season 4	-5.092	5.914	-0.861	0.3951

Residual standard error: 13.17 on 35 degrees of freedom
Multiple R-squared: 0.4081, Adjusted R-squared: 0.3405
F-statistic: 6.034 on 35 and 4 DF, p-value: 0.0008

Analysis of seasonality by month of completed suicides.

The data breakdown showed a slight seasonality throughout the year (Figure 4).

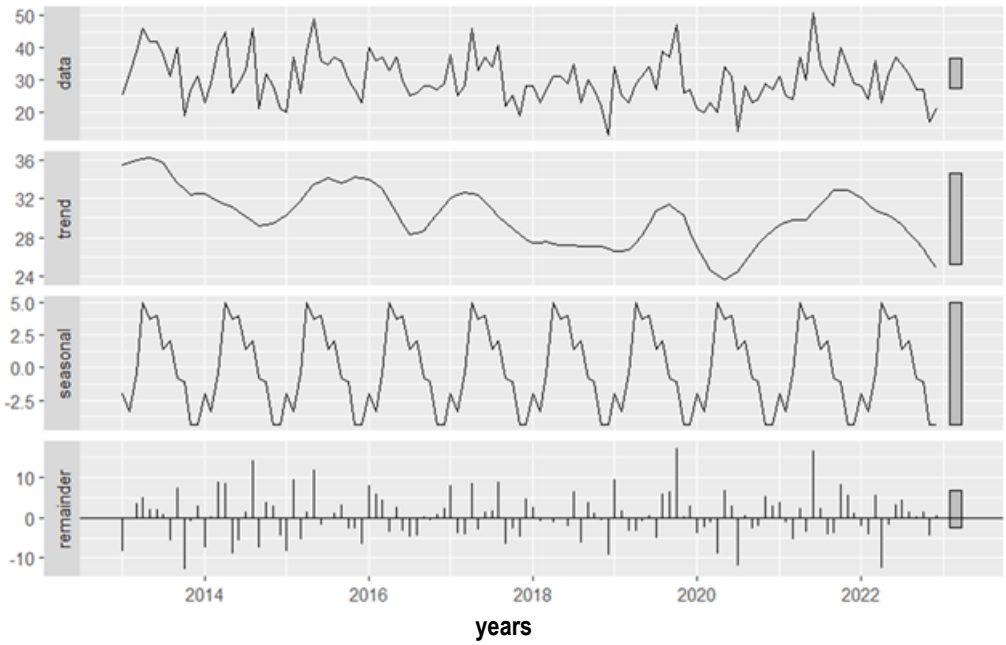


Figure 4. Analysis of seasonality by month of committed suicide cases.

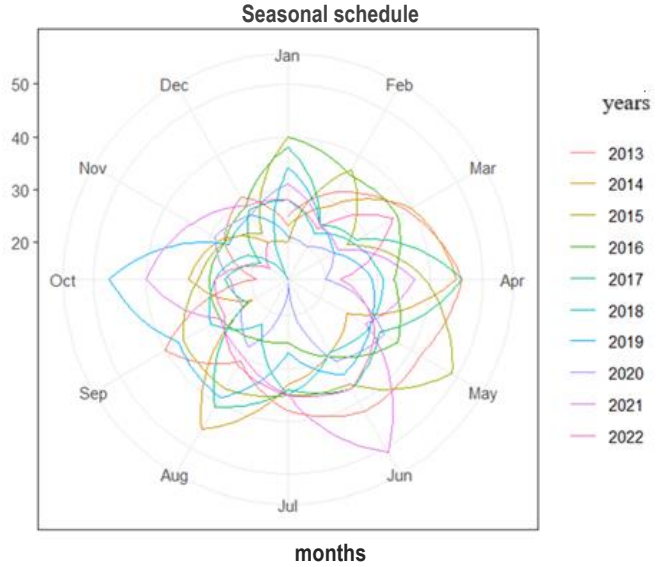


Figure 5. Analysis of seasonality by month of committed suicide cases from 2013 to 2022.

The seasonal chart did not reveal any seasonality in the months of the year (Figure 5).

The seasonal chart shows a persistent increase in the number of suicides from April to June (Figure 6), which coincides with quarterly seasonality.

The Kruskal-Wallis test showed that there were no statistically significant differences between the months $\chi2(3) = 12.94$, $p = 0.29$. The QS statistical test also did not indicate the existence of seasonality $QS = 0$, $p = 1$.

Analysis of the seasonality of completed suicides based on the days of the week.

The data breakdown revealed a slight seasonality (Figure 7).

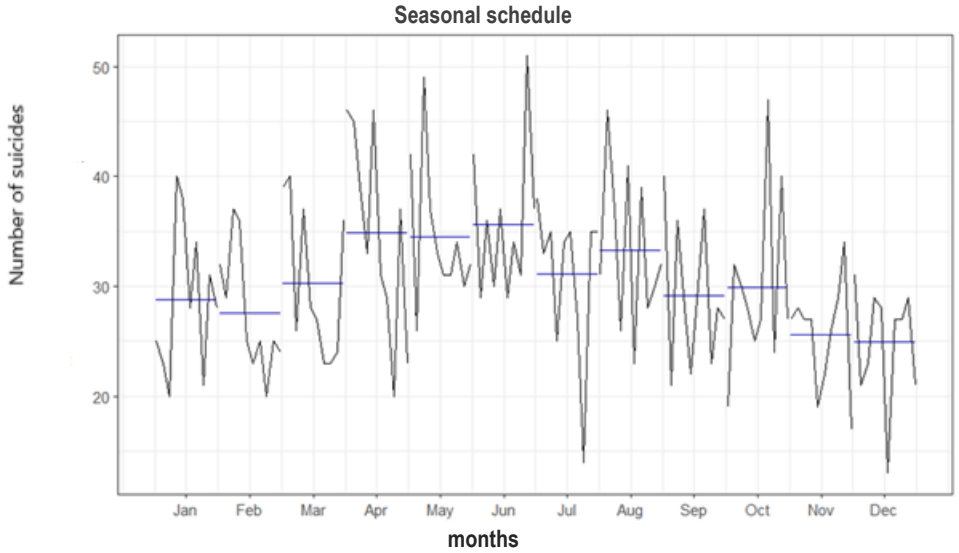


Figure 6. Analysis of seasonality by month of committed suicide cases.

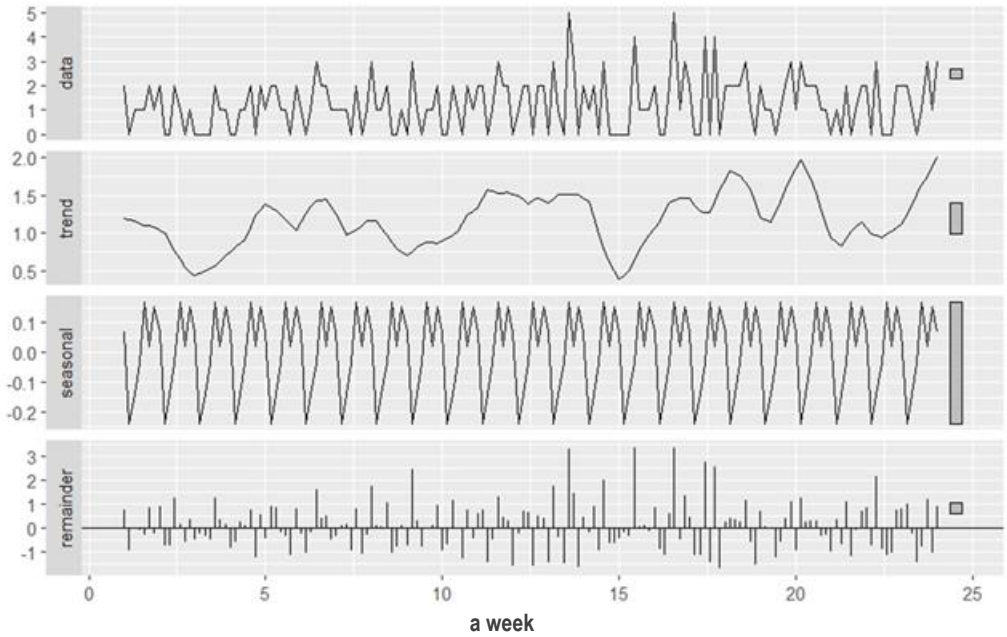


Figure 7. Analysis of the seasonality of committed suicide cases depending on the days of the week.

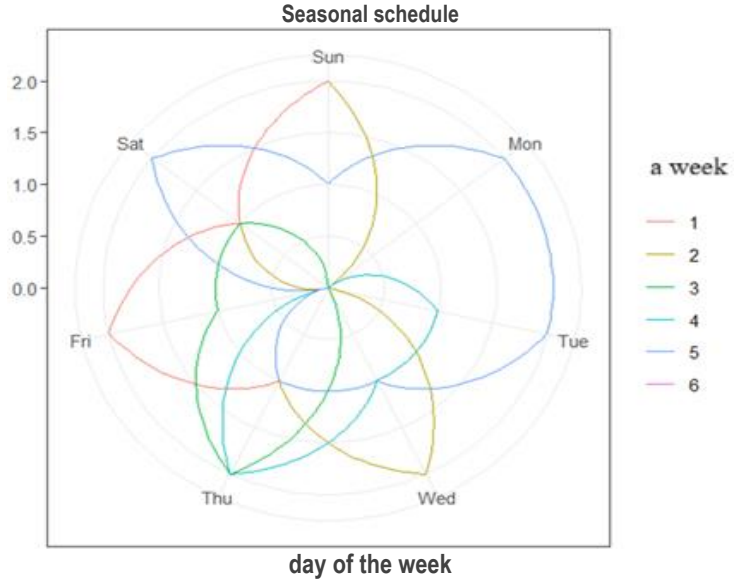


Figure 8. Analysis of the seasonality of committed suicide cases depending on the days of the week.

The seasonal graph does not show any seasonality by days of the week (Figure 8). Increases and decreases in completed suicides occur on all days of the week.

The quasi-Poisson regression did not reveal an influence of lunar phases on the number of suicides committed (Table 2).

Discussion of results

The goal of our research is to conduct a deep analysis of the influence of various temporal factors, such as days of the week, months, seasons, and lunar phases, on the level of suicides in the Pavlodar region, as well as in Ust-Kamenogorsk and Semey. Studies regarding the timing of suicide attempts are significant for several reasons.

Table 2.

Values of the Quasi-Poisson regression model.

	Assessment	Statistical error	z value	p	
(Intercept)	4.553	0.042	109.309	0.0000	***
Full moon	-0.054	0.060	-0.906	0.3708	
New moon	-0.075	0.060	-1.257	0.2168	
Waning moon	-0.021	0.059	-0.360	0.7212	

*Statistical significance: 0 <= '***' < 0.001 < '**' < 0.01 < '*' < 0.05*
(The dispersion parameter for the quasi-Poisson family is taken to be 1.646327)
The sum of squares of deviations of sample values from their mean: 59.23 with 36 degrees of freedom.

Firstly, they help us identify specific periods when individuals are most vulnerable to suicidal thoughts and actions. Understanding these temporal patterns allows for targeted intervention and support during critical moments, which can significantly reduce the level of suicide.

In our research, we observe a persistent increase in the number of suicides from April to June. This observation aligns with the results of several international studies that also recorded peaks in the number of suicides in spring and early summer [1, 4, 22]. In the studies by *Chi-Leung Kwok*, it was found that completed suicide cases peak in summer (from May to July) and reach a minimum in winter (in December) [17]. Korean researchers also identified seasonal patterns, indicating that the highest number of cases occurs in spring [27]. An analysis of data from the Australian mortality database for 2000 and subsequent years, conducted by Australian scientists, showed that the suicide rate remains stable and is not dependent on gender and age. However, seasonal fluctuations were identified: the peak occurs in January, a decrease in late summer and autumn, relatively stable rates are observed in winter and an increase in spring, followed by a decrease in November-December [5]. Brazilian scientists noted that suicide attempts most frequently occur in spring and summer [6]. Researchers observed significant and recurring seasonal patterns of suicides and suicide attempts in France, with a peak in spring [3]. Researchers observed significant and recurring seasonal patterns of suicides and suicide attempts in France, with a peak in spring [2]. Warsaw scientists identified a spring peak of suicides among men and an autumn peak among women [18].

According to the results of our research, there is a stable increase in the number of suicide cases from April to June. Researchers from Poland established that the months with the highest number of suicide attempts are June, May, and July, while the lowest rates are observed in February, January, and November [16]. Scientists from South Korea, *Chi Ting Yang*, in their studies found that a high frequency of suicides is observed during the summer period, from May to August [26].

Seasonal fluctuations in suicide mortality have been the subject of extensive research; however, patterns related to the days of the week have been studied much less thoroughly. In our study, it was established that the days of the week do not influence the suicide rate. Research by *Martin Plöderl* indicates that the suicide rate increases on Mondays and decreases on weekends throughout the week [20]. Studies by Indian researchers found that on weekdays, the highest number of suicide attempts is recorded on Fridays, followed by Mondays, while the lowest number of cases occurs on Sundays [13]. Furthermore, significant differences in the frequency of suicides were found

depending on the day of the week, with peaks on Monday and Tuesday, as well as seasonality with an increase in cases during the spring and summer months [8]. Researchers from South Korea found that the frequency and proportion of suicide deaths were highest on Mondays [19].

According to the results of our studies, quasi-Poisson regression did not reveal any influence of lunar phases on the number of completed suicides. Researchers from Northern Europe obtained similar results to those in our study. Italian researchers and scholars from Northern Europe reached comparable findings to our research. The data obtained indicate that lunar phases do not influence suicidal behavior [21]. American researchers *R. Bhagar* and *H. Le-Niculescu* found in their studies that the suicide mortality rate increased during the week of the full moon [11]. These results underscore the need for further research to better understand what factors may influence suicidal behavior and how this knowledge can be used to develop effective prevention strategies.

Conclusion. As a result of the study, an increase in the number of suicides was identified in the second quarter of the year (from April to June), while no significant dependence of the number of suicides on the days of the week or lunar phases was established.

Disclosures: *There is no conflict of interest for all authors.*

Author Contributions:

Madina Apbassova: methodology, and writing - review and editing

Saulesh Apbassova: writing - review and editing, and funding acquisition.

Dariya Shabdarbayeva, Nailya Chaizhunusova, Berikuly Duman, Tolkyn Bulegenov,Aiman Mussina, Murat Lepesbayev, Tatyana Svitich, Gulnar Shalgumbayeva, Gaukhar Amantayeva , Altay Dyussupov – writing - review and editing.

Funding: *None*

References:

1. *Altamura C. et al.* Seasonal and circadian rhythms in suicide in Cagliari, Italy. Journal of Affective Disorders. 1999. № 1 (53). pp. 77–85.

2. *Ambar Akkaoui M. et al*. Seasonal changes and decrease of suicides and suicide attempts in France over the last 10 years. Scientific reports. 2022. № 1 (12). pp. 80-89.

3. *Benard V., Geoffroy P.A., Bellivier F*. [Seasons, circadian rhythms, sleep and suicidal behaviors vulnerability]. L'Encephale. 2015. № 4 Suppl 1 (41). pp. 29–37.

4. *Björkstén K.S., Bjerregaard P.* Season of birth is different in Inuit suicide victims born into Traditional than into Modern Lifestyle: a register study from Greenland. BMC psychiatry. 2015. № 1 (15). pp. 80

5. *Burns R.A. et al.* Age and sex differences in the annual and seasonal variation of Australia's suicide rate, 2000-2020 . International review of psychiatry (Abingdon, England). 2024. № 4–5 (36). pp.120-130.

6. *Coimbra D.G. et al*. Do suicide attempts occur more frequently in the spring too? A systematic review and rhythmic analysis. Journal of affective disorders. 2016. (196). pp. 125–137.

7. *Deisenhammer E.A., Stiglbauer C., Kemmler G.* Time-related aspects of suicides - suicide frequency related to birthday, major holidays, day of the week, season, month of birth and zodiac signs (I Part). Neuropsychiatrie : Klinik, Diagnostik, Therapie und Rehabilitation : Organ der Gesellschaft Osterreichischer Nervenarzte und Psychiater. 2018. № 2 (32). pp. 93–100.

8. *Deisenhammer E.A., Stiglbauer C., Kemmler G.* Time-related aspects of suicides - suicide frequency related to birthday, major holidays, day of the week, season, month of birth and zodiac signs (II Part). Neuropsychiatrie : Klinik, Diagnostik, Therapie und Rehabilitation : Organ der Gesellschaft Osterreichischer Nervenarzte und Psychiater. 2018. № 2 (32). pp. 100-105.

9. *Doğan N., Toprak D., Doğan* İ. Influence of birth cohort, age and period on suicide mortality rate in Turkey, 1983-2013. Central European journal of public health. 2019. № 2 (27). pp. 141–144.

10. *Galvão P.V.., Silva H.R., Silva C.M.* da Temporal distribution of suicide mortality: A systematic review. Journal of affective disorders. 2018. (228). pp. 132–142.

11. *Gammoh O. et al. Assessment of depression, PTSD,* and insomnia symptoms in a cohort of Palestinian migrants residing in Jordanian camps during the outbreak of the War on Gaza: occurrence and correlates. Discover mental health. 2025. № 1 (5). pp. 8-12.

12. *Ilic M., Ilic I.* Suicide in Serbia. Journal of affective disorders. 2016. (193). pp. 187–193.

13. *Kattimani S. et al.* Temporal variations in suicide attempt rates: A hospital-based study from India. Journal of family medicine and primary care. 2016. № 2 (5). pp. 357.

14. *Kayipmaz S. et al*. The effect of meteorological variables on suicide. International journal of biometeorology. 2020. № 9 (64). pp. 1593–1598.

15. *Kim Y. et al*. Suicide and Ambient Temperature: A Multi-Country Multi-City Study. Environmental health perspectives. 2019. № 11 (127).pp.320-235.

16. *Klimiuk K.B. et al.* Seasonal Trends in Suicide Attempts-Keywords Related Searches: A Google Trends Analysis. Healthcare (Basel, Switzerland). 2024. № 13 (12).pp.150-155.

17. *Kwok C.L., Yip P.S.* Diminishing seasonality of self-harm: Temporal trends in Hong Kong SAR. Journal of affective disorders. 2017. (207). pp. 63–68.

18. *Lasota D. et al*. Seasonality of Suicides among Victims Who Are under the Influence of Alcohol. International journal of environmental research and public health. 2019. № 15 (16). pp.140-145.

19. *Park G. W. V., Cho S.* il Monday peak is unique to suicide? Comparison of weekly distribution by causes of death using national representative cohort database. Suicide & life-threatening behavior. 2023. № 4 (53). pp. 613–627.

20. *Ploderl M.* Suicide risk over the course of the day, week, and life. Psychiatria Danubina. 2021. № 3 (33). pp. 438–445.

21. *Plöderl M. et al.* Increased suicide risk among younger women in winter during full moon in northern Europe. An artifact or a novel finding? Molecular psychiatry. 2023. № 2 (28). pp. 901–907.

22. *To S. et al*. Seasonal variation in suicide: age group and summer effects in the United States (2015–2020). BMC Psychiatry. 2024. № 1 (24). pp. 1–8.

23. *Vélez-Grau C. et al*. Suicidal ideation among women who engage in sex work and have a history of drug use in Kazakhstan. Mental health & prevention. 2021. (23).pp.130-135.

24. *Vyssoki B. et al*. Direct effect of sunshine on suicide. JAMA psychiatry. 2014. № 11 (71). pp. 1231–1237.

25. World Health Organization Suicide worldwide in 2019: Global Health Estimates. World Health Organization, Geneva. 2019. pp. 4–9.

26. *Yang C. T. et al.* Seasonal changes in suicide in South Korea, 1991 to 2015. PloS one. 2019. № 6 (14). pp.170-175.

27. *Yu J. et al.* Seasonality of suicide: a multi-country multi-community observational study. Epidemiology and psychiatric sciences. 2020. (29).pp.190-195.

Information about the authors:

Madina Apbassova - MD, Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, NJSC «Semey Medical University», - e-mail: orange_vip_1@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-3215-1076;

Saulesh Apbassova - MD, Candidate of Medical Sciences. Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, NJSC «Semey Medical University», e-mail: apbasova65@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-6650-4971;

Dariya Shabdarbayeva – MD, Doctor of medical science, professor, Vice-Rector for Science and Strategic Development, NJSC «Semey Medical University», e-mail: dariya_kz@bk.ru, http://orcid.org/0000–0001–9463–1935;

Nailya Chaizhunusova - MD, Doctor of medical science, professor of the Department of Public Health, NJSC «Semey Medical University», e-mail: n.nailya@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-6660-7118

Berikuly Duman - PhD of Public Health, Vice-Rector for Postgraduate Education and Organizational Issues, NJSC "Semey Medical University", phone: 8 705 506 56 09; e-mail: duman.berikuly@smu.edu.kz; https://orcid.org/0000-0002-9738-7453

Tolkyn Bulegenov - MD, Doctor of medical science, professor of Hospital and Pediatric Surgery, NJSC «Semey Medical University», e-mail: tolkynbul@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-6145-9649

Aiman Mussina - MD, Doctor of medical science, professor of the Department of Public Health and epidemiology, doctor of Medical Sciences, NJSC "Astana Medical University", e-mail: aiman_m-a@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-0864-1238

Murat Lepesbayev - MD, Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, NJSC «Semey Medical University», e-mail: king87ml@gmail.com, https://orcid.org/0009-0006-9810-9232

Tatyana Svitich – MD, Association of Family Doctors of Kazakhstan, branch in Aba region, e-mail: tatyanasvitich@email.ru, https://orcid.org/0009-0005-1079-251X

Gulnar Shalgumbayeva – PhD, Associate Professor of the Department of General Medical Practice, Semey, NJSC "Semey Medical University", e-mail**:** gul6868@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-3310-4490

Gaukhar Amantayeva – PhD, Department of Public Health, NJSC «Semey Medical University», e-mail: gauhar2101@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-8422-7936

Altay Dyussupov - MD, Doctor of medical science, professor, Chairman of the Board-Rector, Semey Medical University, Semey, Kazakhstan, e-mail: altay.dyusupov@nao-mus.kz, https://orcid.org/ 0000-0003-0875-1020

Corresponding author:

Madina Apbassova - ass. Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, NCJSC «Semey Medical University», Semey, Republic of Kazakhstan

Mailing Address: 071412, Republic of Kazakhstan, Semey, Mamai batyr 99 a

E-mail: orange_vip_1@mail.ru,

Tel.: 8 747 836 61 35

Received: 03 July 2024 / Accepted: 27 October 2024 / Published online: 30 December 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.6.003

UDC 340.6:004

STUDY OF ISSUES AND PROSPECTS FOR THE IMPLEMENTATION OF DIGITAL FORENSIC DIAGNOSTICS INTO PRACTICE

Sapargali B. Rakhmanov[1], https://orcid.org/0000-0002-0561-5931

Aru D. Balmagambetova[2], https://orcid.org/0000-0003-1151-5651

Gazim N. Smagulov[1,2], https://orcid.org/0000-0001-7330-5292

[1] RSME «Aktobe Interregional Center for Forensic Examinations», Aktobe, Republic of Kazakhstan;
[2] West Kazakhstan Medical University named after Marat Ospanov, Department of Normal and Topographic Anatomy with Operative Surgery, Aktobe, Republic of Kazakhstan.

Abstract

Aim: To study the prerequisites for the introduction of virtopsy into practice, as the main component of digital forensic diagnostics.

Materials and Methods: In order to conduct research to determine the role of virtual autopsy in forensic examination, an effective bank of questions has been created for application, including its comprehensiveness (the issues were discussed and approved at the methodological council of 06.10.2023 Protocol No. 1). In order to determine the prerequisites for the introduction of virtual autopsy, the Aktobe Interregional Center for Forensic Examinations conducted a study consisting of two stages: an online questionnaire and an interview method (focus group) among several specific groups. The answers received at two stages were statistically processed in the programs SPSS Statistics 22, graphpad Prism, classified into groups based on the similarity of answers, and prerequisites related to the introduction of virtopsy into practice were formed.

Results: A survey on the introduction of virtual autopsy into practice, conducted among those persons who are not related to the production of forensic examination (as recipients of services), showed their full support for the introduction of virtual autopsy into practice. As established by the survey, for religious reasons, they are of the opinion that it is necessary to carry out the last journey without autopsy and any damage to the corpse. When asked about receiving virtual autopsy services on a paid basis, 60% of participants noted that they fully approve, and 29.4% indicated that they partially support. According to residents, the introduction of a virtual autopsy will reduce the number of misunderstandings among the population. Data conducted with a focus group among law enforcement officers closely associated with forensic medical examination showed that 89.3% of the study participants are confident that the introduction of virtual autopsy into practice will shorten the time of examination, and 7.2% remained of the opinion that this is due to the complexity of the examination.

Keywords: *digital technology, forensic medical examination, corpse examination, virtual autopsy, traditional autopsy, focus group.*

Резюме

ИЗУЧЕНИЕ ВОПРОСОВ И ПЕРСПЕКТИВ ВНЕДРЕНИЯ В ПРАКТИКУ ЦИФРОВОЙ СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКОЙ ДИАГНОСТИКИ

Сапарғали Б. Рахманов[1], https://orcid.org/0000-0002-0561-5931

Ару Д. Балмагамбетова[2], https://orcid.org/0000-0003-1151-5651

Газим Н. Смагулов[1,2], https://orcid.org/0000-0001-7330-5292

[1] РГКП Актюбинский межрегиональный центр судебных экспертиз, г. Актобе, Республика Казахстан;
[2] НАО Западно Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова, Кафедра нормальной и топографической анатомии с оперативной хирургией, г. Актобе, Республика Казахстан.

Цель: Изучение предпосылок для внедрения в практику виртопсии, как основного компонента цифровой судебно-медицинской диагностики.

Материалы и методы: В целях проведения исследования для определения роли виртуальной аутопсии в судебной экспертизе создан эффективный для применения банк вопросов, включающий ее всесторонность (вопросы были обсуждены и утверждены на методическом совете от 06.10.2023 протокол №1). В целях определения предпосылок для внедрения виртуальной аутопсии Актюбинским межрегиональным центром судебных экспертиз проведено исследование, состоящее из двух этапов: онлайн анкетирование и метод интервью (фокус-группа) в нескольких определенных группах. Ответы, полученные в двух этапах, статистически обработаны в программах SPSS Statistics 22, graphpad Prism, классифицированы в группы по сходству ответов, сформированы предпосылки, связанные с внедрением в практику виртопсии.

Результаты: Опрос по поводу внедрения в практику виртуальной аутопсии, проведенный среди тех лиц, которые не имеют отношение к производству судебной экспертизы (в качестве получателей услуг), показал их полную поддержку внедрения в практику виртуальной аутопсии. Как установлено анкетированием, по религиозным соображениям придерживаются мнения, что необходимо проводить в последний путь без вскрытия и каких-либо повреждений трупа. На вопрос о получении услуг по виртуальной аутопсии на платной основе 60% участников отметили, что полностью одобряют, а 29,4% указали, что поддерживают частично. По мнению жителей внедрение виртуальной аутопсии сократит количество фактов непонимания среди населения. Данные, проведенные с фокус-группой среди сотрудников правоохранительных органов, тесно связанных с судебно-медицинской экспертизой показали, что 89,3% участников исследования уверены, что внедрение в практику виртуальной аутопсии сократит срок производства экспертизы, а 7,2% остались при мнении, что это связано со сложностью экспертизы.

Ключевые слова: *цифровая технология, судебно-медицинская экспертиза, экспертиза трупа, виртуальная аутопсия, традиционная аутопсия, фокус-группа.*

Түйіндеме

ЦИФРЛЫҚ СОТ-МЕДИЦИНАЛЫҚ ДИАГНОСТИКАНЫ ПРАКТИКАҒА ЕНГІЗУДІҢ МӘСЕЛЕЛЕРІ МЕН ПЕРСПЕКТИВАЛАРЫН ЗЕРДЕЛЕУ

Сапарғали Б. Рахманов[1], https://orcid.org/0000-0002-0561-5931
Ару Д. Балмагамбетова[2], https://orcid.org/0000-0003-1151-5651
Газим Н. Смагулов[1,2], https://orcid.org/0000-0001-7330-5292

[1] **«Ақтөбе өңіраралық сот сараптамалары орталығы» РМҚК, Ақтөбе қ., Қазақстан Республикасы;**
[2] **«Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті» КЕАҚ, Қалыпты және топографиялық анатомия мен оперативтік хирургия кафедрасы, Ақтөбе қ., Қазақстан Республикасы;**

Мақсаты: Сандық сот-медициналық диагностиканың негізгі құрамдас бөлігі ретінде виртопсияны тәжірибеге енгізудің алғышарттарын зерттеу.

Материалдар мен әдістер: Сот сараптамасында виртуалды аутопсияның рөлін анықтау үшін зерттеу жүргізу мақсатында оның жан-жақтылығын қамтитын тиімді сұрақтар банкі құрылды (мәселелер талқыланып, әдістемелік кеңесте 06.10.2023 жылғы №1 хаттамада бекітілді). Ақтөбе өңіраралық сот сараптамалары орталығы виртуалды аутопсияны енгізу үшін алғышарттарды айқындау мақсатында бірнеше анықталған топтар арасында онлайн сауалнама және сұхбат әдісі (фокус-топ) екі кезеңнен тұратын зерттеу жүргізді. Екі кезеңде алынған жауаптар SPSS Statistics 22, graphpad Prism бағдарламаларында статистикалық түрде өңделеді, жауаптардың ұқсастығы бойынша топтарға жіктеледі, виртопсияны тәжірибеге енгізуге байланысты алғышарттар қалыптастырылады.

Негізгі нәтижелер: Сот сараптамасын жүргізуге қатысы жоқ адамдар (қызмет алушылар ретінде) арасында жүргізілген виртуалды аутопсияны тәжірибеге енгізу туралы сауалнама олардың виртуалды аутопсияны тәжірибеге енгізуге толық қолдау көрсеткенін көрсетті. Сауалнамада анықталғандай, діни себептер бойынша мәйітті аутопсиясыз және қандай да бір зақымдамай соңғы жолға шығару керек деген пікірді ұстанады. Ақылы негізде виртуалды аутопсия қызметтерін алу туралы сұраққа қатысушылардың 60% - ы толық мақұлдағанын, ал 29,4% - ы ішінара қолдайтынын атап өтті. Тұрғындардың пікірінше, виртуалды аутопсияны енгізу халық арасында түсінбеушілік фактілерінің санын азайтады. Сот-медициналық сараптамамен тығыз байланысты құқық қорғау органдарының қызметкерлері арасында фокус-топпен жүргізілген деректер зерттеуге қатысушылардың 89,3% - ы виртуалды аутопсияны тәжірибеге енгізу сараптама жүргізу мерзімін қысқартатынына сенімді екенін көрсетті, ал 7,2% - ы бұл сараптаманың күрделілігімен байланысты деген пікірде қалды.

Түйінді сөздер: *цифрлық технология, сот-медициналық сараптама, мәйіт сараптамасы, виртуалды аутопсия, дәстүрлі аутопсия, фокус-топ.*

For citation / Для цитирования / Дәйексөз үшін:

Rakhmanov S.B., Balmagambetova A.D., Smagulov G.N. Study of issues and prospects for the implementation of digital forensic diagnostics into practice // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2024. Vol.26 (6), pp. 21-27. *doi 10.34689/SH.2024.26.6.003*

Рахманов С.Б., Балмагамбетова А.Д., Смагулов Г.Н. Изучение вопросов и перспектив внедрения в практику цифровой судебно-медицинской диагностики // Наука и Здравоохранение. 2024. Т.26 (6). С. 21-27. *doi 10.34689/SH.2024.26.6.003*

Рахманов С.Б., Балмагамбетова А.Д., Смагулов Г.Н. Цифрлық сот-медициналық диагностиканы практикаға енгізудің мәселелері мен перспективаларын зерделеу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2024. Т.26 (6). Б. 21-27. *doi 10.34689/SH.2024.26.6.003*

Introduction

Forensic medical examination is a very complex, large-scale area in the production of general expertise. Research and examination of the corpse occupy a large place in the field of forensic medical examination. The complexity of the examination of the corpse, the volume of questions posed to the expert by the parties appointing the examination, create a number of difficulties in organizing the expert's work. Based on the current legislative documents in the Republic of Kazakhstan, mandatory autopsy of the corpse increases the expert's workload and in some cases leads to a delay in the case regarding this examination. During the review of the literature devoted to the examination of the corpse, its problems, there are scientific works on the introduction of virtual autopsy in the practice of forensic examination, on its advantages and disadvantages, on activities aimed at resolving the issue, as well as on other macrodiagnostic areas in forensic medicine [4,15]. Today, one of the priority areas is the introduction of new methods and advanced technologies in the field of forensic medicine. In forensic medicine, when examining living persons, i.e. in determining the degree of harm caused to health, the use of high-tech methods takes place, resorting to information from such X-ray methods as computed tomography or magnetic resonance imaging. In this regard, the use of such methods is relevant today and is widely used in practice in a number of countries, with a comprehensive study of its capabilities. According to some scientists, a virtual autopsy (virtopsy) performed before an autopsy is the basis for the expert to properly plan further examination of the corpse. At the same time, it turned out that the use of virtopsy along with traditional autopsy is very effective in some types of corpse examination when an expert makes a conclusion [3, 5].

Thus, when reviewing the literature, there are works devoted to the applied significance of virtual autopsy (virtopsy), on studies conducted in the areas of introducing digital diagnostics into forensic medicine. Despite a number of studies conducted to determine the applied significance of virtual autopsy, information on its results remains varied. At present, in the Republic of Kazakhstan, the implementation of this method has not found a specific solution during discussions between bodies related to forensic examination.

Aim. Study of prerequisites for the introduction of virtopsia into practice as the main component of digital forensic diagnostics.

Materials and methods of the study. Study design: mixed quantitative and qualitative research, online questionnaires and interviews via Google -form, in the period from December 2023 to January 2024.

In order to conduct a study to determine the role of virtual autopsy in forensic examination, an effective bank of questions was created, covering all the necessary points (the questions were discussed and approved at the methodological council on 06.10.2023, protocol No. 1). The study was approved by the Local Ethics Committee of the NAO ZKMU named after Marat Ospanov on 24.11.23 No. 11-11.27 / 03. In order to determine the prerequisites for the implementation of virtual autopsy, the Aktobe Interregional Center for Forensic Expertise conducted a study consisting of two stages: an online questionnaire and an interview method among several specific groups. The total number of surveyed participants was 138. At the first stage, an online questionnaire was conducted among forensic experts (number - 44), law enforcement officers directly related to the production of corpse examination (number - 41), instrumental research specialists (11), residents and persons not working in the field of forensic examination (number - 42). The validity of the questionnaires was checked with experts from the Aktobe Interregional Center for Forensic Expertise and teachers of the Department of Normal and Topographic Anatomy with Operative Surgery of the NAO ZKMU named after Marat Ospanov, the questionnaire was conducted in Russian and informed consent was obtained immediately before the online questionnaire itself, in order to answer the questions of the questionnaire, participants receive full information after checking the consent item, after which the questionnaire becomes available. At the second stage, a total of 34 participants took part in the focus group, who were divided into three groups: 1 - experts of the general expert department of the Aktobe interregional center of forensic examinations, directly carrying out the examination of the corpse (number - 12); 2 - radiologists and computer tomograph specialists in order to determine the applied value of instrumental studies (number - 10); 3 - employees of the investigative department of the Police Department of the Aktobe region (number - 12).

For the online survey, the number of questions was 18, starting with a simple question about whether you know what virtopsy is and covering issues determining its necessity and significance. At the end of the survey, there is a separate line for recording the opinion of the research participant. Interviewing among focus groups was conducted in the form of a round table among small groups (covering 5-12 people) with a discussion of the advantages and disadvantages of virtual autopsy, legislative principles. The answers received in two stages were statistically processed in SPSS Statistics 22, graphpad Prism programs, classified into groups by similarity of answers, and prerequisites related to the introduction of virtopsia into practice were formed.

The data obtained through questionnaires and interviews were analyzed using qualitative and quantitative data analysis methods. Qualitative analysis included a generalization of the general characteristics of the data that were obtained in the responses of forensic experts, employees of the Police Department of the Aktobe Region, residents and individuals not working in the field of forensic examination. The practical value, need, features of the implementation of virtopsia, etc., which were most often mentioned in the responses of the study participants, were assessed.

Study results

As a result of the survey among forensic experts, 39 (87.9%) positively assessed the introduction of virtual autopsy into practice. 4 (10.3%) participants found it difficult to answer, and 1 (1.8%) participants were against this method. When asked about approval of autopsy, 20 (44.7%) experts supported the need for mandatory autopsy to dispel doubts about the cause of death, 15 (34.9%) supported the need for autopsy with the consent of relatives, and the remaining 9 (20.9%) participants put

forward the opinion that there is no need for autopsy in all cases (Figure 1). In the Republic of Kazakhstan, forensic examination institutes for conducting X-ray computer studies of corpses are insufficiently provided with specialists (some institutes have specialists - radiologists working in the practical healthcare system). In this regard, to the question "are you ready to improve your qualifications in virtual autopsy?" 27 (61.2%) participants from among the experts answered positively. 25 (58.3%) experts expressed the opinion that virtual autopsy will improve the quality of examination, 16 (35.7%) are of the opinion that the implementation will partially affect the improvement of quality. In particular, 21 (48.8%) participants indicated that virtual autopsy has great potential in cases of sudden death. "What challenges may arise in implementing virtual autopsy in forensic medical examination?" many are concerned about the shortage of specialized facilities/rooms in forensic centers (35.7%) and the lack of qualified specialists (41.7%), a smaller number of respondents (22.6%) point to the financial aspect (Figure 2).

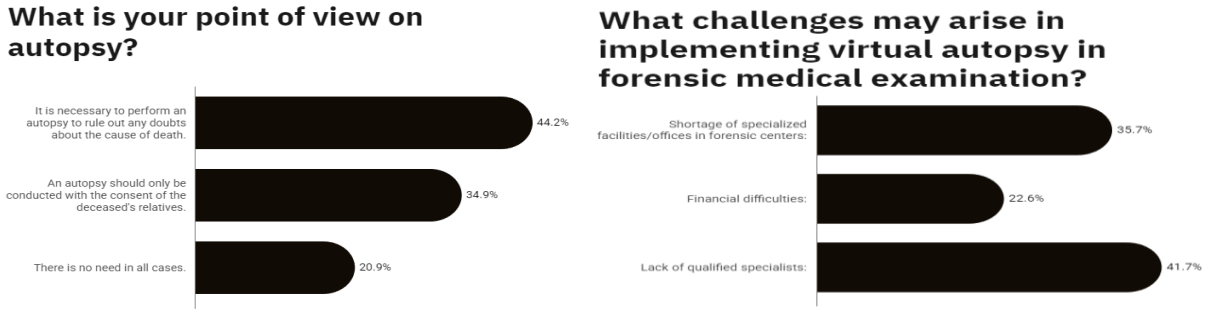


Figure 1,2. Online survey indicators.

The survey conducted among law enforcement officers, study participants, noted the importance of introducing a digital database into forensic medicine. 102 (74.1%) of the study participants were positive about the introduction of virtual autopsy, while only 11 (8.2%) were against it. The remaining participants found it difficult to answer (Figure 3.4). However, most of them support the introduction of this technique into practice. To the question "Can virtual autopsy completely replace traditional autopsy?" 62 (45.1%) of the participants answered that it can in some cases, and 57 (41.5%) said that it can partially replace it. Only 18 (13.4%) answered that virtual autopsy cannot completely replace traditional autopsy. To the question "Do law enforcement officers support virtual autopsy?" 91 (65.9%) participants supported, 34 (24.7%) partially supported, and 13 (9.4%) indicated that they were completely against this method.

Figure 3,4. Online survey indicators.

A survey on the introduction of virtual autopsy into practice, conducted among those individuals who are not involved in forensic examination (as recipients of services), showed their full support for the introduction of virtual autopsy into practice. When asked about receiving virtual autopsy services on a paid basis, 83 (60%) participants indicated that they fully approve, and 40 (29.4%) indicated that they partially support. According to residents, the introduction of virtual autopsy will reduce the number of cases of misunderstanding among the population (Figure 5.6).

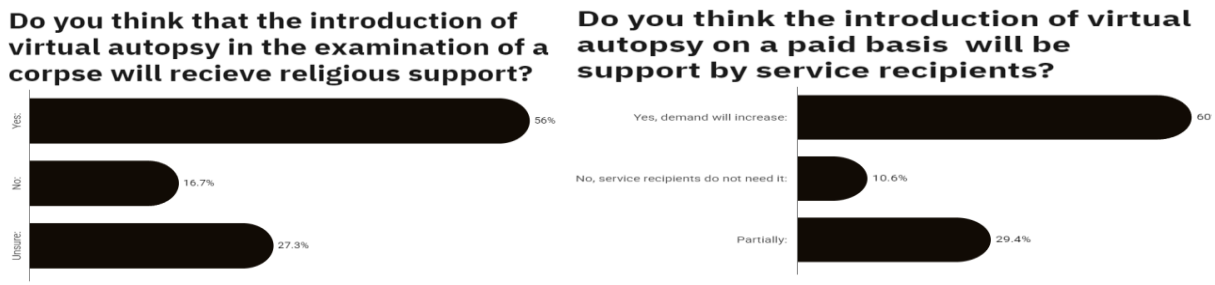


Figure 5,6. Online survey indicators.

Also, as a result of working with a focus group of law enforcement officers closely associated with forensic medical examination, real preconditions for the practical value, application features and regulatory requirements of virtual autopsy were determined. 30 (89.3%) of the study participants are confident that the introduction of virtual autopsy into practice will reduce the time of examination, and only 2 (7.2%) remain of the opinion that this is due to the complexity of the examination. Important information established during the work with the focus group is large financial costs. In this context, due to financial costs, 30 (90.2%) participants have no doubt that the introduction of this method will find great support from service recipients. According to the experts who conducted the instrumental studies, with the help of a computer tomograph, it is possible to fully identify injuries, including 32 (96%) participants agree that bone fractures and even small bone cracks can be visualized, and 1 (4%) participants believe that it is difficult to answer when examining a corpse, since this method has not been used in practice before.

Thus, the judgments obtained as a result of the study about the relevance of virtual autopsy, the difficulties and advantages of its implementation are varied, and there is also interest in the introduction of virtopsia into practice by specialists conducting instrumental studies, who expressed the opinion that their result will be high.

Discussion

Forensic medical examination of a corpse occupies a special place and is considered difficult in the production of general forensic examinations. The introduction of new methods in the production of forensic examinations, including the optimization of forensic medical research, amendments to regulatory legal acts in accordance with modern demand is relevant today. In this regard, the introduction of the virtual autopsy technique or its elements is actively carried out in a number of countries, but to date, this technique has not yet been introduced in the Republic of Kazakhstan and requires comprehensive research. The results of the study, conducted between various groups in order to determine the prerequisites for the introduction of this technique, led to the formation of opinions on the importance of conducting a virtual autopsy and some of its problems. That is, it can be concluded that by specifically defining cases when there is no need for an autopsy and if it is possible to establish the cause of death or a full description of injuries without an autopsy, it is possible to introduce a virtual autopsy [2,6]. To solve the tasks set in this study, an online survey was conducted. The questionnaire method is an effective quantitative method in a public survey, and the advantage is that it covers a large group of subjects in a short period of time. In particular, some literary data on the practical application of virtual autopsy indicate the advantages of the questionnaire method [10,12,17]. The focus group method is a qualitative method that allows for a deep understanding of the audience's position and many aspects of a decision on specific issues that are more quantitative than the method [1,9]. The basis for the survey of employees of the Investigative Department of the Police Department is that often, when a person dies in a traffic accident, the injured party opposes an autopsy and residents protest against the decision of the Investigative Department in cases of non-violent death. An important factor for the implementation of virtual autopsy is the availability of an appropriate specialist (CT and other specialist). Today, despite the lack of specialists in the required number at the Institutes of Forensic Examinations, some centers have specialists in computed tomography and magnetic resonance imaging (for example, the AMCSE has a specialist - a radiologist / computed tomographer). This is a prerequisite for the introduction of virtual autopsy [13,20]. It can be established that there are different opinions among law enforcement officers who participated in the study. Basically, the majority is not against the introduction of this method. When asked about the introduction of virtual autopsy, respondents answering this question noted that they find it difficult to answer, which may be due to the fact that the concept of virtual autopsy is not widely used among law enforcement officers. Most law enforcement officers who do not approve of this method believe that most fatal cases are resonant, which can lead to delays in the case.

Law enforcement officers noted that their support for the introduction of this method into practice is due to the large number of residents who want to receive a body without an autopsy (for religious reasons). In accordance with the issued resolution and regulatory legal acts of the Republic of Kazakhstan, an autopsy is considered mandatory. In this regard, law enforcement agencies do not have the competence to return the resolution. Therefore, the majority of participants (82.1%) supported the question that determined their views on the use of virtual autopsy along with traditional autopsy [8,11].

The conducted study among service recipients on the introduction of virtual autopsy, predominantly the majority of participants received positive answers, which indicates the relevance of introducing this technique into practice. As established by the questionnaire, for religious reasons, they are of the opinion that it is necessary to conduct the last journey without an autopsy and any damage to the corpse. In particular, virtual autopsy has shown that it has a wide range of applications in the death of patients with chronic diseases, in forensic examinations of children's corpses, as well as in road accidents. According to the research group, in these cases, the importance of psychological support among the relatives of the deceased was noted. On the other hand, it is assumed that forensic examination can be a factor reducing the burden on experts if it is introduced in specific cases.

Today's problem of the party appointing an examination is the duration of the examination. Therefore, if we take this problem into account, it has been established that the introduction of the virtopsia method is the only way to solve this issue. In addition, as the results of the study show, the use of virtual autopsy in practice, according to literary data, increases the objectivity of forensic examination due to good visualization, which is effective for some types of injuries compared to traditional autopsy, and in general, when additional questions arise regarding its results (additional examination), it is considered very high in terms of the evidence base [7,14,21]. And if we take it from the point of view of the dependence on the complexity of the examination, the use of virtual autopsy in all types of corpse examination can give rise to doubt, i.e. it is predicted that the rate of appointment of repeated examinations may increase due to the fact that an autopsy is not performed. It is also noted that amendments and additions to some points of the current procedural documents of the Republic of Kazakhstan are mandatory.

The study conducted at the first stage on the implementation of virtual autopsy in forensic medicine was characterized by features and opinions on the applied significance of this method are diverse and require comprehensive study. As a result of the study, it was found that the implementation of virtual autopsy in the field of forensic medical examination from a practical point of view is a valuable and necessary method in our country. The value of this method is the optimization of the production of forensic medical examination in the modern direction. The implementation of this method will reduce the time of production of forensic examination and misunderstandings on the part of recipients of services, reduce the workload of medical experts and is a convenient method in conditions of especially dangerous infectious diseases [16,18,19]. It is also possible to improve the quality of the examination in the expert's activities (including evidence), facilitate expert work in the examination of a corpse using percutaneous postmortem biopsy, by determining the state of internal organs.

Conclusions

The introduction of virtual autopsy into practice is the only means of introducing a digital base into forensic medical examination. The digital forensic database is based on storing all data, from external examination to internal examination of the corpse, the results of chemical and histological studies. Long-term storage of this information in the digital database will make it possible to re-examine additional issues that arise during the examination and will reduce the rate of appointment of repeated examinations.

Conflict of Interest. *The authors declare that they have no conflict of interest.*

Contribution of authors. *All authors were equally involved in the writing of this article.*

Funding: *No funding was provided.*

Литература:

1. *Гордеева Е.Н.* Использование метода фокус-групп в исследовании процесса развития эстетичесой культуры сотрудников органов внутренних дел. Академическая мысль. 2019.9.С.113-117.

2. *Горлова В.А., Зарипова Э.Р.* К вопросу о внедрении виртуальной аутопсии а России. Современная юриспруденция: актуальные вопросы, достижения и инновации. Сборник статей XXIV Международной научно-практической конференции. 2019. С.182-184.

3. *Кинле А.Ф., Коков Л.С., Синицын В.А., Фетисов В.А., Филимонов Б.А.* Реальные возможности лучевой диагностики в практике судебно-медицинского эксперта. *Consilium medicum*. 2016. 18:13. С.9-25.

4. *Клевно В.А., Чумакова Ю.В., Курдюков Ф.Н., и др.* Возможности посмертной компьютерной томографии (виртуальной аутопсии) в случае смерти от механической асфиксии. *Судебная медицина*. 2018. 4:4. С. 22−26.

5. *Клевно В.А., Тархнишвили Г.С., Спицына Л.И., Мирзонов В.А., Баланюк Э.А.,* Виртопсия смертельно травмированного человека на взлетно-посадочной полосе стойкой шасси при взлете воздушного судна BOEING 737. Судебная медицина. 2019.2:5. С. 32-36.

6. *Клевно В.А., Чумакова Ю.В.* Виртопсия – новый метод исследования в практике отечественной судебной медицины. Судебная медицина. 2019. № 2(5). С. 27-31.

7. *Ковалев А.В., Кинле А.Ф., Коков Л.С., Синицын В.А., Фетисов В.А., Филимонов Б.А.* Реальные возможности посмертной лучевой диагностики в практике судебно-медицинского эксперта. Consilium Medicum 2016. №18(13). С. 9–25.

8. *Коков Л.С., Кинле А.Ф., Синицын В.Е., Филимонов Б.А.* Возможности посмертной визуализации в судебно-медицинской экспертизе трупа: обзор и критический анализ литератур. Лучевая диагностика. Судебная медицина – 2015. №1. С.1-28.

9. *Макарова Н.С., Дроботенко Ю.Б.* Фокус-групповое исследование изменений образовательного процесса в современном вузе. Науковедение. 2014. С.1-14.

10. П*асечник Я.В., Кривошеева Д.А.* Анкетирование как метод исследований. Проблемы и перспективы развития науки в России и мире. Сборник статей международной научно-практической конференции: в 7 частях. 2016. С. 157-159.

11. *Туманова У.Н., Федосеева В.К., Ляпин В.М., Щеголев А.И., Сухих Г.Т.* Выявление скоплений газа в телах плодов, мертворожденных и умерших новорожденных при посмертном компьютерно-томографическом исследовании. Consilium medicum. 2016. № 13(18). С.26–33.

12. *Чумаченко А.П., Орешкова В.В.* Анализ особенностей аттестации руководящих кадров главного управления МЧС России по Московскомй области с использованием метода анкетирования. Особенности организации аналитической работы в органах государственной власти и местного самоуправления (по тематике гражданской обороны, профилактики ЧС и ликвидации их последствий). Сборник трудов XXVIII Международной научно-практической конференции. 2018. С. 272-277.

13. *Chawla H., Yadav R.K., Griwan M.S., Malhorta R., Paliwal P.K.* Sensitivity and specificity of CT scan in revealing skull fracture in medico-legal head injury victims. Australasian Medical Journal. 2015. Vol.8(7). P. 235-238.

14. *Graziani G., Tal S., Adelman A., Kugel C., Bdolah-Abram T., Krispin A.* Usefulness of unenhanced post mortem computed tomography – Findings in postmortem non-contrast computed tomography of the head, neck and spine compared to traditional medicolegal autopsy. Journal of Forensic and Legal Medicine.2018.Vol.55. P. 105-111.

15. *Jan Frishons, Stepanka Kucerova, Mikolas Jurda, Milos Sokol, Tomas Vojtíšek, Petr Hejna.* Current macro-diagnostic trends of forensic medicine in the Czech Republic. *National library of Medicine*. 2017. 156:7. P. 384-390.

16. *Jan Frishons, Vatslav Novotny, Pavel Rejtar, Petr Hejna et all.* Virtopsy in the Czech Republic. Russian Journal of Forensic Medicine. 2020. 6:2. P.44-48.

17. *Jun-Wei Gao, Yang Lu, Yan-Jun Li, Dong-Hua Zou, Guang-Long*. Survey on the Construction Status of Forensic Virtual Autopsy Laboratory and the Applicability of Laboratory Accreditation. National Library of Medicine. 2023. 39:2. P.186-192.

18. *Laura Filograna, Luca Pugliese, Massimo Muto et all.* A Practical Guide to Virtual Autopsy: Why, When and How. National Library of Medicine. 2019. 40:1. P.56-66.

19. *Li R., Yin K., Zhang K. et all.* Application Prospects of Virtual Autopsy in Forensic Pathological Investigations on COVID-19. Journal of forensic medicine. 2020. 33:2. P.149-156.

20. *Lally PJ, Arthurs O, Addison S, Alavi A, Sebire NJ, Taylor A, et al.* Estimating maceration severity using whole body magnetic resonance T2 relaxometry. Arch Dis Child Fetal Neonatal. 2014. Vol.1. P.92–95.

21. *Sifaouia I., Nedelcu C., Beltran G., at all.* Evaluation of unenhanced post-mortem computed tomography to detect chest injuries in violent death. Diagnostic and Interventional Imaging. 2017. Vol.98(5). P. 393- 400.

References: [1-12]

1. Gordeeva E.N. Ispol'zovanie metoda fokus-grupp v issledovanii protsessa razvitiya estetichesoi kul'tury sotrudnikov organov vnutrennikh del [The use of the focus group method in the study of the process of development of aesthetic culture of employees of internal affairs bodie]. *Akademicheskaya mysl'* [Academic thought]. 2019. 9. pp.113-117. [in Russian]

2. Gorlova V.A., Zaripova Je.R. K voprosu o vnedrenii virtual'noi autopsii v Rossii [On the issue of the introduction of virtual autopsy in Russia]. *Sovremennaya yurisprudentsiya: aktual'nye voprosy, dostizheniya i innovatsii Sbornik statei XXIV Mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii* [Modern jurisprudence: current issues, achievements and innovations. Collection of articles of the XXIV International Scientific and Practical Conference]. 2019. pp.182-184. [in Russian]

3. Kinle A.F., Kokov L.S., Sinicyn V.A., Fetisov V.A., Filimonov B.A. Real'nye vozmozhnosti luchevoj diagnostiki v praktike sudebno-medicinskogo jeksperta [The real possibilities of radiation diagnostics in the practice of a forensic medical expert] // Consilium medicum [Consilium medicum]. 2016. 18:13. pp.9-25. [in Russian]

4. Klevno V.A., Chumakova Ju.V., Kurdjukov F.N., i dr. Vozmozhnosti posmertnoi komp'yuternoi tomografii (virtual'noi autopsii) v sluchae smerti ot mekhanicheskoi asfiksii [Possibilities of postmortem computed tomography (virtual autopsy) in case of death from mechanical asphyxia]. *Sudebnaya meditsina* [Forensic medicine]. 2018. 4:4. pp. 22−26. [in Russian]

5. Klevno V.A., Tarhnishvili G.S., Spicyna L.I., Mirzonov V.A., Balanjuk Je.A., Virtopsiya smertel'no travmirovannogo cheloveka na vzletno-posadochnoi polose stoikoi shassi pri vzlete vozdushnogo sudna BOEING 737 [Virtopsy of a fatally injured person on the landing gear runway during take off a BOEING 737 aircraft]. *Sudebnaya meditsina* [Forensic medicine]. 2019.2:5. pp. 32-36. [in Russian]

6. Klevno V.A., Chumakova Ju.V. Virtopsiya – novyi metod issledovaniya v praktike otechestvennoi sudebnoi meditsiny [Virtopsy is a new research method in the practice of domestic forensic medicine]. *Sudebnaya meditsina* [Forensic medicine]. 2019. № 2(5). pp. 27-31. [in Russian]

7. Kovalev A.V., Kinle A.F., Kokov L.S., Sinicyn V.A., Fetisov V.A., Filimonov B.A. Real'nye vozmozhnosti posmertnoi luchevoi diagnostiki v praktike sudebno-meditsinskogo eksperta [The real possibilities of postmortem radiation diagnostics in the practice of a forensic medical expert]. *Consilium Medicum*. 2016. №18(13). pp. 9–25. [in Russian]

8. Kokov L.S., Kinle A.F., Sinicyn V.E., Filimonov B.A. Vozmozhnosti posmertnoi vizualizatsii v sudebno-meditsinskoi ekspertize trupa: obzor i kriticheskii analiz literatury [Possibilities of postmortem imaging in the forensic medical examination of a corpse: a review and critical analysis of the literature]. *Luchevaya diagnostika. Sudebnaya meditsina* [Radiation diagnostics. Forensic medicine]. 2015. №1. pp.1-28. [in Russian]

9. Makarova N.S., Drobotenko Ju.B. Fokus-gruppovoe issledovanie izmenenii obrazovatel'nogo protsessa v sovremennom vuze [Focus group study of changes in the educational process in a modern university]. *Naukovedenie* [Naukovedenie]. 2014. pp.1-14. [in Russian]

10. Pasechnik Ja.V., Krivosheeva D.A. Anketirovanie kak metod issledovanii. Problemy i perspektivy razvitiya nauki v Rossii i mire [The questionnaire as a research method. Problems and prospects of science development in Russia and the world]. *Sbornik statei mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii: v 7 chastyakh* [Collection of articles of the international scientific and practical conference: in 7 parts.]. 2016. pp. 157-159. [in Russian]

11. Tumanova U.N., Fedoseeva V.K., Ljapin V.M., Shhegolev A.I., Suhih G.T. Vyyavlenie skoplenii gaza v telakh plodov, mertvorozhdennykh i umershikh novorozhdennykh pri posmertnom komp'yuterno-tomogra- ficheskom issledovanii [Detection of gas accumulations in the bodies of fetuses, stillborn and deceased newborns during postmortem computed tomographic examination]. *Consilium medicum.* 2016. № 13(18). pp.26–33. [in Russian]

12. Chumachenko A.P., Oreshkova V.V. Analiz osobennostei attestatsii rukovodyashhikh kadrov glavnogo upravleniya MChS Rossii po Moskovskoi oblasti s ispol'zovaniem metoda anketirovaniya. Osobennosti organizatsii analiticheskoi raboty v organakh gosudarstvennoi vlasti i mestnogo samoupravleniya (po tematike grazhdanskoi oborony, profilaktiki ChS i likvidatsii ih posledstvii) [Analysis of the features of certification of senior personnel of the Main Directorate of the Ministry of Emergency Situations of Russia in the Moscow region using the questionnaire method. Features of the organization of analytical work in public authorities and local self-government (on the subject of civil defense, emergency prevention and elimination of their consequences)]. *Sbornik trudov XXVIII Mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii* [Proceedings of the XXVIII International Scientific and Practical Conference]. 2018. pp. 272-277. [in Russian].

Corresponding author:
Balmagambetova Aru Dyusenovna, PhD, Associate Professor, Department of Normal and Topographic Anatomy with Operative Surgery, Marat Ospanov West Kazakhstan Medical University, Aktobe, Kazakhstan.
Post address: Kazakhstan, 030019, Aktobe, Maresyev street 68.
E-mail: aru.b.84@mail.ru
Phone number: +7 776 760 88 78

Received: 04 September 2024 / Accepted: 27 December 2024 / Published online: 30 December 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.6.004

UDC 616.12-008.46:314.14(574.13)

AVOIDABLE DEATHS FROM ONCOLOGY DISEASE IN AKTOBE REGION

Dinara Katasheva[1], https://orcid.org/0009-0008-5803-5114
Anuar Akhmetzhan[2], https://orcid.org/0009-0009-7451-9706
Nurgul Alekenova[1], https://orcid.org/0000-0001-5751-1678
Nazgul Akhtayeva[2], https://orcid.org/0000-0002-0835-9814
Eleonora Nurbaulina[1], https://orcid.org/0000-0003-0124-2848

[1] **Marat Ospanov West-Kazakhstan Medical University, Aktobe, Republic of Kazakhstan;**
[2] **Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan.**

Abstract

Introduction. Population health is the primary outcome of a health care system. Measuring the performance of a health care system is essential to assessing the effectiveness of existing programs. Therefore, **the aim of our study** to assess the avoidable deaths from oncological disease in Aktobe region.

Materials and methods: We extracted data from the National research center for health development in Aktobe region by urban and rural area. In calculation population by age; death rates from oncologic diseases from 2019 to 2023, by gender and 5-year age group (0, 1–4, 5–9, 69) were included. Join point regression used to identify the average annual percentage change.

Results. Avoidable deaths from oncological disease decrease from 29.92 to 27.94 per 100000 population during 2019-2023. The preventable deaths from oncological diseases per 100000 populations fluctuated between 17.20 to 17.08, where the peak increase was in 2021 to 19.51, whereas treatable deaths rate decreased from 15.06 to 10.87 in studied years The avoidable deaths was higher among male and rural residents. The absolute changes were for avoidable deaths – 1.98, where preventable was -1.86 and treatable -1.98. Relative changes were -0.07, with the difference between preventable and treatable as -0.11 to -0.01.

Conclusion. The leading causes of avoidable death were colorectal and lung cancer. Despite some reduction in avoidable mortality, it remains high among rural residents and males, which requires studying the causes and developing measures among them.

Keywords*: avoidable death, oncological disease, quality of care, health policy, public health.*

Резюме

ПРЕДОТВРАТИМАЯ СМЕРТНОСТЬ ОТ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В АКТЮБИНСКОЙ ОБЛАСТИ

Динара Каташева[1], https://orcid.org/0009-0008-5803-5114
Ануар Ахметжан[2], https://orcid.org/0009-0009-7451-9706
Нургуль Алекенова[1], https://orcid.org/0000-0001-5751-1678
Назгуль Ахтаева[2], https://orcid.org/0000-0002-0835-9814
Элеонора Нурбаулина[1], https://orcid.org/0000-0003-0124-2848

[1] **НАО «Западно-Казахстанский университет имени Марата Оспанова», г. Актобе, Республика Казахстан;**
[2] **НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, Республика Казахстан.**

Актуальность. Здоровье населения является основным результатом деятельности системы здравоохранения. Оценка эффективности системы здравоохранения имеет важное значение для оценки эффективности существующих программ. Поэтому **цель нашего исследования** - оценить количество предотвратимых смертей от онкологических заболеваний в Актюбинской области.

Материалы и методы. Данные были получены из Национального исследовательского центра развития здравоохранения Актюбинской области в разбивке по городским и сельским районам. При расчете численности населения по возрасту были включены показатели смертности от онкологических заболеваний за период с 2019 по 2023 год в разбивке по полу и 5-летним возрастным группам (0, 1-4, 5-9, 69). Регрессия точки соединения используется для определения среднегодового процентного изменения.

Результаты. В течение 2019-2023 годов смертность от онкологических заболеваний, которой можно было избежать, снизилась с 29,92 до 27,94 случаев на 100 000 населения. Показатель предотвратимой смертности от онкологических заболеваний на 100 000 населения колебался в пределах от 17,20 до 17,08, причем пик роста пришелся на 2021 год и составил 19,51, в то время как показатель излечимой смертности снизился с 15,06 до 10,87. В исследуемые годы уровень предотвратимой смертности был выше среди мужчин и сельских жителей. Абсолютные изменения были для предотвратимых смертей – 1,98, где предотвратимые составили -1,86, а излечимые -1,98. Относительные изменения составили -0,07, а разница между предотвратимыми и поддающимися лечению показателями составила от -0,11 до -0,01.

Выводы. Основными причинами предотвратимой смертности были колоректальный рак и рак легких. Несмотря на некоторое снижение предотвратимой смертности, она остается высокой среди сельских жителей и мужчин, что требует изучения причин и разработки, соответствующих мер.

Ключевые слова: *предотвратимая смерть, онкологические заболевания, качество медицинской помощи, политика в области здравоохранения, общественное здравоохранение.*

Түйіндеме

АҚТӨБЕ ОБЛЫСЫНДА ОНКОЛОГИЯЛЫҚ АУРУЛАРДАН БОЛАТЫН АЛДЫН АЛУҒА БОЛАТЫН ӨЛІМ-ЖІТІМ

Динара Каташева[1], https://orcid.org/0009-0008-5803-5114
Нургуль Алекенова[1], https://orcid.org/ 000-0001-5751-1678
Назгуль Ахтаева[2], https://orcid.org/0000-0002-0835-9814
Ануар Ахметжан[2], https://orcid.org/0009-0009-7451-9706
Элеонора Нурбаулина[1], https://orcid.org/0000-0003-0124-2848

[1] **ҚеАҚ «Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті», Ақтөбе қ., Қазақстан Республикасы;**
[2] **ҚеАҚ «С. Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті», Алматы қ., Қазақстан Республикасы;**

Кіріспе. Халықтың денсаулығы денсаулық сақтау жүйесінің негізгі нәтижесі болып табылады. Денсаулық сақтау жүйесінің тиімділігін өлшеу қолданыстағы бағдарламалардың тиімділігін бағалау үшін өте маңызды. Сондықтан **біздің зерттеуіміздің мақсаты-**Ақтөбе облысында онкологиялық аурулардан болатын өлімнің алдын алуға болатын жағдайларды бағалау.

Материалдар мен әдістері. Біз Ақтөбе облысының Денсаулық сақтауды дамыту ұлттық зерттеу орталығының деректерін қалалық және ауылдық аудандар бойынша бөліп алдық. Жасы бойынша халық санын есептеу кезінде 2019-2023 жылдар аралығындағы кезеңде онкологиялық аурулардан болатын өлім-жітім көрсеткіштері жынысы және 5 жас топтары бойынша бөлінді (0, 1-4, 5-9, 69). Қосылу нүктесінің регрессиясы орташа жылдық пайыздық өзгерісті анықтау үшін қолданылады.

Нәтижесі. 2019-2023 жылдар аралығында онкологиялық аурулардан болатын өлім-жітім 100000 тұрғынға шаққанда 29,92-ден 27,94 жағдайға дейін төмендеді. Онкологиялық аурулардан болатын алдын алуға болатын өлім-жітім көрсеткіші 100 000 тұрғынға шаққанда 17,20-дан 17,08-ге дейін ауытқиды, өсудің шыңы 2021 жылы 19,51-ге жетті, ал емделетін өлім-жітім 15,06-дан 10,87-ге дейін төмендеді. Зерттелген жылдары ерлер мен ауыл тұрғындары арасында алдын алуға болатын өлім деңгейі жоғары болды. Алдын алуға болатын өлім үшін абсолютті өзгерістер болды – 1,98, мұнда алдын алуға болатын -1,86 және емделетін -1,98. Салыстырмалы өзгерістер -0,07, ал алдын алуға болатын және емдеуге болатын көрсеткіштер арасындағы айырмашылық -0,11 - ден -0,01-ге дейін болды.

Қорытынды. Алдын алуға болатын өлім-жітімнің негізгі себептері тік ішек және өкпе қатерлі ісіктері болды. Алдын алуға болатын өлім-жітімнің біршама төмендеуіне қарамастан, бұл ауыл тұрғындары мен ер адамдар арасында жоғары болып қала береді, бұл себептерді зерттеуді және тиісті шараларды әзірлеуді талап етеді.

Түйінді сөздер: *алдын алуға болатын өлім, онкологиялық аурулар, медициналық көмектің сапасы, денсаулық сақтау саясаты, денсаулық сақтау.*

Дәйексөз үшін/ For citation/ Для цитирования:

Katasheva D., Akhmetzhan A., Alekenova N., Akhtayeva N., Nurbaulina E. Avoidable deaths from oncology disease in Aktobe region // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2024. Т.26 (6). Б. 28-37. *doi 10.34689/SH.2024.26.6.004*

Каташева Д., Ахметжан А., Алекенова Н., Ахтаева Н., Нурбаулина Э. Предотвратимая смертность от онкологических заболеваний в Актюбинской области // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2024. Vol.26 (6), pp. 28-37. *doi 10.34689/SH.2024.26.6.004*

Каташева Д., Ахметжан А., Алекенова Н., Ахтаева Н., Нурбаулина Э. Ақтөбе облысында онкологиялық аурулардан болатын алдын алуға болатын өлім-жітім // Наука и Здравоохранение. 2024. Т.26 (6). С. 28-37. *doi 10.34689/SH.2024.26.6.004*

Introduction

Cancer and its related mortality are one of the leading causes of death from noncommunicable diseases (NCD) worldwide. According to GLOBOCAN, in 2020, there were approximately 10.0 million cancer deaths globally (9.9 million excluding non-melanoma skin cancer), where the lung cancer is in first place with about 18% deaths, followed by colorectal cancer with 9.4% and liver 8.3% deaths and others [22].

To meet the Sustainable Development Goal 3 target and reduce premature – avoidable mortality from NCDs, numerous countries are making efforts to strengthen primary healthcare (PHC). The universal health coverage (UHC) policy plays a key role by ensuring that all individuals, regardless of their financial situation, have access to high-quality medical and preventive care through an improved PHC model. PHC serves as the cornerstone of healthcare delivery, addressing the majority of health needs and promoting prevention, early diagnosis, and management of chronic conditions. In addition, UHC also aims to reduce health inequities by providing equitable access to care across different populations, particularly vulnerable and underserved groups. By improving access to essential health services at the community level, PHC can play a key role in early detection and the management of risk factors like hypertension, diabetes, and smoking, which are major contributors in reducing NCDs.

The productivity of the healthcare system can be provided by assessing the indicators as premature or avoidable mortality, disability adjustive life years and others. *Rutstein D.D. and colleagues* in 1976 first time initialized the concept of avoidable mortality and refined by subsequent researchers, is currently being assessed in countries such as Canada, Australia, and those in the European Region to address avoidable deaths within healthcare systems [2,5,15,16,19]. For decision makers in healthcare one of the priority issue include reducing health inequalities, eliminating gaps and barriers in access to health and preventive care services and ensuring cost-effective investments through the rational use of resources and the reduction of excess and increased productivity. Furthermore, tackling avoidable mortality contributes to building a fairer healthcare system, ultimately improving the health and well-being of the entire population.

The development of PHC can be more efficient in using existing resources, and providing sustainable health system for the long term. Investment to primary care lead to create strong system by reducing unnecessary costs for hospitalizations or referrals to specialists through increased prevention of disease complications as well as improving health outcomes. Thus, Kazakhstan has implemented policies to enhance PHC as many other countries. Over the past several decades, the country has introduced various state programs (Salamatty Kazakhstan, Densaulyk ..) that have strengthened PHC services. These include the establishment of screening programs, educational initiatives for chronic disease patients, and disease management programs (diabetes, hypertension, and chronic heart failure) [7,18]. Furthermore, since 2022, Kazakhstan has launched a WHO PHC demonstration platform in the Enbeekshi-Kazakh district of the Almaty region, where a multidisciplinary approach to PHC has been integrated. This platform serves as a center for sharing successful PHC transformation strategies, allowing visiting countries to gain insights into well-functioning models of PHC and learn how to overcome challenges and barriers to effective healthcare delivery [24].

To effectively evaluate the impact and success of the programs being implemented, it is essential to base the assessment on data derived from scientific research. Such data provides an objective foundation for understanding the outcomes of various health initiatives and helps to identify areas of success as well as those that need improvement. By analyzing this evidence, it becomes possible to pinpoint the strengths of current programs and recognize any limitations or gaps in service delivery. This, in turn, allows policymakers and health administrators to make informed decisions, reallocate resources, and adjust strategies to address priority areas more effectively. Furthermore, by integrating research findings into program planning and implementation, the healthcare system can be better positioned to achieve long-term health goals, such as reducing avoidable mortality and enhancing health outcomes across the population. Thus, the purpose of our research to assess the avoidable mortality from oncological disease in Aktobe region by living place and gender.

Materials and methods

We analyzed the number of registered deaths from oncologic disease between 2019 and 2023 which took from the National Research Center for Health Development in the Aktobe region, with data categorized by urban and rural regions. In addition, population data by age, along with death rates categorized by gender and five-year age groups (0, 1–4, 5–9, 65-69), were included in the analysis. Avoidable deaths were assessed using the methodology provided by the expert group of the Organization for Economic Cooperation and Development (OECD) and the Eurostat working group. The OECD/Eurostat list of preventable and treatable causes of death (January 2022 version) used to identify the causes of avoidable deaths [3]. To facilitate comparison with European countries, we utilized age-standardized death rates from the OECD

(2015) [17], and calculated the corresponding 95% confidence intervals (95% CIs) for the 0–69 age group, separated by gender.

Preventable deaths included: Lip, oral cavity and pharynx cancer (C00 -C14), Oesophageal cancer (C15), Stomach cancer (C16), Liver cancer (C22), Lung cancer (C33 -C34), Mesothelioma (C45), Skin (melanoma) cancer (C43), Bladder cancer (C67); Treatable deaths: Colorectal cancer (C18-C21), Breast cancer (female only) (C50), Uterus cancer (C54, C55), Testicular cancer (C62), Thyroid cancer (C73), Hodgkin's disease (C81), Lymphoid leukaemia (C91.0, C91.1), Benign neoplasm (D10-D36). Cases that were not clearly to be classified as preventable or treatable due to lack of evidence or data, were equality distributed (50% to 50%) between both categories according to the methodology proposed by OECD experts. In this group included only Cervical cancer (C53).

The analysis divided avoidable deaths into two categories: preventable and treatable deaths. Preventable deaths are those that can largely be avoided through effective public health and primary prevention strategies, while treatable deaths are those that can mainly be prevented with timely and effective healthcare interventions, including secondary prevention and medical treatment. The following formula was applied to calculate avoidable deaths:

$$t_{preventable} = \sum_{i=1}^{m} t_{st_i}$$

for i=1. m causes of death included as preventable.

$$t_{treatable} = \sum_{i=1}^{m} t_{st_i}$$

for i=1. m causes of death included as treatable.

$$t_{avoidable} = \sum_{i=1}^{m} t_{st_i}$$

for i=1. m causes of death included as avoidable.

$$t_{st} = \sum_{j=1}^{n} p_{ej}/p_e * t_j$$

where “n” number of age groups considered for adjustment;

Pej standard population $\dot{j}th$ age group (j=1, …, n)

$$p_e = \sum_{j=1}^{n} p_{ej}$$

Pe is the total standardized population; and:

$t_j = c_j/p_j$ is a weight indicator $\dot{j}th$ age group, where

c_j the number of deaths in $\dot{j}th$ age group (j = 1, · · ·, n);

p_j population $\dot{j}th$ age group measured per 100 000 populations.

Joinpoint regression is a robust analytical tool for examining trends in health data over time, identifying shifts in mortality patterns, and assessing the effectiveness of public health interventions. In this study, we applied Joinpoint regression to calculate the average annual percentage change (AAPC). The AAPC is derived by averaging the annual percentage changes over a defined period, which helps to capture the overall trend in the dataset (e.g., mortality rates) across time [6,25]. The formula for calculating the AAPC is as follows:

$$\mathrm{AAPC} = \frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N}\left(\frac{Y_i - Y_{i-1}}{Y_{i-1}} \times 100\right)$$

Where:

- Yi is the value of the data point in year iii,
- Yi−1 is the value of the data point in the previous year,
- N is the number of years for which you're calculating the average change.

This method allows for a comprehensive assessment of trends in mortality rates, enabling the evaluation of how interventions or other factors influence changes over time.

The study design was approved by the Local Committee on Bioethics, Marat Ospanov West-Kazakhstan Medical University, Aktobe, Republic of Kazakhstan (Protocol 9, No. 09.01/03, 29 September 2023).

Results

Avoidable deaths from oncological disease decrease from 29.92 to 27.94 per 10000 population, where the peak of increase was in 2021 per 100000 populations 31,86. Male has higher avoidable deaths in comparison to female. However, in studied period the avoidable death decreased among male from 48.02 to 35,44, whereas in female grew from 17.31 to 23.18 per 100000 populations. AAPC of the avoidable deaths were-0,7 (-15,1; 16,1), where for male -2,6 (-15,0; 11,6) and female 4,6 (-19,7; 36,3) (figure 1).

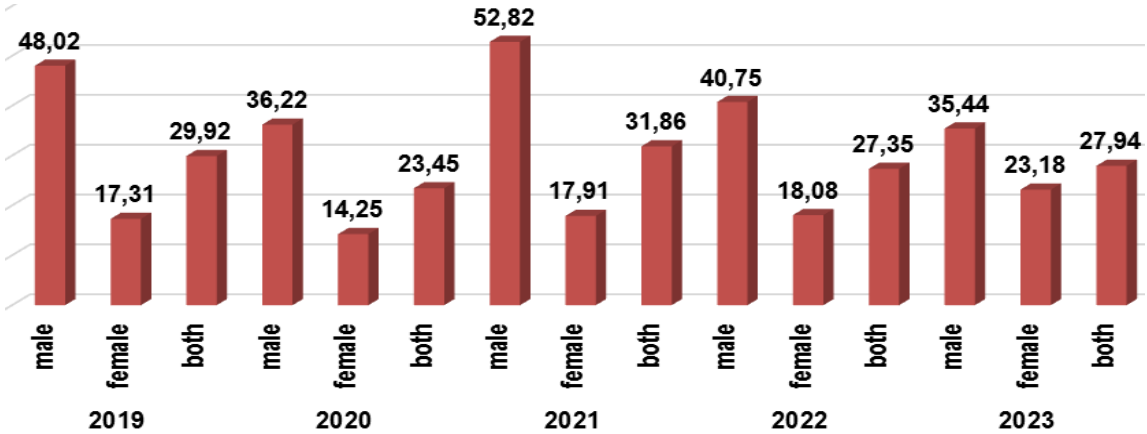


Figure 1. Avoidable deaths from oncological disease in Aktobe region between 2019-2023 by gender.

Preventable deaths from oncological diseases per 100000 populations fluctuated between 17.20 to 17.08, where the peak increase was in 2021 to 19.51. Preventable mortality was higher in rural respondents in comparison to urban, and in male, it were more than three times higher than female. The main cause of preventable deaths was lung cancer. The change in AAPC per 100000 population was for both regions -2.5 (-15.8; 12.9), where for male it was -8.3 (-28.4; 17.3) and female 7.5 (-10.9; 29.7). Among urban residents, the AAPC was for male -3.9 (-21.6; 17.7) and female 4,3 (-26.0; 46.8), whereas for both were -1.9 (-22.2; 23.7). While for rural male 0.6 (-13.6; 17.1) and female 8.4 (-14.1; 36.8), as well as for both 3.0 (-11.6; 20.0), table 1.

The treatable deaths rate decreased from 2019 to 2023 from 15.06 to 10.87, where the peak growth was in 2022 with number 13.48 per 100000 population. The treatable deaths rate in male decreased from 15.06 to 5.96 per 100000 population, while in female it increased from 10.99 to 15.00. Changes in AAPC were for male 1.4 (-9.0; 12.9) and female 13.8 (-8.8; 42.0) for both 5.3 (-6.8; 19.1). Among the urban population, the difference in treatable deaths between female and male was not high, except for 2021, where the difference was more than three times, with a prevalence of the indicator among male. AAPC changes were among urban residents 2.0 (-21.6; 22.4) (male -4.4 (-51.7; 89.1) and female 9.4 (-16.3; 43.1). Regarding the rural population, the treatable death rate increased from 14.13 to 17.44 per 100000 population, and opposite to the urban in 2021, higher treatable deaths was among female than male. The AAPC changes were 8.7 (-14.0; 37.5) for rural populations where male was 1.3 (-23.4; 33.9) and female 18.9 (-8.2; 53.9) table 2. The cause of deaths was colorectal cancer for both regions.

The absolute changes were for avoidable deaths – 1.98, where preventable was -1.86 and treatable -1.98. The positive absolute changes were in rural area 4.14 and 3.31 for preventable and treatable mortality respectively. For urban area the absolute changes for preventable deaths were -1.24 and treatable -3.44. In urban area in treatable deaths among male was the higher changes -11.36 (table 3).

Relative changes were -0.07, with the difference between preventable and treatable as -0.11 to -0.01 respectively. Negative relative changes of the avoidable deaths identified among male -0.26, whereas for female was positive 0.34, whereas the treatable relative changes were higher comparison to preventable. Female from rural place had the higher relative changes (table 4).

Discussion

Overall, in studies indicated a decrease in mortality rate from cancer worldwide [20,21], however the grew was identified in COVID-19 time. According to statistics from the Ministry of Health, oncological diseases are relevant not only in Kazakhstan, but also around the world. Over the past 20 years, the incidence of cancer in the country has increased by 25%, and cancer mortality has decreased by 33%. According to statistics from the Ministry of Health for 2022, Kostanay, Akmola, Aktobe, and Mangystau regions are classified as unfavorable regions [8,14]. Our study results show the We also identified a reduction in avoidable cancer-related deaths in the Aktobe region, primarily attributed to treatable deaths. This indicates that managers at hospital level need an improvement process and care as well as secondary prevention in PHC. However, it is crucial for policymakers to investigate the rise in avoidable (particularly treatable) deaths among women in rural areas. A disparity in avoidable mortality persists, with higher rates observed among men, which is typically linked to their delayed seeking of medical and preventive care, as well as the excessive use of risk factors [1,4,23].

The COVID-19 pandemic contributed to an increase in avoidable or excess deaths, especially among individuals with chronic conditions and comorbidities. A systematic review with cumulative meta-analysis identified several factors that predicted severe COVID-19 outcomes and higher mortality, including chronic obstructive pulmonary disease, cerebrovascular disease, cancer and others [10]. In our assessment we also found the increase of avoidable deaths from cancer disease in 2021. Previous research has shown that reducing avoidable deaths could help reduce life expectancy disparities within the European Union [11]. Similarly, for Kazakhstan, studying avoidable mortality is essential to address gender inequality, where the life expectancy gap between men (70.0 years) and women (79.0 years) was about 9 years in 2023 [13] as well as identify future priority area [12]. A study in Wales revealed an increasing life expectancy gap between the sexes during 2002 to 2020, the primary factor behind this trend is a steady reduction in life expectancy among the most disadvantaged groups. The study also highlighted that the life expectancy gap for women is predominantly associated with cardiovascular disease, cancer, respiratory disease and other related factors, while for men, it was more associated with alcohol- and drug-related deaths and injuries [9].

Limitation and future direction: The scope of the study was limited to a five-year timeframe, which, while valuable, is relatively short and does not account for long-term trends in avoidable mortality between urban and rural areas. This short timeframe prevents a more comprehensive analysis of the enduring patterns and changes in avoidable deaths over a longer period. Additionally, the mortality data was obtained from a single source, while life expectancy and other demographic data were sourced from the Bureau of Statistics. This reliance on different data sources may introduce limitations in drawing definitive conclusions about the broader effectiveness of health strategies, particularly those aimed at reducing avoidable mortality over time. For instance, in 2021 males deaths rates was 1.84 per 100000 populations which may be related to the mistakes in registration. Furthermore, various factors, such as underreporting of deaths, gaps in data collection, and potential inaccuracies in death registration, could undermine the reliability and generalizability of the findings. These issues might also hinder the ability to assess the full impact of health interventions and policies. To address these limitations, future research should explore the interplay between regional economic conditions, levels of deprivation, and individual socioeconomic status, as these factors are likely to influence avoidable mortality rates. Also crucial to explore how the level of urbanization, especially the contrasts between small rural and large urban areas, affects disparities in preventable deaths. This research could offer

Table 1.

Preventable deaths from oncological disease in Aktobe region be gender from 2019-2023 per 100000 populations.

Year	Gender	C00-C14	C15	C16	C22	C33-C34	C43	C45	C53	C67	Total	AAPC
		Total										
2019	male	5.09	1.59	1.27	1.22	22.28	0.00	0.00	0.00	1.51	32.96	Male -8.3 (-28.4; 17.3); Female 7.5 (-10.9; 29.7); Total -2.5 (-15.8; 12.9)
	female	1.60	0.00	0.00	0.26	2.81	0.00	0.35	0.71	0.58	6.31	
	both	3.06	0.68	0.57	0.66	10.71	0.00	0.21	0.38	0.94	17.20	
2020	male	6.02	0.36	2.11	1.79	17.00	0.00	0.00	0.00	0.22	27.50	
	female	0.33	0.25	0.33	1.27	2.59	0.00	0.00	0.62	0.33	5.73	
	both	2.67	0.29	1.08	1.57	8.63	0.00	0.00	0.34	0.31	14.88	
2021	male	5.37	0.77	5.44	0.48	22.86	0.00	0.00	0.00	0.48	35.39	
	female	1.57	0.16	0.84	0.00	4.43	0.00	0.00	1.37	0.32	8.70	
	both	3.15	0.41	2.71	0.19	11.90	0.00	0.00	0.76	0.38	19.51	
2022	male	4.94	0.49	0.00	2.49	18.23	0.00	0.28	0.00	0.00	26.43	
	female	1.03	0.71	0.00	0.24	1.26	0.00	0.00	1.37	0.30	4.92	
	both	2.65	0.61	0.00	1.15	8.43	0.00	0.13	0.72	0.18	13.87	
2023	male	3.08	0.00	0.00	4.01	22.11	0.00	0.00	0.00	0.29	29.48	
	female	2.04	1.03	0.00	1.22	2.05	0.00	0.00	1.84	0.00	8.18	
	both	2.41	0.57	0.00	2.49	10.48	0.00	0.00	1.00	0.13	17.08	
		Urban										
2019	male	5.82	1.75	0.88	1.77	19.78	0.00	0.00	0.00	0.43	30.44	Male -3.9 (-21.6; 17.7); Female 4.3 (-26.0; 46.8); Total -1.9 (-22.2; 23.7)
	female	0.36	0.00	0.00	0.00	3.33	0.00	0.49	0.48	0.80	5.46	
	both	2.61	0.73	0.39	0.73	9.66	0.00	0.30	0.26	0.66	15.33	
2020	male	3.75	0.00	3.04	1.05	11.49	0.00	0.00	0.00	0.31	19.64	
	female	0.00	0.35	0.45	0.59	2.06	0.00	0.00	0.51	0.00	3.96	
	both	1.50	0.18	1.51	0.82	5.81	0.00	0.00	0.28	0.15	10.25	
2021	male	5.43	0.42	0.00	0.00	20.96	0.00	0.00	0.00	0.67	27.48	
	female	1.01	0.21	0.00	0.00	3.83	0.00	0.00	0.80	0.43	6.29	
	both	2.84	0.30	0.00	0.00	10.63	0.00	0.00	0.47	0.53	14.77	
2022	male	5.12	0.41	0.00	1.94	11.69	0.00	0.39	0.00	0.00	19.55	
	female	0.79	0.27	0.00	0.00	0.95	0.00	0.00	0.96	0.00	2.97	
	both	2.51	0.32	0.00	0.75	5.30	0.00	0.18	0.51	0.00	9.57	
2023	male	2.79	0.00	0.00	3.06	18.77	0.00	0.00	0.00	0.41	25.03	
	female	1.31	0.70	0.00	1.17	1.91	0.00	0.00	1.65	0.00	6.74	
	both	1.84	0.40	0.00	1.97	8.76	0.00	0.00	0.93	0.18	14.09	
		Rural										
2019	male	3.64	1.19	2.09	0.00	27.92	0.00	0.00	0.00	3.75	38.60	Male 0.6 (-13.6; 17.1); Female 8.4 (-14.1; 36.8); Total 3.0 (-11.6;20.0)
	female	4.78	0.00	0.00	0.91	1.62	0.00	0.00	1.34	0.00	8.64	
	both	4.18	0.55	1.00	0.46	13.23	0.00	0.00	0.68	1.59	21.69	
2020	male	11.36	1.14	0.00	3.53	28.87	0.00	0.00	0.00	0.00	44.89	
	female	1.22	0.00	0.00	2.97	4.03	0.00	0.00	0.91	1.22	10.33	
	both	5.66	0.53	0.00	3.40	15.37	0.00	0.00	0.46	0.71	26.13	
2021	male	5.11	1.64	17.88	1.64	27.31	0.00	0.00	0.00	0.00	53.58	
	female	3.08	0.00	3.08	0.00	6.06	0.00	0.00	3.07	0.00	15.30	
	both	3.89	0.70	9.54	0.70	15.15	0.00	0.00	1.52	0.00	31.50	
2022	male	4.12	0.83	0.00	3.79	35.06	0.00	0.00	0.00	0.00	43.80	
	female	1.87	1.98	0.00	0.98	2.28	0.00	0.00	2.66	1.27	11.04	
	both	2.94	1.42	0.00	2.26	17.31	0.00	0.00	1.34	0.73	26.01	
2023	male	3.71	0.00	0.00	6.32	31.12	0.00	0.00	0.00	0.00	41.15	
	female	4.37	2.01	0.00	1.39	2.59	0.00	0.00	2.49	0.00	12.86	
	both	4.05	0.99	0.00	3.94	15.65	0.00	0.00	1.19	0.00	25.83	

Lip, oral cavity and pharynx cancer (C00 -C14), Oesophageal cancer (C15), Stomach cancer (C16), Liver cancer (C22), Lung cancer (C33 -C34), Mesothelioma (C45), Skin (melanoma) cancer (C43), Bladder cancer (C67)

Table 2.

Treatable deaths from oncological disease in Aktobe region be gender from 2019-2023 per 100000 populations.

Year	Gender	C18-C21	C50	C53	C54,C55	C62	C73	C81	C91.0,C91.1	D10-D36	Total	AAPC
		Total										
2019	male	10.45	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.84	0.00	3.77	15.06	Male 1.4 (-9.0; 12.9); Female 13.8 (-8.8; 42.0); Total 5.3 (-6.8; 19.1)
	female	5.26	3.50	0.71	0.29	0.00	0.00	0.00	0.49	0.75	10.99	
	both	7.64	1.97	0.38	0.16	0.00	0.00	0.31	0.25	2.00	12.72	
2020	male	6.59	0.00	0.00	0.00	0.00	0.79	0.00	0.00	1.34	8.72	
	female	3.10	1.92	0.62	0.85	0.00	0.25	0.00	0.00	1.77	8.51	
	both	4.62	1.07	0.34	0.48	0.00	0.47	0.00	0.00	1.60	8.57	
2021	male	13.89	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.34	3.20	17.43	
	female	4.57	1.15	1.37	0.27	0.00	0.26	0.24	0.16	1.19	9.21	
	both	8.34	0.66	0.76	0.14	0.00	0.15	0.13	0.22	1.95	12.35	
2022	male	10.46	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	1.72	2.13	14.32	
	female	4.76	3.14	1.37	1.81	0.00	0.54	0.00	0.50	1.05	13.17	
	both	7.25	1.75	0.72	1.01	0.00	0.31	0.00	0.94	1.50	13.48	
2023	male	2.49	0.00	0.00	0.00	0.00	0.82	0.00	0.98	1.66	5.96	
	female	5.09	1.57	1.84	2.39	0.00	1.28	0.00	0.92	1.92	15.00	
	both	3.89	0.90	1.00	1.35	0.00	1.06	0.00	0.90	1.78	10.87	
		Urban										
2019	male	7.75	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	1.25	0.00	4.20	13.20	Male -4.4 (-51.7; 89.1); Female 9.4 (-16.3; 43.1); Total -2.0 (-21.6; 22.4)
	female	5.86	3.32	0.48	0.40	0.00	0.00	0.00	0.67	0.70	11.43	
	both	6.80	1.92	0.26	0.23	0.00	0.00	0.45	0.36	2.13	12.14	
2020	male	6.94	0.00	0.00	0.00	0.00	0.43	0.00	0.00	1.22	8.59	
	female	2.86	1.91	0.51	1.18	0.00	0.35	0.00	0.00	2.11	8.93	
	both	4.48	1.09	0.28	0.67	0.00	0.38	0.00	0.00	1.80	8.70	
2021	male	15.58	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	2.77	18.35	
	female	3.52	0.73	0.80	0.00	0.00	0.36	0.33	0.23	0.61	6.58	
	both	8.31	0.41	0.47	0.00	0.00	0.21	0.19	0.11	1.39	11.09	
2022	male	9.76	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	1.60	2.17	13.53	
	female	5.12	3.48	0.96	1.76	0.00	0.32	0.00	0.35	1.07	13.06	
	both	7.07	1.99	0.51	1.01	0.00	0.18	0.00	0.82	1.51	13.10	
2023	male	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.71	0.00	0.42	0.71	1.84	
	female	5.59	1.42	1.65	1.42	0.00	1.35	0.00	0.94	1.54	13.92	
	both	3.16	0.84	0.93	0.82	0.00	1.05	0.00	0.68	1.21	8.70	
		Rural										
2019	male	16.11	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	3.00	19.12	Male 1.3 (-23.4; 33.9); Female 18.9 (-8.2; 53.9); Total 8.7 (-14.0; 37.5)
	female	3.70	4.02	1.34	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.88	9.94	
	both	9.54	2.16	0.68	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	1.74	14.13	
2020	male	5.86	0.00	0.00	0.00	0.00	1.70	0.00	0.00	1.70	9.25	
	female	3.62	1.93	0.91	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.88	7.33	
	both	4.92	1.00	0.46	0.00	0.00	0.71	0.00	0.00	1.16	8.24	
2021	male	10.17	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	1.08	4.36	15.61	
	female	7.44	2.25	3.07	0.94	0.00	0.00	0.00	0.00	2.74	16.45	
	both	8.41	1.26	1.52	0.47	0.00	0.00	0.00	0.51	3.44	15.60	
2022	male	12.40	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	2.19	2.18	16.77	
	female	3.68	1.98	2.66	1.94	0.00	1.27	0.00	1.01	0.98	13.52	
	both	7.84	0.98	1.34	1.00	0.00	0.73	0.00	1.34	1.48	14.71	
2023	male	9.69	0.00	0.00	0.00	0.00	0.97	0.00	2.52	4.25	17.43	
	female	3.56	2.14	2.49	5.46	0.00	0.98	0.00	1.00	3.04	18.66	
	both	6.32	1.12	1.19	2.86	0.00	0.97	0.00	1.61	3.37	17.44	

Colorectal cancer (C18-C21), Breast cancer (female only) (C50), Uterus cancer (C54, C55), Testicular cancer (C62), Thyroid cancer (C73), Hodgkin's disease (C81), Lymphoid leukaemia (C91.0, C91.1), Benign neoplasm (D10-D36).

Table 3.

Absolute Changes of Avoidable deaths from oncological disease in Aktobe region **by gender from 2019 to 2023.**

Area	Urban			Rural			Total		
Gender	male	female	both	male	female	both	male	female	both
C00-C14 - preventable	-3.03	0.95	-0.77	0.07	-0.40	-0.13	-2,02	0,44	-0,65
C15 - preventable	-1.75	0.70	-0.32	-1.19	2.01	0.44	-1.59	1.03	-0.11
C16 - preventable	-0.88	0.00	-0.39	-2.09	0.00	-1.00	-1.27	0.00	-0.57
C18-C21 - treatable	-7.75	-0.26	-3.64	-6.43	-0.14	-3.22	-7.96	-0.17	-3.76
C22 - preventable	1.29	1.17	1.24	6.32	0.48	3.49	2.79	0.96	1.83
C33-C34 - preventable	-1.01	-1.42	-0.90	3.20	0.98	2.43	-0.18	-0.76	-0.22
C43 - preventable	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
C45 - preventable	0.00	-0.49	-0.30	0.00	0.00	0.00	0.00	-0.35	-0.21
C50 - treatable	0.00	-1.90	-1.07	0.00	-1.88	-1.05	0.00	-1.93	-1.07
C53 - preventable	0.00	1.17	0.68	0.00	1.15	0.52	0.00	1.13	0.62
C53 - treatable	0.00	1.17	0.68	0.00	1.15	0.52	0.00	1.13	0.62
C54,C55 - treatable	0.00	1.02	0.59	0.00	5.46	2.86	0.00	2.10	1.18
C62 - treatable	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
C67 - preventable	-0.02	-0.80	-0.47	-3.75	0.00	-1.59	-1.23	-0.58	-0.81
C73 - treatable	0.71	1.35	1.05	0.97	0.98	0.97	0.82	1.28	1.06
C81 - treatable	-1.25	0.00	-0.45	0.00	0.00	0.00	-0.84	0.00	-0.31
C91.0,C91.1 - treatable	0.42	0.26	0.32	2.52	1.00	1.61	0.98	0.44	0.65
D10-D36 - treatable	-3.50	0.84	-0.92	1.24	2.16	1.62	-2.11	1.17	-0.22
Total - preventable	-5.41	1.28	-1.24	2.55	4.21	4.14	-3.48	1.87	-0.12
Total - treatable	-11.36	2.48	-3.44	-1.69	8.73	3.31	-9.10	4.00	-1.86
Cancer avoidable	-16.77	3.76	-4.68	0.86	12.94	7.45	-12.58	5.87	-1.98

Table 4.

Relative Changes of Avoidable deaths from oncological disease in Aktobe region **by gender from 2019 to 2023.**

Area	**Urban**			**Rural**			**Total**		
Gender	male	female	both	male	female	both	male	female	both
C00-C14 - preventable	-0.52	2.60	-0.29	0.02	-0.08	-0.03	-0.40	0.27	-0.21
C15 - preventable	-1.00		-0.45	-1.00		0.79	-1.00		-0.16
C16 - preventable	-1.00		-1.00	-1.00		-1.00	-1.00		-1.00
C18-C21 - treatable	-1.00	-0.04	-0.53	-0.40	-0.04	-0.34	-0.76	-0.03	-0.49
C22 - preventable	0.73		1.70		0.53	7.66	2.29	3.68	2.79
C33-C34 - preventable	-0.05	-0.43	-0.09	0.11	0.60	0.18	-0.01	-0.27	-0.02
C43 - preventable									
C45 - preventable		-1.00	-1.00					-1.00	-1.00
C50 - treatable		-0.57	-0.56		-0.47	-0.48		-0.55	-0.54
C53 - preventable		2.44	2.64		0.86	0.76		1.59	1.64
C53 - treatable		2.44	2.64		0.86	0.76		1.59	1.64
C54,C55 - treatable		2.55	2.53					7.28	7.20
C62 - treatable									
C67 - preventable	-0.05	-1.00	-0.72	-1.00		-1.00	-0.81	-1.00	-0.86
C73 - treatable									
C81 - treatable	-1.00		-1.00				-1.00		-1.00
C91.0,C91.1 - treatable		0.39	0.89					0.90	2.55
D10-D36 - treatable	-0.83	1.19	-0.43	0.41	2.46	0.93	-0.56	1.56	-0.11
Total - preventable	-0.18	0.23	-0.08	0.07	0.49	0.19	-0.11	0.30	-0.01
Total - treatable	-0.86	0.22	-0.28	-0.09	0.88	0.23	-0.60	0.36	-0.15
Cancer avoidable	-0.38	0.22	-0.17	0.01	0.70	0.21	-0.26	0.34	-0.07

valuable understanding of the context-specific elements that contribute to avoidable mortality. Additionally, a more in-depth examination of the risk factors influencing preventable deaths would be beneficial, especially at the PHC level, could help inform the development of more targeted and effective interventions. This approach would allow for tailored strategies that address the unique needs of different populations, thereby maximizing the potential impact of public health initiatives. Moreover, it needs investigate the influence of socio-demographic characteristics, as education levels, health literacy, and awareness of preventive health indicators linked with avoidable mortality. Understanding how these factors contribute to health outcomes can inform public health education campaigns and policy development. Finally, measuring avoidable deaths over extended periods, incorporating data from multiple time points, would allow for continuous monitoring and assessment of the effectiveness of existing policies. This longitudinal approach would provide a more robust evaluation of health strategies aimed at reducing avoidable deaths and ensuring the achievement of UHC, allowing policymakers to make data-driven decisions and adjust interventions as needed.

Conclusion

The leading causes of avoidable cancer death were colorectal and lung diseases. Despite some reduction in avoidable mortality, it remains high among rural residents and males, which requires studying the causes and developing measures among them. Moreover, it was identified the grows of treatable mortality among female in rural area, thus policy makers in health departments need to deeper learn the reasons and to develop strategies to decrease the avoidable deaths. This will help to decrease the inequality and realize UHC goals.

Authors' contributions. *All co-authors contributed to the publication, search and analysis of literature sources.*

Funding. *No external sources of funding were provided for this research*

Conflict of interest. *The authors declare that none of the sections of this article have been published in the open press and are not under consideration by other publishers.*

References:

1. *Aaron K.J., Van Der Pol B., Jordan S.J., Schwebke J.R., Hook E.W.* Delay in Seeking Health Care Services After Onset of Urethritis Symptoms in Men. Sex Transm Dis. 2019. 46(5): 317-320. doi:10.1097/OLQ.0000000000000976

2. Australian Institute of Health and Welfare. https://www.aihw.gov.au/reports/life-expectancy-death/deaths-in-australia/contents/age-at-death. (Accessed: 09.05.2023)

3. Avoidable mortality: OECD/Eurostat lists of preventable and treatable causes of death (January 2022 version); 2022. Available from: https://www.oecd.org/health/health-systems/Avoidable-mortality-2019-Joint-OECD-Eurostat-List-preventable-treatable-causes-of-death.pdf. (Accessed August 15, 2023).

4. *Baker P., Shand T.* Men's health: time for a new approach to policy and practice? J Glob Health. 2017 Jun. 7(1):010306. doi: 10.7189/jogh.07.010306.

5. Canadian Institute for Health Information (CIHI). Health Indicators 2012. Ottawa, Ontario: CIHI. 2012. https://secure.cihi.ca/free_products/health_indicators_2012_en.pdf. 10. (Accessed: 05.06.2024)

6. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vital signs: avoidable deaths from heart disease, stroke, and hypertensive disease – United States, 2001–2010. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2013. 62(35):721–727.

7. *Chan B.T., Rauscher C., Issina A.M. et al.* A programme to improve quality of care for patients with chronic diseases, Kazakhstan. Bull World Health Organ. 2020. 98(3):161-169. doi:10.2471/BLT.18.227447

8. *Chertischeva I.L., Li V.Ye., Bekezhan A.B., Masadykov A.S., Shalgumbayeva G.M., Sajdualiev D.N.* Morbidity and mortality rate of breast cancer in Kazakhstan, 2015-2019. Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2021, (Vol.23) 2, pp. 148-154. doi 10.34689/SH.2021.23.2.016

9. *Currie J., Schilling H.T., Evans L. et al.* Contribution of avoidable mortality to life expectancy inequalities in Wales: a decomposition by age and by cause between 2002 and 2020. *J Public Health (Oxf)*. 2023. 45(3):762-770. doi:10.1093/pubmed/fdac133

10. Geng J., Yu X., Bao H. et al. Chronic Diseases as a Predictor for Severity and Mortality of COVID-19: A Systematic Review with Cumulative Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2021. 8:588013. Published 2021 Sep 1. doi:10.3389/fmed.2021.588013

11. *Hrzic R., Vogt T.* The contribution of avoidable mortality to life expectancy differences and lifespan disparities in the European Union: a population-based study. Lancet Reg Health Eur. 2024 Aug 30.46:101042. doi: 10.1016/j.lanepe.2024.101042.

12. *Kosherbayeva L., Samambayeva A., Akhtaeva N., Tolganbayeva K., Imamatdinova A.* Treatable mortality in genitourinary system disease. Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 1, pp. 79-85. doi 10.34689/SH.2023.25.1.010

13. Life expectancy at birth of the population of the Republic of Kazakhstan for 2023 Release date: 25.04.2024 https://stat.gov.kz/upload/iblock/5df/cqh3s0div41z8tbt5v23bk67407sj6r8/%D0%91-18-08-%D0%93%20(%D0%B0%D0%BD%D0%B3%D0%BB).pdf (Accessed: 28.06.2024)

14. Ministry of Healthcare of the Republic of Kazakhstan https://www.gov.kz/memleket/entities/dsm?lang=en (Accessed: 22.02.2024.)

15. *Nolte E., McKee M.* Variations in amenable mortality--trends in 16 high-income nations. Does Health Care Save Lives? 2011. 103(1):47-52. doi:10.1016/j.healthpol.2011.08.002

16. OECD. Avoidable mortality (preventable and treatable). In: Health at a Glance 2019: OECD Indicators. Paris: OECD Publishing; 2019.

17. OECD Health Statistics Definitions, sources and methods; 2022. Available from: https://stats.oecd.org/index.aspx?queryid=96018. (Accessed August 15, 2023).

18. Order of Target Groups of Persons Subject to Screening Studies. As Well As the Rules. Scope and Frequency of These Studies Acting Order Minister of Health

of the Republic of Kazakhstan Dated October 30. 2020 No. ҚР ДСМ-174/2020. Registered with the Ministry of Justice of the Republic of Kazakhstan on November 2. 2020 No. 21572. (Kazakh or Russian). https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2000021572. (Accessed: 20.06.2024)

19. *Rutstein D.D., Berenberg W., Chalmers T.C., Child C.G., Fishman A.P., Perrin E.B.* Measuring the quality of medical care. A clinical method. N Engl J Med. 1976. 294(11):582-588. doi:10.1056/nejm197603112941104

20. *Santucci C., Carioli G., Bertuccio P., et al.* Progress in cancer mortality, incidence, and survival: a global overview. Eur J Cancer Prev. 2020. 29(5):367-381. doi:10.1097/CEJ.0000000000000594

21. *Siegel R.L., Giaquinto A.N., Jemal A.* Cancer statistics, 2024 [published correction appears in CA Cancer J Clin. 2024 Mar-Apr. 74(2):203. doi: 10.3322/caac.21830]. CA Cancer J Clin. 2024. 74(1):12-49. doi:10.3322/caac.21820

22. *Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al.* Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021. 71(3):209-249. doi:10.3322/caac.21660

23. *Södergren M.* Lifestyle predictors of healthy ageing in men. Maturitas. 2013. 75(2):113-117. doi:10.1016/j.maturitas.2013.02.011

24. WHO Primary Health Care Demonstration Platform. Copenhagen: WHO Regional O!ce for Europe. 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/363477/WHO-EURO-2022-6221-45986-66438-eng.pdf?sequence=1 (Accessed: 21.05.2024)

25. *Wilson L., Bhatnagar P., Townsend N.* Comparing trends in mortality from cardiovascular disease and cancer in the United Kingdom, 1983–2013: joinpoint regression analysis. Popul Health Metr. 2017. 15(1):23. doi: 10.1186/s12963-017-0141-5

Information about the authors:

Dinara Katasheva, PhD student in public health, Marat Ospanov West-Kazakhstan Medical University, Aktobe, Republic of Kazakhstan; katashevad85@mail.ru, https://orcid.org/ 0009-0008-5803-5114, +77022775400

Anuar Akhmetzhan, Associate professor, health policy and management, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan, anuar.akh@bk.ru https://orcid.org/0009-0009-7451-9706,77079492070

Nurgul Alekenova, PhD, Departament evidencebased medicine, Marat Ospanov West Kazakhstan Medical University, Aktobe, Republic of Kazakhstan, knurgul7@mail.ru; https://orcid.org/0000-0001-5751-1678, +77759230893,

Nazgul Akhtayeva, Associate professor, Biostatistics and Basics of the scientific research department, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan, e-mail: akhtaeva_nazgul@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-0835-9814; +77772470074

Eleonora Nurbaulina, PhD, Department of the General Medical practice of Marat Ospanov West Kazakhstan Medical University, Aktobe, Republic of Kazakhstan, Eleonora_71@bk.ru, https://orcid.org/0000-0003-0124-2848, +77019898410;

Corresponding author:

Nurgul Alekenova, PhD, Departament evidencebased medicine, Marat Ospanov West Kazakhstan Medical University, Aktobe, Republic of Kazakhstan,

Address: Republic of Kazakhstan, Aktobe city, Maresyeva St., 68, office 310.

E-mail: knurgul7@mail.ru;

Phone: +7 775 923 08 93

Received: 03 August 2024 / Accepted: 27 October 2024 / Published online: 30 December 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.6.005

UDC 616.72-002-007.17.

REACTIVE ARTHRITIS IN THE CONTEXT OF CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA – THE ROLE OF THE ORGANISM'S MICROBIOME

Aigul M. Tugelbayeva[1], https://orcid.org/0000-0002-4920-3525
Raifa L. Ivanova[1], https://orcid.org/0000-0001-9851-2255
Bakytkul Zh. Toktabayeva[1], https://orcid.org/0000-0001-5899-1247
Yuri F. Lobanov[2], https://orcid.org/0000-0001-6284-1604

[1] **NCJSC «Semey Medical University», Semey, Republic of Kazakhstan;**
[2]**Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation.**

Abstract

Introduction: The course of reactive arthritis (ReA) depends on several factors related to its etiology and pathogenesis, but it is also determined by the condition of the organism in the period preceding the disease. Reactive arthritis in the context of connective tissue dysplasia and the characteristics of the microbiome may have a more severe course and an increased risk of the chronicity of the joint inflammatory process.

Research objective: To assess the impact of the organism's microbiome in children with reactive arthritis in the context of connective tissue dysplasia (CTD) on the course and outcomes of the disease.

Materials and Methods: Design: cross-sectional clinical study. Research was conducted at the clinical base of the University Hospital of the NCJSC "Semey Medical University" between 2019-2022. The population group (without ReA) consisted of 288 children aged 6 to 18 years. The main group of children with reactive arthritis included 146 patients, of whom 50 had connective tissue dysplasia, divided into two age categories: 6-12 years (49, including 23 with CTD) and 13-18 years (97 and 27, respectively).

The research methods included a comprehensive examination of children according to the Diagnostic and Treatment Protocol, determination of the presence of CTD based on a combination of clinical signs, and microbiome composition analysis using multi-ion chromatography mass spectrometry, as well as statistical methods.

Results: Significant differences were identified in the structure of the organism's microbiome and related parameters between the examined groups. In the presence of ReA, compared to the population group, a decrease in the content of the most common resident microorganisms and an increase in transient microorganisms, microscopic fungi, and organisms not normally found in the body were observed in the 13-18-year age group.

A comparative analysis of subgroups of children with ReA, with and without CTD, also revealed a lower content of resident microorganisms and an increase in the presence of non-normal forms of microorganisms in the latter group.

Higher levels of plasmalogen were found in both age groups of children with ReA without CTD. In contrast, the presence of CTD was associated with a higher level of endotoxin. When comparing these results with the control group, significant differences were noted in overall load indicators, related to microbiome imbalance, plasmalogen, and endotoxin levels.

Clinical progression analysis showed an increased duration of joint symptom persistence and a higher risk of chronicity in the presence of coexisting CTD combined with microbiome changes.

Conclusion: The data obtained allowed us to formulate the following conclusions:

- The state of the microbiome in children with reactive arthritis is characterized by an imbalance, which involves a decrease in the content of resident microorganisms and an absolute and relative increase in transient and potentially pathogenic microorganisms, a known risk factor.
- The presence of CTD determines a greater severity of the microbiome imbalance, including in terms of integral indicators, plasmalogen, and endotoxin content, which serves as a risk factor for the potentiation and persistence of the inflammatory process in the joints.
- This combination is clinically significant, as confirmed by the longer duration of the main clinical and laboratory signs of ReA in children with undifferentiated CTD.

Keywords: Reactive arthritis, children, connective tissue dysplasia, microbiome, multi-ion chromatography mass spectrometry.

Резюме

РЕАКТИВНЫЙ АРТРИТ НА ФОНЕ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ – РОЛЬ МИКРОБИОМА ОРГАНИЗМА

Айгуль М. Тугелбаева[1], https://orcid.org/0000-0002-4920-3525
Райфа Л. Иванова[1], https://orcid.org/0000-0001-9851-2255
Бакыткуль Ж. Токтабаева[1], https://orcid.org/0000-0001-5899-1247
Юрий Ф. Лобанов[2], https://orcid.org/0000-0001-6284-1604

[1] НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан;
[2] Алтайский Государственный Медицинский Университет, г. Барнаул, Российская Федерация;

Введение: Течение реактивного артрита (РеА) зависит от ряда факторов, связанных с его этиологией и патогенезом, но также определяется состоянием организма в период, предшествующий заболеванию. Реактивный артрит на фоне дисплазии соединительной ткани и особенности микробиома может иметь более тяжелое течение и повышенный риск хронизации суставного воспалительного процесса.

Цель исследования: Оценка влияния микробиома организма у детей с реактивным артритом на фоне дисплазии соединительной ткани (ДСТ) на течение и исходы заболевания.

Материалы и методы: Дизайн: поперечное клиническое исследование. Сроки выполнения - 2019-2022 гг., проведено на клинической базе Университетского госпиталя НАО «Медицинский университет Семей».

Популяционную группу (без РеА) составили 288 детей в возрасте от 6 до 18 лет. В основную группу детей с реактивным артритом было включено 146 пациентов, в том числе 50 – с наличием дисплазии соединительной ткани, распределённые на 2 возрастные категории: 6-12 лет (49, в том числе 23 с ДСТ) и 13-18 лет (97 и 27 соответственно).

Методы исследования включали комплексное обследование детей согласно Протоколу диагностики и лечения, определение наличия ДСТ на основании сочетания клинических признаков, определение состава микробиома организма с помощью мультиионнной хромато-масс-спектрометрии, статистические.

Результаты исследования: Определены существенные различия в структуре микробиома организма и связанных с ним параметров между обследованными группами. При наличии РеА в сравнении с популяционной группой определено снижение содержания наиболее распространённых резидентных и повышение – транзиторных микроорганизмов, микроскопических грибов и не встречающихся в норме организмов в возрастной группе 13-18 лет. При сравнительном анализе подгрупп детей с РеА без ДСТ и с наличием ДСТ также выявлено более низкое содержание резидентных и повышение не встречающихся в норме форм микроорганизмов во втором случае.

Более высокое содержание плазмалогена определено в обеих возрастных группах детей с РеА при отсутствии ДСТ. Напротив, при наличии ДСТ было выявлено более высокое содержание эндотоксина. При сравнении с контрольной группой следует выделить показатели общей нагрузки, имевшие ряд значимых различий, связанных с дисбалансом микробиома, плазмалогена и эндотоксина.

При анализе клинического течения определено повышение продолжительности персистирования симптоматики поражения суставов и риска хронизации при наличии сопутствующей ДСТ в сочетании с изменениями микробиома.

Заключение: Полученные данные позволили нам сформулировать следующие выводы:

- состояние микробиома организма у детей с реактивным артритом характеризуется дисбалансом, заключающимся в снижении содержания резидентных и абсолютном и относительном повышении – транзиторных и потенциально патогенных микроорганизмов, что является известным фактором риска;
- наличие ДСТ определяет большую выраженность дисбаланса микробиома, в том числе по интегральным показателям, содержанию плазмалогена и эндотоксина, что служит фактором риска потенцирования и персистирования воспалительного процесса в суставах;
- данное сочетание является клинически значимым, что подтверждается большей продолжительностью основных клинико-лабораторных признаков РеА у детей, имеющих недифференцированную ДСТ.

Ключевые слова: *реактивный артрит; дети, дисплазия соединительной ткани; микробиом; мультиионная хромато-масс-спектрометрия.*

Түйіндеме

ДӘНЕКЕР ТІН ДИСПЛАЗИЯСЫНЫҢ ФОНЫНДАҒЫ РЕАКТИВТІ АРТРИТ – АҒЗА МИКРОБИОМЫНЫҢ РӨЛІ

Айгуль М. Тугелбаева[1], https://orcid.org/0000-0002-4920-3525
Райфа Л. Иванова[1], https://orcid.org/0000-0001-9851-2255
Бакыткуль Ж. Токтабаева[1], https://orcid.org/0000-0001-5899-1247
Юрий Ф. Лобанов[2], https://orcid.org/0000-0001-6284-1604

[1] **«Семей медицина университеті» КеАҚ, Семей қ, Казахстан Республикасы;**
[2] **Алтай мемлекеттік медицина университеті, Барнаул қ., Ресей Федерациясы.**

Кіріспе: Реактивті артрит (РеА) ағымы бірқатар факторларға байланысты, оның этиологиясы мен патогенезіне, сонымен қатар ауру дамымай тұрған кезеңіндегі ағзаның жалпы күйімен анықталады. Дәнекер тіннің дисплазиясы фонындағы реактивті артрит ағза микробиомының ерекшелігіне байланысты ауыр өтіп, қабыну процесінің созылмалы қаупіне ие болуы мүмкін.

Мақсаты: Дәнекер тіннің дисплазиясы (ДТД) фонында реактивті артриті бар балаларда ағза микробиомының ауру ағымына мен нәтижесіне әсерін бағалау.

Материалдар мен әдістер: Дизайн: Көлденең клиникалық зерттеу 2019-2022 жж. аралығында «Семей медицина университеті» КеАҚ Университеттік ауруханаының клиникалық базасында жүзеге асырылды.

Популяциялық топты (РеА-сіз) 6 мен 18 жас аралығындағы 288 бала құрады. Реактивті артритпен ауыратын балалардың негізгі тобына екі жас санатына бөлінген 146 науқас, оның ішінде дәнекер тінінің дисплазиясы бар 50 науқас кірді: 6-12 жас (49, оның ішінде ДТД бар 23) және 13-18 жас (тиісінше 97 және 27).

Зерттеу әдістеріне диагностикалық және емдеу хаттамасына сәйкес балаларды кешенді тексеру, клиникалық белгілердің жинағы негізінде ДТД анықтау, мультииондық хромато-масс-спектрометрияны қолдану арқылы организмнің микробиом құрамын анықтау және статистикалық әдістер кірді.

Зерттеу нәтижелері: Зерттелетін топтар арасында ағза микробиомының құрылымында және сәйкесінше соған байланысты параметрлерде айтарлықтай айырмашылықтар анықталды. РеА болған жағдайда, популяциялық топпен салыстырғанда, ең көп таралған резидентті микроорганизмдер құрамының төмендеуі және 13-18 жас тобында әдетте кездеспейтін транзиторлы микроорганизмдердің, микроскопиялық саңырауқұлақтардың көбеюі анықталды. ДТД жоқ және РеА және ДТД бар балалардың кіші топтарын салыстырмалы талдау кезінде резидентті микроағзалардың төмен санын және қалыпты жағдайда табылмайтын микроорганизмдердің формаларының жоғарылауын анықтады.

РеА бар ДТД-сыз балалардың екі жас тобында да плазмалогеннің жоғары мөлшері анықталды. Керісінше, ДТД болған жағдайда эндотоксиннің жоғары мөлшері анықталды. Бақылау тобымен салыстыру кезінде микробиомның, плазмалогеннің және эндотоксиннің дисбалансымен байланысты бірқатар елеулі жалпы жүктеме көрсеткіштерін айырмашылықтары бар екенін атап өткен жөн.

Клиникалық ағымды талдау кезінде ДТД болған кезде микробиомның өзгеруімен үйлесетін буын зақымдану симптомдарының ұзақтығының жоғарылауы және созылмалы жағдайға ауысу қаупі анықталды.

Қорытынды: Алынған деректер келесі қорытындыларды жасауға мүмкіндік береді:

- реактивті артриті бар балалардағы организм микробиомының жағдайы белгілі қауіп факторы болып табылатын резидентті микроағзалардың құрамының төмендеуінен және тразиторлы және потенциалды патогенді микроорганизмдердің абсолютті және салыстырмалы жоғарылауынан тұратын теңгерімсіздікпен сипатталады;
- ДТД болуы микробиомның теңгерімсіздігінің неғұрлым ауырлығын анықтайды, оның ішінде интегралды көрсеткіштер бойынша, плазмалоген мен эндотоксин құрамы, бұл буындардағы қабыну процесінің күшеюі мен тұрақтылығының қауіп факторы ретінде қызмет етеді;
- бұл комбинация клиникалық тұрғыдан маңызды және де дифференцирленбеген ДТД бар балалардағы РеА негізгі клиникалық-зертханалық белгілерінің ұзақтығымен дәлелденеді.

Түйін сөздер: реактивті артрит; балалар, дәнекер тінінің дисплазиясы; микробиом; мультииондық хромато-масс-спектрометрия.

For citation / Для цитирования / Дәйексөз үшін:

Tugelbayeva A.M., Ivanova R.L., Toktabayeva B.Zh., Lobanov Yu.F. Reactive arthritis in the context of connective tissue dysplasia – the role of the organism's microbiome // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2024. Vol.26 (6), pp. 38-48. *doi 10.34689/SH.2024.26.6.005*

Тугелбаева А.М., Иванова Р.Л., Токтабаева Б.Ж., Лобанов Ю.Ф. Реактивный артрит на фоне дисплазии соединительной ткани – роль микробиома организма // Наука и Здравоохранение. 2024. Т.26 (6). С. 38-48-15. *doi 10.34689/SH.2024.26.6.005*

Тугелбаева А.М., Иванова Р.Л., Токтабаева Б.Ж., Лобанов Ю.Ф. Дәнекер тін дисплазиясының фонындағы реактивті артрит – ағза микробиомының рөлі // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2024. Т.26 (6). Б. 38-48. *doi 10.34689/SH.2024.26.6.005*

Introduction

The course of reactive arthritis (ReA) depends on several factors related to its etiology and pathogenesis, but it is also determined by the condition of the body in the period preceding the disease. A number of factors have been described that can influence the risk of development and the severity of joint damage in ReA [4,11,21].

Among these factors are the characteristics of the microbiome, which may lead to a more severe course with subsequent chronicity of the joint inflammatory process [14,15].

In medical science and healthcare, the term "undifferentiated connective tissue dysplasia" (UCTD) is used, which combines several well-known syndromes in the world scientific community (mitral valve prolapse, joint hypermobility, etc.), which share many common pathogenetic mechanisms [17,20,22]. UCTD manifests as various morphological changes, clinical signs, and is considered by many researchers as a physiological condition. However, there is evidence that the presence of UCTD affects the course of many somatic diseases [3,7,9].

Connective tissue dysplasia (CTD) is defined by the presence of genetic changes in the tissues of the musculoskeletal system, which increases the risk of developing acute and chronic joint pathology.

The combination of the characteristics of the body's microbiome [24,25] and CTD may have a synergistic effect on both the risk of developing ReA and its course, which should be taken into account in clinical practice.

Aim: To assess the impact of the microbiome in children with reactive arthritis in the context of CTD on the course and outcomes of the disease.

Materials and Methods

Study design: Cross-sectional clinical study. The study was conducted from 2019 to 2022 at the pediatric department of the University Hospital of the NCJSC "Semey medical university".

Inclusion and exclusion criteria for children:

Inclusion: Age 6-18 years-old; residence in the city of Semey.

Exclusion: Incomplete examination according to the study protocol; refusal to participate in the study.

The population group (hereinafter – "without ReA", in the tables – "no ReA" and "without CTD", in the tables – "no CTD") consisted of 288 children.

The age and gender distribution of the population group corresponded to the distribution of children of different ages in the surveyed population (the method of simple randomization was used). The slight excess in the number of girls was insignificant (p=0.925) and generally corresponded to the population distribution.

The main clinical group of children with ReA included 146 patients, with no age or gender differences between the population and main groups.

The general population of such children during the study period was accepted as the main group. Table 1 presents the characteristics of the children in the main group.

Table 1.

Clinical characteristics of ReA in the examined children.

Indicator	6-12 years, n=49		13-18 years, n=97		Total, n=146	
	abs.	%	abs.	%	abs.	%
Presence of monoarthritis, including:	40	81,6	82	84,5	122	83,6
- knee joint	16	32,7	33	34,0	49	33,6
- ankle joint	9	18,4	17	17,5	26	17,8
- joints of the foot	5	10,2	12	12,4	17	11,6
- hip joint	4	8,2	9	9,3	13	8,9
- wrist joint	3	6,1	6	6,2	9	6,2
- elbow joint	3	6,1	5	5,2	8	5,5
Presence of oligoarthritis, including:	9	18,4	15	15,5	24	16,4
- knee and ankle joint	2	4,1	5	5,2	7	4,8
- symmetrical knee joint	2	4,1	4	4,1	6	4,1
- joints of the hand	2	4,1	4	4,1	6	4,1
- symmetrical ankle joint	2	4,1	1	1,0	3	2,1
ankle+foot joints	1	2,0	1	1,0	2	1,4
Clinical symptoms:						
Pronounced local signs of joint inflammation	37	75,5	52	53,6	89	61,0
Increased body temperature, incl.	44	89,8	67	69,1	111	76,0
- within subfebrile levels	31	63,3	55	56,7	86	58,9
- febrile levels	13	26,5	22	22,7	35	24,0
- less than 5 days	23	46,9	16	16,5	39	26,7
- 5-10 days	20	40,8	46	47,4	66	45,2
- more than 10 days	6	12,2	0	0,0	6	4,1
Severe inflammatory reaction of the blood, incl.	31	63,3	56	57,7	87	59,6
- according to C-reactive protein (CRP)	27	55,1	48	49,5	75	51,4
- by leukocyte intoxication index (LII)	19	38,8	39	40,2	58	39,7
Availability of CTD	23	46,9	27	27,8	50	34,2

The majority of children exhibited clinical manifestations in the form of monoarthritis (83.6%). The most commonly affected joint was the knee, which is consistent with the findings of other authors [1]. Less frequently, the ankle joint (22.6%) and the hip joint (6.2%) were affected. Other localizations in monoarthritis were rare. Oligoarthritis was diagnosed in 16.4% of cases. It typically involved both knee joints and combinations of knee and ankle joint or hand joint involvement.

Severe local symptoms of joint inflammation were observed in 61.0% of children with ReA. The disease was accompanied by hyperthermia in 76% of children.

The children were divided into two groups within each age category – those with a set of clinical and laboratory signs of undifferentiated CTD and those without such signs. A total of 50 patients (34.2% of the total group) were included in the first group.

CTD signs were more frequently identified in the younger age group (23 subjects, 46.9%) compared to 27 (27.8%) in the older group ($\chi 2 = 5.276$, $p = 0.022$).

The degree of inflammatory response in the body was determined by the concentration of CRP and the level of the leukocyte intoxication index (LII). Changes in these indicators were found in 59.6% of the subjects with ReA.

Research methods

The methods for diagnosing reactive arthritis included all necessary clinical and instrumental studies in accordance with the EULAR guidelines and the protocol for the treatment of reactive arthritis. To diagnose CTD, a combination of clinical and instrumental data was used in accordance with Russian recommendations [8].

Determination of the intestinal microbiome composition

The analysis was performed using multi-ion chromatography mass spectrometry, with control over the sequence determined by an automatic program. Thirty-three characteristic ions from the mass spectra of fatty acids specific to microorganisms were identified. The AT-5973 system from Agilent Technologies (USA) was used. Chromatographic separation of the sample was performed on a capillary column with a methylsilicone bonded phase HP-5 ms Agilent Technologies, 25 mm in length and 0.25 mm internal diameter. This method is widely accepted in science and clinical practice and is comparable to sequencing in terms of informativeness.

The identified microorganisms were classified into the following groups:

Resident microorganisms (identified in more than 50% of cases) included: actinomycetes; alkaligenes; bifidobacteria; clostridia; coryneforms; egertella; eubacteria; fusobacteria; lactobacilli; lactococci; nocardia; prevotella; propionibacterium; pseudonocardia; rhodococcus; ruminococcus; staphylococci; streptococci; streptomycetes.

Transient microorganisms (identified in less than 50% of cases): bacilli; bacteroides; clostridia; Helicobacter pylori; kingella; acinetobacter; peptostreptococci; prevotella; stenotrophomonas; streptococci; enterobacteria.

Microscopic fungi: candida; aspergillus; mycomycetes.

Microorganisms not normally present: Bacillus megaterium; Bacteroides hypermegase; Campylobacter mucosalis; Enterococcus; Flavobacteria; Mycobacteria; Porphyromonas; Propionibacterium; Pseudomonas aeruginosa; Streptomyces pharmamarenensis.

At the same time, the content of plasmalogen, total endotoxin, total normal flora (microbiotic core), and the ratios of various microbiome components relative to the overall microbial load were determined.

Statistical methods

The data obtained as a result of the study were entered into the database in the MS Excel program. The quality of information preparation was checked, the results were processed and the data was grouped according to the specified criteria. The analysis was carried out directly using the SPSS program (v.27.0).

The direct values of the studied feature and the assessment of their accuracy and reliability were determined. The differences were analyzed using the Mann-Whitney criterion for the content of specific microorganisms in the microbiome and the Student's t-test for the analysis of plasmalogen and endotoxin [19]. $P < 0.05$ was taken as an indicator of the presence of statistical significance.

Results

Tables 2-5 present the features of the microbiome in clinical groups, depending on its main components, the age of children and their clinical status.

In children with ReA in the younger age group, in the absence of CTD, the content of microorganisms in this category was significantly lower compared to the control group for 6 species: Corineform CDC-group, Nocardia asteroids, Rhodococcus spp., Staphylococcus spp. In the presence of concomitant CTD, the following microorganisms should additionally be noted: Lactococcus spp., Prevotella spp., and Ruminococcus spp. In some cases (for the aforementioned species), significant differences were also observed between the groups of children with ReA, usually indicating lower content in the presence of CTD.

For the integrated bacterial load indicator in this category, a significantly lower value was found in the group of children with CTD (21.2% lower, $p = 0.028$) compared to the control.

In children with ReA in the younger age group, in the absence of CTD, the content of microorganisms in this category was significantly lower compared to the control group for 6 species: Corineform CDC-group, Nocardia asteroids, Rhodococcus spp., Staphylococcus spp. In the presence of concomitant CTD, the following microorganisms should additionally be noted: Lactococcus spp., Prevotella spp., and Ruminococcus spp. In some cases (for the aforementioned species), significant differences were also observed between the groups of children with ReA, usually indicating lower content in the presence of CTD.

For the integrated bacterial load indicator in this category, a significantly lower value was found in the group of children with CTD (21.2% lower, $p = 0.028$) compared to the control.

Between the groups of healthy children and children with ReA without CTD, differences in favor of a lower content in the latter were observed in the older age group for: Actinomyces viscosus, Eubacterium spp., Lactococcus spp., Rhodococcus spp., and Streptomyces spp.

In the group with background CTD, Prevotella spp. and Streptococcus mutans were added to this list.

Significant differences were also noted between the groups of patients for Actinomyces viscosus, Eubacterium spp., Lactococcus spp., Rhodococcus spp., and Streptomyces spp. The overall bacterial load index in this group was significantly lower than in both the control group and the group with baseline CTD (30.0% lower, p = 0.021, and 19.2% lower, p = 0.040, respectively).

Table 2.

Indicators of the content of resident microorganisms in children with reactive arthritis depending on age and availability of CTD.

Microbiome component	6-12 years						13-18 years					
	«no ReA»		«ReA+CTD»		«ReA+ no CTD»		«no ReA»		«ReA+CTD»		«ReA+ no CTD»	
	Me	Q	Me	Q	Me	Q	Me	Q	Me	Q	Me	Q
Actinomyces spp	25	14	29	14	27	17	24	5	15	6	22	5
Actinomyces viscosus	622	52	492	91	531	49	714	141	395*#	100	585*	127
Alcaligenes spp	53	10	45	8	38	8	56	11	36	11	29	6
Bifidobacterium spp	2720	548	2311	624	2563	568	3699	1054	2741	854	3463	1085
Clostridium coccoides	13	5	9	7	21	9	33	8	20	8	33	9
Clostridium propionicum	81	21	80	63	75	67	131	22	64*	13	87*	16
Clostridium perfringens	25	6	33	6	30	8	78	12	69	12	63	11
Clostridium ramosum	2145	207	1628	206	2249	239	2005	699	1322	638	1487	570
Clostridium tetani	492	51	439	43	415	47	492	71	376	68	417	66
Corineform CDC-group XX	41	5	24*#	3	55	10*	79	10	38*	5	51*	7
Eggerthella lenta	238	61	201	88	243	69	311	52	174*	45	218*	40
Eubacterium spp	5066	717	4316	1018	5189	808	6137	715	4255*#	738	5614*	720
Fusobacterium/ Haemophylus	3	2	0	0	0	0	5	2	5	2	6	3
Lactobacillus spp	2382	405	1735*#	296	2400	349	2218	429	1833	685	2170	462
Lactococcus spp	612	56	309	57	218*	22	715	127	429*#	102	556	109
Nocardia asteroides	471	62	461#	67	291*	49	899	155	835	136	801	152
Prevotella spp	36	8	8*	6	13	3	25	10	7*	3	10	4
Propionibacterium	29	5	17	7	29	6	26	7	20	6	16	5
Propionibacterium freudenreichii	1423	490	1055	357	1580	598	2078	515	1146	384	1411	385
Propionibacterium jensenii	66	14	62	13	53	12	106	31	59	18	79	25
Pseudonocardia spp	31	8	11	4	27	8	19	7	15	9	9	4
Rhodococcus spp	79	15	17*#	5	68*	14	77	11	27*#	4	43	7
Ruminococcus spp	580	84	325*#	73	582	93	469	56	404	46	505	66
Staphylococcus spp	441	66	241*#	50	498	82	441	66	309	62	336	55
Staphylococcus epidermidis	35	4	25	7	36	4	74	19	77	37	66	19
Streptococcus mutans (anaerobic)	225	33	189	34	263	42	169	30	112*	22	175	34
Streptomyces spp	85	10	131	13	58*	7	171	29	82*#	13	143*	27
Overall load Index	18019	977	14193*	1171	17552	1324	21251	1408	14865*#	997	18395	1200

Notice – here and further * - differences with the group «no ReA» are significant,
- differences between ReA groups depending on the availability of CTD are significant, p<0,05

Table 3.

Indicators of the content of transient microorganisms in children with reactive arthritis, depending on age and the presence of CTD.

Microbiome component	6-12 years						13-18 years					
	«no ReA»		«ReA+CTD»		«ReA+ no CTD»		«no ReA»		«ReA+CTD»		«ReA+ no CTD»	
	Me	Q	Me	Q	Me	Q	Me	Q	Me	Q	Me	Q
Bacillus cereus	0	0	12	11	0	0	0	0	3	2	2	1
Bacteroides fragilis	1	1	2	2	0	0	0	0	3	3	0	0
Bacteroides hypermegas	0	0	1	1	5	0	0	0	0	0	0	0
Clostridium hystolyticum	2	1	19	7	10	6	5	2	13#	7	0	0
Enterococcus spp	0	0	2	2	0	0	1	1	5	3	1	1
Helicobacter pylori	0	0	2	1	2	0	1	1	5	4	2	2
Acinetobacter spp	0	0	0	0	0	0	0	0	3	3	0	0
Peptostreptococcus anaerobius	0	0	1	1	1	0	0	0	55*	15	18	7
Porphyromonas spp	0	0	0	0	0	0	0	0	3	3	0	0
Prevotella ruminicola	0	0	4	2	1	1	0	0	0	0	1	1
Streptococcus spp	33	10	128*	38	88*	29	2	1	3	2	2	1
сем. Enterobacteriaceae (E.coli etc.)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2	1
Overall load Index	36	10	171*#	24	107*	16	12	6	94*#	20	28*	9

According to the indicators of transient microorganisms, the differences between the groups were moderate. In the group of patients with CTD, there was an excess of Streptococcus spp. over the control group, and in the older age group – Peptostreptococcus anaerobius.

It should be pointed out the presence of statistical significance of the total indicator in both age categories (excess in the presence of CTD by 59.8% in children 7-12 and by 235.7% - 13-18, years-old p = 0.037 and p=0.029, respectively).

Table 4.

Indicators of the content of microscopic fungi in children with reactive arthritis, depending on age and the presence of CTD.

Microbiome component	6-12 year						13-18 year					
	«no ReA»		«ReA+CTD»		«ReA+ no CTD»		«no ReA»		«ReA+CTD»		«ReA+ no CTD»	
	Me	Q	Me	Q	Me	Q	Me	Q	Me	Q	Me	Q
Candida spp	608	69	918	149	558	70	305	78	523*	146	457*	244
Aspergillus spp	103	21	189	53	135	30	160	55	158	66	216	82
Micromycetes spp (campesterol)	1202	279	1945*#	400	1126	287	499	148	985*	310	1111*	362
Micromycetes spp (sitosterol)	417	75	802*	117	935*	185	794	225	1377	347	1197	373
Overall load Index	2330	307	3854*	376	2754	290	1758	229	3043*	296	2981*	247

There were also moderate differences when comparing groups of children with ReA, depending on the presence of CTD in the content of microscopic fungi. Only one strain showed an excess in the development of ReA against the background of CTD (Micromycetes spp (campesterol)) in the age group of 6-12 years-old. At the same time, the excess over the control group was revealed by a number of indicators.

The overall load index was exceeded in the presence of CTD in both age categories (by 65.4% in the younger and 73.1% in the older, p=0.022; p=0.014, respectively)

Table 5.

Indicators of the content of non-normalized microorganisms in children with reactive arthritis, depending on age and the presence of CTD.

Microbiome component	6-12 year						13-18 year					
	«no ReA»		«ReA+CTD»		«ReA+no CTD»		«no ReA»		«ReA+CTD»		«ReA+no CTD»	
	Me	Q	Me	Q	Me	Q	Me	Q	Me	Q	Me	Q
Bacillus megaterium	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Campylobacter mucosalis	0	0	0	0	0	0	0	0	127	92	0	0
Flavobacterium spp	0	0	2	1	2	1	0	0	41*#	21	17*	0
Porphyromonas spp	0	0	0	0	6	2	6	6	0	0	0	0
Pseudomonas aeruginosa	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0
Overall load Index	0	0	6	4	8*	3	6	6	168*#	70	17*	0

According to the number of microorganisms that do not occur normally, significant differences were determined in relation to one species (Flavobacterium spp) and the total index in the age group of 13-18 years-old (by 141.0% and 888.2%, p=0.042, p=0.007, respectively) in excess in children with concomitant CTD.

Figures 1 and 2 show integral indicators of the effect of microbiota on the body – plasmalogen and endotoxin in children with reactive arthritis, depending on the presence of CTD.

The differences in plasmalogen content in the compared groups of young children were moderate and amounted to 16.6%, however, they had statistical significance (p=0.045). In the older age group, these differences reached 23.2% (p=0.041).

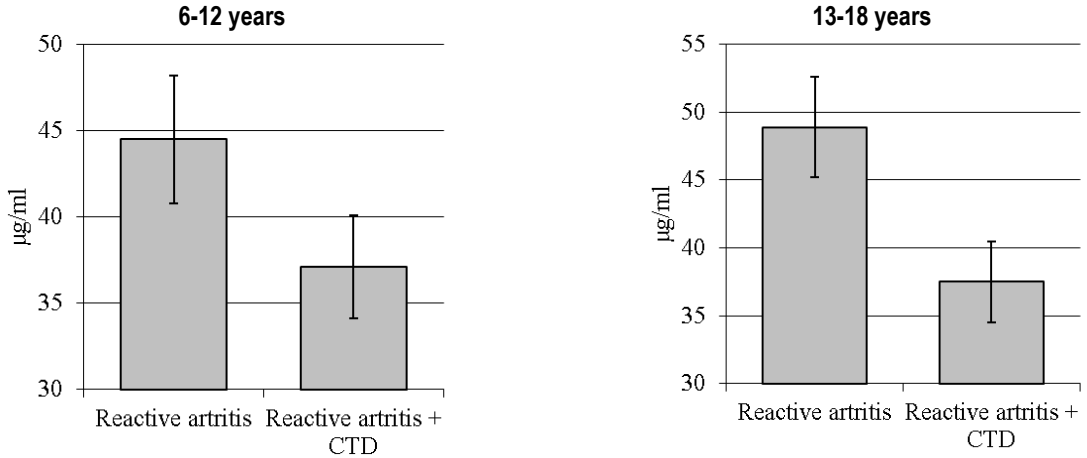


Figure 1. Plasmalogen content in children with ReA, depending on age and the presence of CTD.

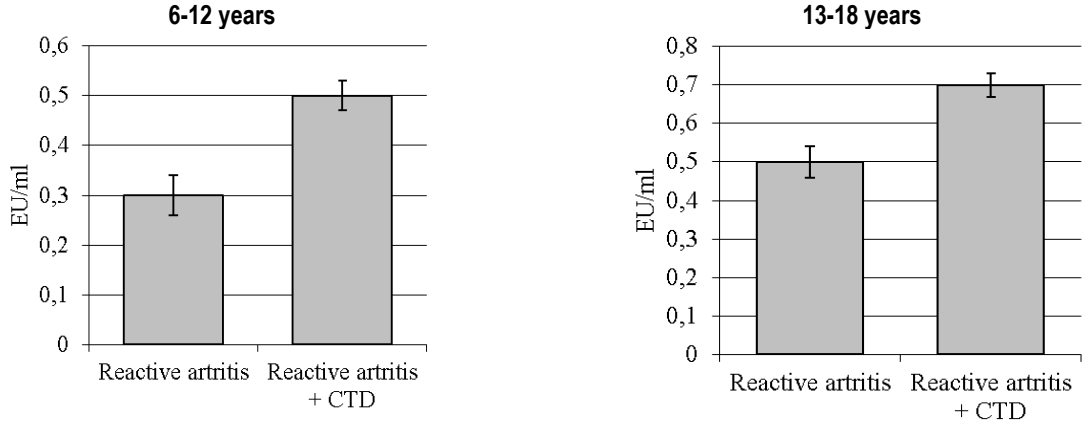


Figure 2. Endotoxin content in children with ReA depending on depending on the age and availability of CTD.

The differences in the endotoxin index were more pronounced. The excess in the group of reactive arthritis in combination with CTD was 66.5% in the group of young children (p=0.020) and 40.0% in older children (p=0.022).

To analyze the effect of the state of the microbiota in children with CTD on the background of ReA on the course and outcome, the plasmalogen index was selected in association with the dynamics of inflammatory parameters during treatment, the state of joint function and the preservation of the proinflammatory status (taking into account the cytokine content) during examination after 3 months.

The data obtained during the distribution into groups are shown in Figures 3 and 4.

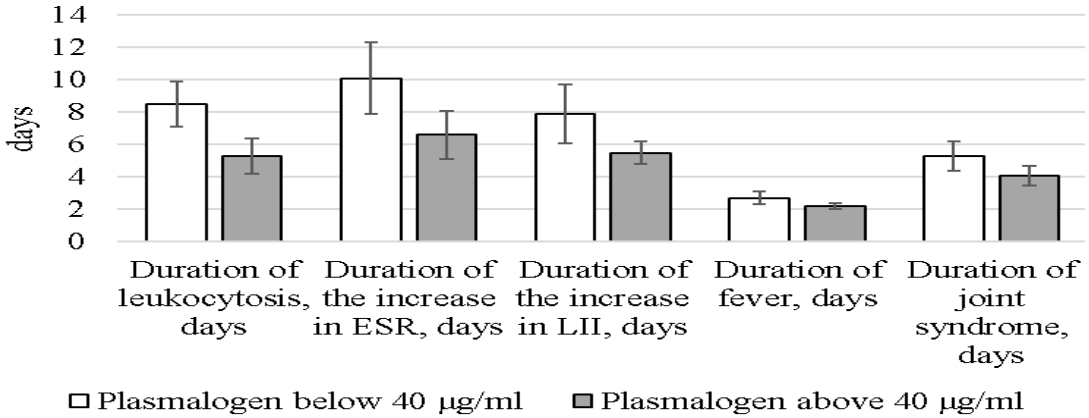


Figure 3. Ratios of plasmalogen content and clinical course indicators in children aged 6-12 years-old.

The differences in the duration of leukocytosis, depending on the plasmalogen content, were significant and amounted to 60.4% by median (p=0.018). The differences in the duration of the period of increase in ESR were slightly lower (53.0%, p=0.023). The increase in LII persisted in the group of reduced plasmalogen content by 43.6% longer (p=0.037). The duration of fever and joint syndrome did not have significant differences, although there was a tendency to exceed them in both cases.

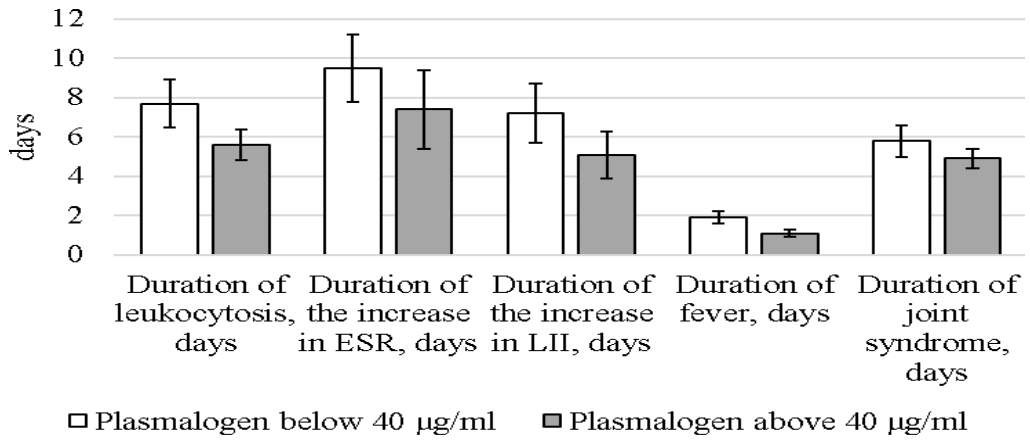


Figure 4. Ratios of plasmalogen content and clinical course indicators in children aged 13-18 years-old.

Differences in the duration of leukocytosis (37.5%, p=0.040) and fever (72.7%, p=0.016) were significant in older children. It should also be noted that all registered differences were unidirectional, i.e., violations were more pronounced with reduced plasmalogen content.

Discussion

The rationale for the study was the expediency of determining the presence and potential aspects of the influence of the characteristics of the microbiome of the body of children during the development of ReA [9,12] and the potential effect of CTD on it [13].

There are results of a number of studies indicating the role of this condition on the development of inflammatory joint diseases, however, the association of intestinal dysbiosis with CTD has been noted only in isolated studies by Russian scientists [2,6].

For many inflammatory diseases of the joints, a change in the microbiome is a known risk factor, which is described in a number of papers [18,26]. However, in these studies, the combined effect of changes in the microbiome and CTD has not been studied.

The data obtained by us allowed us to conclude that there is a general trend of deviations in the composition of the microbiome in both ReA and CTD. These changes were expressed in a decrease in the content of the most common resident microorganisms and the total capacity of the microbiome and an increase in the representation of transient bacteria, fungi and pathogens in the microbiome.

At the same time, in the presence of background CTD, more pronounced deviations were revealed, in a number of cases, including integral indicators of the general load index, plasmalogen and endotoxin content, which indicates a likely greater negative impact of microbiome factors on the condition of joints and the course of ReA.

A certain disadvantage of the study is that we did not provide an analysis of the state of the microbiome in children with CTD without ReA and, accordingly, we cannot, based on the data provided, judge the primary or secondary nature of the identified abnormalities in the development of arthritis. However, the published results confirm the presence of differences between groups of children without CTD and with the presence of such in this parameter outside the presence of inflammatory diseases [5].

The corresponding confirmations of this hypothesis were obtained as a result of statistical analysis.

On the other hand, the presence of these disorders was associated with deterioration in the results of ReA treatment. Accordingly, the assessment of the mutual effect of CTD on the state of the microbiome and the totality of pathogenetic factors in both cases – on the course of ReA shows increased effects and significantly worse results: delays the onset of clinical and laboratory remission of ReA, leads to the need for longer treatment, including those associated with hospital stay. For certain factors, similar data were obtained by a number of authors [6, 16, 23].

As a result, a combination of negative factors can increase the likelihood of chronic joint process, the need for long–term treatment and rehabilitation, and in extremely negative cases, the development of irreversible joint changes associated with disability or the need for orthopedic interventions.

Conclusion

The obtained data allowed us to formulate the following conclusions:

- The state of the microbiome in children with reactive arthritis is characterized by a microbiota imbalance, which involves a decrease in the content of resident microorganisms and an absolute and relative increase in transient and potentially pathogenic microorganisms, which is a known risk factor;
- The presence of CTD determines a more pronounced imbalance of the microbiome, including integral indicators, plasmalogen, and endotoxin content, which serves as a risk factor for potentiating and persisting the inflammatory process in the joints;
- This combination is clinically significant, which is confirmed by the longer duration of the main clinical and laboratory signs of ReA in children with undifferentiated CTD.

***Contributions of authors**: All authors equally participated in the study and writing of this article.*

***Conflict of interest**: The authors declare no conflicts of interest.*

***Funding**: No external funding was provided for this study.*

***Publication information**: This article has not been previously published and has not been considered by any other publication.*

Литература:

1. *Алексеева Е.И., Жолобова Е.С.* Реактивные артриты у детей. Вопросы современной педиатрии, 2003, Т.2, №1, С. 51-56.

2. *Бабцева А.Ф., Шанова О.В., Бойченко Т.Е., Арутюнян К.А., Романцова Е.Б.* Дисплазия соединительной ткани у детей и подростков Учебное пособие. – Благовещенск: 2010. 101 с.

3. *Вершинина М.А.* Бронхолегочный синдром при дисплазии соединительной ткани: клинико-патогенетическое обоснование принципов диагностики и лечения: дис.докт. мед. наук. Санкт-Петербург, 2015. 44 с.

4. *Гулидова Н.С., Матвиенко Е.В., Кривдина Н.Д., Разинькова Н.С., Хмелевская И.Г., Миненкова Т.А.* Клиническая динамика реактивного артрита у детей. Вестник ВолгГМУ. 2019. №2. С.78-80

5. *Далибаева Г.Ш., Габдулина Г.Х., Калимханов С.Б.* Потенциальные факторы риска и причины развития ревматоидного артрита. Клиническая медицина и фармакология. 2024. №3(254). С.59-68.

6. *Данилова Е.И., Челпаченко О.Е., Никифоров И.А., Перунова Н.Б., Иванова Е.В., Суменко В.В.* Роль дисплазии соединительной ткани в развитии реактивных и инфекционных артритов у детей. Оренбургский медицинский вестник. 2017. Т.5, №3(19). 10-15.

7. *Лялюкова Е.А.* Нарушения пищеварения и всасывания в кишечнике в процессе развития белково-энергетической недостаточности у пациентов с дисплазией соединительной ткани. Лечащий врач. 2014. № 2. С. 47–50.

8. *Мартынов А.И., Нечаева Г.И., Акатова Е.В. и соавт.* Национальные рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2016. Т.11, №1. С.2-76.

9. *Нечаева Г.И., Вершинина М.В., Говорова С.Е.* Респираторная патология и дисплазия соединительной ткани: возможна ли единая концепция? Пульмонология. 2010. (3):5-10. https://doi.org/10.18093/0869-0189-2010-3-5-10

10. *Нечаева Г.И., Викторова И.А.* Дисплазия соединительной ткани: терминология, диагностика, тактика ведения пациентов. Омск, 2007. 188 с.

11. *Писарева А.Д., Матвиенко Е.В., Кривдина Н.Д., Хмелевская И.Г., Разинькова Н.С.* Особенности течения реактивных артритов у детей и подростков на современном этапе. Научно-практический вестник "Человек и его здоровье". 2018. № 1. 36-39.

12. *Сафаргалиева Л.Х., Шаймуратов Р.И., Ягфарова Р.Р., Шарипова Р.Р.* Проблемы диагностики реактивного артрита. Вестник современной клинической медицины. 2018. Т.11, №4. 129-135.

13. *Шиляев Р.Р., Шальнова С.Н.* Дисплазия соединительной ткани и ее связь с патологией внутренних органов у детей и взрослых. Вопросы современной педиатрии. 2004. Т5(2). 67.

14. *Abraham P., Marin G., Filleron A., Michon A.L., Marchandin H., Godreuil S., Rodière M. et al.* Evaluation of post-infectious inflammatory reactions in a retrospective study of 3 common invasive bacterial infections in pediatrics. Medicine (Baltimore). 2022 Sep 23; 101(38): e30506. doi: 10.1097/MD.0000000000030506.

15. *Ailioaie L.M., Ailioaie C., Litscher G.* Biomarkers in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis, Macrophage Activation Syndrome and Their Importance in COVID Era. Int J Mol Sci. 2022 Oct 22.23(21):12757. doi: 10.3390/ijms232112757.

16. *Breban M., Beaufrère M., Glatigny S.* The microbiome in spondyloarthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2019 Dec. 33(6):101495. doi: 10.1016/j.berh.2020.101495.

17. *Carbonell-Bobadilla N., Rodríguez-Álvarez A.A., Rojas-García G., Barragán-Garfias J.A., Orrantia-Vertiz M., Rodríguez-Romo R.* Joint hypermobility syndrome. Acta Ortop Mex. 2020 Nov-Dec. 34(6):441-449.9,

18. *Favazzo L.J., Hendesi H., Villani D.A., Soniwala S., Dar Q.-A., Schott E.M., Gill S.R., Zuscik M.J.* The Gut Microbiome-Joint Connection: Implications in Osteoarthritis. Curr. Opin. Rheumatol. 2020, 32, 92–101.

19. *Glantz S.A.* Primer of Biostatistics, 2011, 327 p.

20. *Guicciardi N.A., De Bonis M., Di Resta C., Ascione G., Alfieri O., Maisano F., Vergara P.* Genetic background of mitral valve prolapse. Rev Cardiovasc Med. 2022 Mar 12. 23(3):96. doi: 10.31083/j.rcm2303096.

21. *Jubber A., Moorthy A.* Reactive arthritis: a clinical review. J R Coll Physicians Edinb. 2021 Sep. 51(3):288-297. doi: 10.4997/JRCPE.2021.319.

22. *Le Tourneau T., Mérot J, Rimbert A, Le Scouarnec S., Probst V., Le Marec H., Levine R.A., Schott J.J.* Genetics of syndromic and non-syndromic mitral valve prolapse. Heart. 2018 Jun. 104(12):978-984. doi: 10.1136/heartjnl-2017-312420.

23. *Shahid Z., Brent L.H., Lucke M.* Enteropathic Arthritis. 2024 Apr 19. In: Stat Pearls [Internet]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing. 2024 Jan.

24. *Sun Y., Chen Q., Lin P., Xu R., He D., Ji W. et al.* Characteristics of Gut Microbiota in Patients With Rheumatoid Arthritis in Shanghai, China. Front Cell Infect Microbiol. 2019 Oct 23. 9:369. doi: 10.3389/fcimb.2019.00369.

25. *Tuompo R., Lääveri T., Hannu T., Pakkanen S.H., Kirveskari J., Leirisalo-Repo M., Kantele A.* Reactive arthritis and other musculoskeletal symptoms associated with acquisition of diarrhoeagenic Escherichia coli (DEC). Ann Rheum Dis. 2020 May. 79(5):605-611. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216736.24,25.

26. *Zaiss M.M., Wu H.-J.J., Mauro D., Schett G., Ciccia F.* The gut–joint axis in rheumatoid arthritis. Nat. Rev. Rheumatol. 2021, 17, pp. 224–237.

***References:* [1-13]**

1. Alekseeva E.I., Zholobova E.S. Reaktivnye artrity u detei [Reactive arthritis in children]. *Voprosy sovremennoi pediatrii* [Issues of modern pediatrics], 2003, V.2, №1, pp. 51-56. [in Russian]

2. Babtseva A.F., Shanova O.V., Boichenko T.E., Arutyunyan K.A., Romantsova E.B. *Displaziya soedinitel'noi tkani u detei i podrostkov.* Uchebnoe posobie [Connective tissue dysplasia in children and adolescents. Study guide]. – Blagoveshchensk: 2010. 101 p. [in Russian]

3. Vershinina M.A. *Bronkholegochnyi sindrom pri displazii soedinitel'noi tkani: kliniko-patogeneticheskoe obosnovanie printsipov diagnostiki i lecheniya*: dis.dokt. med. nauk. [Bronchopulmonary syndrome in connective tissue dysplasia: clinical and pathogenetic substantiation of diagnostic and treatment principles: diss. ... doctor of medical sciences] Sankt-Peterburg, 2015. 44 p. [in Russian]

4. Gulidova N.S., Matvienko E.V., Krivdina N.D., Razin'kova N.S., Khmelevskaya I.G., Minenkova T.A. Klinicheskaya dinamika reaktivnogo artrita u detei [Clinical dynamics of reactive arthritis in children]. *Vestnik VolgGMU* [Bulletin of VolGMU]. 2019. №2. pp. 78-80 [in Russian]

5. Dalibaeva G.Sh., Gabdulina G.Kh., Kalimkhanov S.B. Potentsial'nye faktory riska i prichiny razvitiya revmatoidnogo artrita [Potential risk factors and causes of rheumatoid arthritis]. *Klinicheskaya meditsina i farmakologiya* [Clinical medicine and pharmacology]. 2024. №3(254). pp. 59-68. [in Russian]

6. Danilova E.I., Chelpachenko O.E., Nikiforov I.A., Perunova N.B., Ivanova E.V., Sumenko V.V. Rol' displazii soedinitel'noi tkani v razvitii reaktivnykh i infektsionnykh artritov u detei [The role of connective tissue dysplasia in the development of reactive and infectious arthritis in children]. *Orenburgskii meditsinskii vestnik* [Orenburg Medical Bulletin]. 2017. T.5, №3(19). pp.10-15. [in Russian]

7. Lyalyukova E.A. Narusheniya pishchevareniya i vsasyvaniya v kishechnike v protsesse razvitiya belkovo-energeticheskoi nedostatochnosti u patsientov s displaziei soedinitel'noi tkani [Digestion and absorption disorders in the intestine during the development of protein-energy malnutrition in patients with connective tissue dysplasia]. *Lechashchii vrach* [Attending physician]. 2014. № 2. pp. 47–50. [in Russian]

8. Martynov A.I., Nechaeva G.I., Akatova E.V. i soavt. Natsional'nye rekomendatsii Rossiiskogo nauchnogo meditsinskogo obshchestva terapevtov po diagnostike, lecheniyu i reabilitatsii patsientov s displaziyami soedinitel'noi tkani [National recommendations of the Russian Scientific Medical Society of Therapists for diagnostics, treatment and rehabilitation of patients with connective tissue dysplasia]. *Meditsinskii vestnik Severnogo Kavkaza* [Medical Bulletin of the North Caucasus]. 2016. T.11, №1. pp.2-76. [in Russian]

9. Nechaeva G.I., Vershinina M.V., Govorova S.E. Respiratornaya patologiya i displaziya soedinitel'noi tkani: vozmozhna li edinaya kontseptsiya? [Respiratory pathology and connective tissue dysplasia: is a unified concept possible?]. *Pul'monologiya* [Pulmonology]. 2010;(3):5-10. https://doi.org/10.18093/0869-0189-2010-3-5-10 [in Russian]

10. Nechaeva G.I., Viktorova I.A. *Displaziya soedinitel'noi tkani: terminologiya, diagnostika, taktika vedeniya patsientov* [Connective tissue dysplasia: terminology, diagnostics, patient management tactics] – Omsk, 2007. – 188p. [in Russian]

11. Pisareva A.D., Matvienko E.V., Krivdina N.D., Khmelevskaya I.G., Razin'kova N.S. Osobennosti techeniya reaktivnykh artritov u detei i podrostkov na sovremennom etape [Features of the course of reactive arthritis in children and adolescents at the present stage]. *Nauchno-prakticheskii vestnik "Chelovek i ego zdorov'e"* [Scientific and practical bulletin "Man and his health"]. 2018. № 1. pp.36-39. [in Russian]

12. Safargalieva L.Kh., Shaimuratov R.I., Yagfarova R.R., Sharipova R.R. Problemy diagnostiki reaktivnogo artrita [Problems of diagnostics of reactive arthritis]. *Vestnik sovremennoi klinicheskoi meditsiny* [Bulletin of modern clinical medicine]. 2018. T.11, №4. pp. 129-135. [in Russian]

13. Shilyaev R.R., Shal'nova S.N. Displaziya soedinitel'noi tkani i ee svyaz' s patologiei vnutrennikh organov u detei i vzroslykh [Connective tissue dysplasia and its relationship with pathology of internal organs in children and adults]. *Voprosy sovremennoi pediatrii* [Issues of modern pediatrics]. 2004. T5(2). pp.67-70. [in Russian]

Information about the authors:

Ivanova Raifa Latyfovna – Professor, Doctor of Medical Sciences, Department of Internal Medicine and Rheumatology NCJSC «Semey Medical University», 103 Abay street, Semey, 071400, Kazakhstan; Email: raifa.ivanova@smu.edu.kz; Phone number: +7(777)147-28-92. https://orcid.org/0000-0001-9851-2255

Toktabayeva Bakytkul Zhumagalievna – Candidate of Medical Sciences, Acting Associate Professor, Department of Propaedeutics of Children's Diseases NCJSC «Semey Medical University», 103 Abay street, Semey, 071400, Kazakhstan; Email:bakytkul.toktabayeva@smu.edu.kz; Phone number:+7(701)150-84-20. https://orcid.org/0000-0001-5899-1247

Lobanov Yuri F. – Professor, Doctor of Medical Sciences, Department of Propaedeutics of Children's Diseases, «Altai State Medical University» Lenin Prospect 40, Barnaul, Russian Federation, 656038; Email: k-propdetbol@asmu.ru; Phone number: +7 (960) 946-71-43. https://orcid.org/0000-0001-6284-1604

Corresponding Author:

Tugelbayeva Aigul Mauletbayevna – Assistant, Department of Propaedeutics of Children's Diseases NCJSC «Semey Medical University», https://orcid.org/0000-0002-4920-3525. Semey, Kazakhstan

Post address: Kazakhstan, 071400, Semey, Abay street 103.

Email: aigul.tugelbayeva@smu.edu.kz

Phone number: +7 (747) 849-63-23.

Received: 12 September 2024 / Accepted: 27 October 2024 / Published online: 30 December 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.6.006

UDC 616.831-005.1:616.379-008.64:579.61

CHARACTERISTICS OF THE INTESTINAL MICROBIOME IN STROKE PATIENTS WITH INSULIN RESISTANCE

Gulshara Zh. Abildinova[1], https://orcid.org/0000-0003-0543-9568
Aizhan Zh. Abildinova[2],
Gulzhanat S. Urazbaeva [1], https://orcid.org/0000-0001-6723-4598
Zhanat B. Bekzhigitova[1], Laura M. Ainabekova[1],
Ainash S. Orazalina[3], http://orcid.org/0000-0003-4594-0138
Zhanargyl K. Smailova[3], https://orcid.org/0000-0002-4513-4614
Nailya Zh. Chaizhunusova[3], https://orcid.org/0000-0002-6660-7118
Dariya M. Shabdarbayeva[3], http://orcid.org/0000-0001-9463-1935

[1] Hospital of the Office of the President of the Republic of Kazakhstan, Astana, Republic of Kazakhstan;
[2] City Polyclinic № 9, Astana, Republic of Kazakhstan;
[3] Semey Medical University, Semey, Republic of Kazakhstan.

Abstract

Introduction. Advances have been made in the treatment and prevention of stroke in recent decades, but its burden remains high. New targets are needed to improve outcomes. Recent studies highlight the role of the intestinal microbiota in the pathogenesis of stroke. Changes in the composition of the microbiota, known as dysbiosis, are associated with risk factors for stroke such as obesity, metabolic disorders and atherosclerosis. In acute cerebral ischemia, the intestinal microbiota affects the interactions between the intestine and the brain, forming the microbiota- intestine -brain axis. Dysbiosis before a stroke affects its outcomes. Clinical studies show that in acute ischemic stroke, dysbiosis is associated with metabolism, inflammation, and functional outcomes. Modulation of the microbiota or its metabolites improves conditions associated with the pathogenesis of stroke, including inflammation, cardiometabolic diseases, atherosclerosis, and thrombosis.

Aim: to study the characteristics of the intestinal microbiome in patients with stroke and insulin resistance.

Materials and methods: observational, analytical, and cross-sectional methods, taxonomic analysis of the intestinal microbiota, and NGS sequencing.

Results. A species analysis of the microbiota in patients with stroke and IR revealed a correlation with lactate-producing bacteria Streptococcus, butyrate- and acetate-producing bacteria Bacteroides (dorei, massiliensis, plebeius, tobetsuensis) and Dialester invisus, a propionate producer. The presence of such poorly understood predictors of stroke in patients with insulin resistance suggests a possible influence of the intestinal microbiota in maintaining inflammation, blood pressure formation, and stroke in patients with insulin resistance. The role of bacteria producing acetate, butyrates, and propionates in the active fermentation of starches, affecting triglycerides with a subsequent increase in insulin resistance is shown. Host-microbiota interactions involving inflammatory and metabolic pathways appear to play a role in the occurrence of cardiovascular diseases. Lactate-, butyrate-, and propionate producing bacteria are of no small importance in the pathogenesis of hypertension with IR.

Conclusions. The obtained results underscore a potential link between dysbiosis associated with stroke and the balance of organic acids produced by intestinal bacteria, specifically an inverse relationship between stroke and the levels of acetate and butyrate. One contributing factor is intestinal inflammation related to dysbiosis, which helps maintain high blood pressure.

***Keywords*:** *microbiome, insulin resistance, arterial hypertension, stroke.*

ХАРАКТЕРИСТИКА МИКРОБИОМА КИШЕЧНИКА ПРИ ИНСУЛЬТЕ У ПАЦИЕНТОВ С ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ

Гульшара Ж. Абильдинова[1], https://orcid.org/0000-0003-0543-9568
Айжан Ж. Абильдинова[2],
Гульжанат С. Уразбаева[1], https://orcid.org/0000-0001-6723-4598
Жанат Б. Бекжигитова[1], Лаура М. Айнабекова[1],
Айнаш С. Оразалина[3], http://orcid.org/0000-0003-4594-0138
Жанаргуль К. Смаилова[3], http://orcid.org/0000-0002-4513-4614
Наиля Ж. Чайжунусова[3], https://orcid.org/0000-0002-6660-7118
Дария М. Шабдарбаева[3], http://orcid.org/0000–0001–9463–1935

[1] Больница Управления делами Президента Республики Казахстан, г. Астана, Республика Казахстан;

[2] **Городская поликлиника №9, г. Астана, Республика Казахстан;**
[3] **НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.**

Резюме

Введение. За последние десятилетия достигнуты успехи в лечении и профилактике инсульта, однако его бремя остается высоким. Требуются новые мишени для улучшения исходов. Недавние исследования выделяют роль кишечной микробиоты в патогенезе инсульта. Изменения в составе микробиоты, известные как дисбактериоз, связаны с факторами риска инсульта — ожирением, метаболическими нарушениями и атеросклерозом. При острой ишемии головного мозга кишечная микробиота влияет на взаимодействия между кишечником и мозгом, образуя ось микробиота-кишечник-мозг. Дисбактериоз до инсульта влияет на его исходы. Клинические исследования показывают, что при остром ишемическом инсульте дисбиоз связан с метаболизмом, воспалением и функциональными исходами. Модуляция микробиоты или её метаболитов улучшает состояния, связанные с патогенезом инсульта, включая воспаление, кардиометаболические заболевания, атеросклероз и тромбоз.

Цель: изучить характеристику микробиома кишечника у пациентов с инсультом при инсулинорезистентности.

Материалы и методы: обсервационный, аналитический и перекрестный методы, таксономический анализ кишечной микробиоты и метод NGS секвенирования.

Результаты. Видовой анализ микробиоты у пациентов с инсультом и ИР выявил корреляцию с лактат-продуцирующими бактериями Streptococcus, бутират- и ацетат-продуцирующих бактерий Bacteroides (dorei, massiliensis, plebeius, tobetsuensis) и Dialester invisus продуцент пропионата. Наличие таких малоизученных предикторов инсульта у пациентов с инсулинорезистентностью, говорят о возможном влиянии микробиоты кишечника в поддержании воспаления, формирования артериального давления и инсульта у пациентов с инсулинорезистентностью. Показана роль бактерии продуцента ацетата, бутиратов, пропионатов при активной ферментации крахмалов, влияющая на триглицериды с последующим увеличением инсулинорезистентности. Взаимодействия хозяин-микробиота, включающие воспалительные и метаболические пути, по-видимому, играют роль в возникновении сердечно-сосудистых заболеваний. Немаловажное значение в патогенезе при возникновении АГ с ИР имеют лактат-, бутират- и пропионат – продуцирующие бактерии.

Выводы. Полученные результаты подчеркнули возможную связь дисбиоза, ассоциированного с инсультом, с балансом органических кислот, производимых кишечными бактериями, а именно — обратную связь инсульта с уровнем ацетата и бутирата. Одной из причин является кишечное воспаление, связанное с дисбактериозом, и способствует поддержанию высокого артериального давления.

Ключевые слова: *микробиом, инсулинорезистентность, артериальная гипертония, инсульт.*

Түйіндеме

ИНСУЛИНГЕ ТӨЗІМДІЛІГІ БАР НАУҚАСТАРДА ИНСУЛЬТ КЕЗІНДЕ ІШЕК МИКРОБИОМАСЫНЫҢ СИПАТТАМАСЫ

Гульшара Ж. Абильдинова[1], https://orcid.org/0000-0003-0543-9568
Айжан Ж. Абильдинова[2],
Гульжанат С. Уразбаева[1], https://orcid.org/0000-0001-6723-4598
Жанат Б. Бекжигитова[1], Лаура М. Айнабекова[1]
Айнаш С. Оразалина[3], http://orcid.org/0000-0003-4594-0138
Жанаргуль К. Смаилова[3], http://orcid.org/0000-0002-4513-4614
Наиля Ж. Чайжунусова[3], https://orcid.org/0000-0002-6660-7118
Дария М. Шабдарбаева[3], http://orcid.org/0000–0001–9463–1935

[1] **Қазақстан Республикасы Президенті Іс басқармасының ауруханасы, Астана қ., Қазақстан Республикасы;**
[2] **№9 қалалық емхана, Астана қ., Қазақстан Республикасы;**
[3] **КеАҚ «Семей Медициналық университеті», Семей қ., Қазақстан Республикасы.**

Кіріспе. Соңғы онжылдықтарда инсультті емдеуде және алдын алуда жетістіктерге қол жеткізілді, бірақ оның ауыртпалығы жоғары болып қала береді. Нәтижелерді жақсарту үшін жаңа мақсаттар қажет. Соңғы зерттеулер инсульт патогенезіндегі ішек микробиотасының рөлін көрсетеді. Дисбиоз деп аталатын микробиотаның құрамындағы өзгерістер инсульттің қауіп факторларымен байланысты — семіздік, метаболикалық бұзылулар және атеросклероз. Жедел ми ишемиясында ішек микробиотасы ішек пен мидың өзара әрекеттесуіне әсер етіп, микробиота-ішек-ми осін құрайды. Инсультке дейінгі дисбиоз оның нәтижелеріне әсер етеді. Клиникалық зерттеулер жедел ишемиялық инсульт кезінде дисбиоз метаболизммен, қабынумен және функционалдық нәтижелермен байланысты екенін көрсетеді. Микробиотаны немесе оның метаболиттерін модуляциялау инсульт патогенезіне байланысты жағдайларды жақсартады, соның ішінде қабыну, кардиометаболикалық аурулар, атеросклероз және тромбоз.

Мақсаты: инсулинге төзімділігі бар инсультпен ауыратын науқастарда ішек микробиомасының сипаттамасын зерттеу.

Материалдар мен әдістері: бақылау, аналитикалық және Кросс-әдістер, ішек микробиотасының таксономиялық талдауы және NGS секвенирлеу әдісі.

Нәтижелер. Инсультпен және ИТ-мен ауыратын науқастардағы микробиотаның түрлік талдауы лактат түзетін Streptococcus бактерияларымен, бутират және ацетат түзетін бактериялармен Bacteroides (dorei, massiliensis, plebeius, tobetsuensis) және dialester invisus пропионат өндірушісі. Инсулинге төзімділігі бар емделушілерде инсульттің мұндай зерттелмеген болжамдарының болуы инсулинге төзімділігі бар емделушілерде қабынуды, қан қысымын және инсультті сақтауда ішек микробиотасының ықтимал әсері туралы айтады. Ацетат, бутират, пропионат өндірушісі бактериясының крахмалды белсенді ашыту кезіндегі рөлі көрсетілген, ол триглицеридтерге әсер етеді, содан кейін инсулинге төзімділік жоғарылайды. Қабыну және метаболизм жолдарын қамтитын хост-микробиотаның өзара әрекеттесуі жүрек-қан тамырлары ауруларының пайда болуында маңызды рөл атқарады. Патогенезде лактат, бутират және пропионат өндіретін бактериялар АГ-мен пайда болған кезде маңызды.

Қорытындылар. Нәтижелер инсультпен байланысты дисбиозбен ішек бактериялары шығаратын органикалық қышқылдардың тепе-теңдігі арасындағы ықтимал байланысты, атап айтқанда инсульттің ацетат пен бутират деңгейлерімен кері байланысын көрсетеді. Себептердің бірі дисбиозбен байланысты ішектің қабынуы болып табылады және жоғары қан қысымын сақтауға ықпал етеді.

Түйін сөздер: *микробиом, инсулинге төзімділік, артериялық гипертензия, инсульт.*

Для цитирования / For citation / Дәйексөз үшін:

Abildinova G.Zh., Abildinova A.Zh., Urazbaeva G.S., Bekzhigitova Zh.B., Ainabekova L.M., Orazalina A.S., Smailova Zh.K., Chaizhunusova N.Zh., Shabdarbayeva D.M. Characteristics of the intestinal microbiome in stroke patients with insulin resistance // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2024. Vol.26 (6), pp. 49-55. *doi 10.34689/SH.2024.26.6.006*

Абильдинова Г.Ж., Абильдинова А.Ж., Уразбаева Г.С., Бекжигитова Ж.Б., Айнабекова Л.М., Оразалина А.С., Смаилова Ж.К., Чайжунусова Н.Ж., Шабдарбаева Д.М. Характеристика микробиома кишечника при инсульте у пациентов с инсулинорезистентностью // Наука и Здравоохранение. 2024. Т.26 (6). С. 49-55. *doi 10.34689/SH.2024.26.6.006*

Абильдинова Г.Ж., Абильдинова А.Ж., Уразбаева Г.С., Бекжигитова Ж.Б., Айнабекова Л.М., Оразалина А.С., Смаилова Ж.К., Чайжунусова Н.Ж., Шабдарбаева Д.М. Инсулинге төзімділігі бар науқастарда инсульт кезінде ішек микробиомасының сипаттамасы // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2024. Т.26 (6). Б. 49-55. *doi 10.34689/SH.2024.26.6.006*

Introduction

Dysbiosis, as changes in the composition and function of the intestinal microbiota (IM), is associated with stroke risk factors such as obesity, metabolic disorders, and atherosclerosis. In acute cerebral ischemia, IM plays a key role in the two-way interaction between the intestine and the brain, known as the microbiota-intestine-brain axis. The dysbiosis that exists before a stroke affects its outcomes, and during acute brain damage, the brain has a reverse effect on IM, which also affects the prognosis. These interactions are mediated by bacterial components (for example, lipopolysaccharides), IM metabolites (such as short-chain fatty acids and trimethylamine N-oxide), as well as through the immune and nervous systems. IM is affected by both genetic and environmental factors.

In general, IM is considered a stable system [6, 3], however, various factors, such as dietary and climatic changes, can influence it. Changes in the quantitative and qualitative composition of IM, leading to an increase in bacterial lipopolysaccharides, can also affect the expression of pro-inflammatory cytokines, causing the development of chronic sluggish inflammation [1, 8]. There is also evidence that food affects the composition of IM. For example, when switching from a diet enriched in fats and carbohydrates to a diet low in fat and rich in plant polysaccharides [25] and from a diet enriched in fats to a diet with a low glycemic index, noticeable changes in IM occur within 1 day [10, 26]. Currently, the problem of the cause-and-effect relationship between IM changes and obesity remains unresolved. Thus, understanding the mechanisms by which IM affects various signaling pathways and the phenotype of a microorganism can reveal new possible aspects of the prevention of obesity and type 2 diabetes [7]. The intestinal microbiota includes microorganisms living in the gastrointestinal tract. The intestinal microbiota of an adult consists of 10^{13}-10^{14} microorganisms/ml of the contents of the lumen, their total weight is estimated at 1.5 kg [19, 28]. The human gut microbiota consists of bacteria, archaea, fungi, protozoa, and viruses, among which bacteria dominate. The human microbiota genome includes 100 times more genes than the human genome and 10 times more cells than the human body [14]. The human microbiota is characterized by three groups of bacteria: symbionts, commensals, and pathobionts, which coexist in stable equilibrium in a healthy person. Symbionts have a healing effect, commensals demonstrate a neutral effect, i.e., they have neither a positive nor a negative effect, whereas pathobionts have the potential to cause pathology [13].

The human intestine is home to many microbes that form a complex microbial community, which is considered a vital organ. The intestinal microbiota forms a multidirectional connecting axis with other organs, interacting through nervous, endocrine, humoral, immunological, and metabolic pathways. Most intestinal microorganisms (mostly non-pathogenic) are in a symbiotic relationship with the human body, participating in immune defense against pathogens.

Dysbiosis of the intestinal microbiota is associated with a number of diseases, including anxiety and depressive disorders, hypertension, cardiovascular diseases, obesity, diabetes, inflammatory bowel diseases and cancer. The development of these diseases is associated with the microbiota, the products of its metabolism and the immune response of the organism. Although the mechanisms of the

positive and negative effects of microbiota on health remain poorly understood, recent clinical studies reveal a link between specific types of microorganisms, the state of eubiosis and the development of diseases. Understanding the interactions of the microbiota with the organism, its role in maintaining health and the pathogenesis of diseases, as well as relevant data on this topic are key aspects of the current analysis. Important tasks that need to be solved to maintain health and effective treatment are also highlighted. Intestinal dysbiosis is often observed in patients with acute ischemic stroke, which is associated with metabolism and inflammation in the host body, as well as with functional outcomes. Modulation of the intestinal microbiota or its metabolites improves conditions associated with the pathogenesis of stroke, including inflammation, cardiometabolic diseases, atherosclerosis, and thrombosis. Ischemic stroke is associated with an increase in the number of *Atopobium* and *Lactobacillus ruminis* cluster bacteria and a decrease in the number of *Lactobacillus sakei* subgroup [11, 20]. Arterial hypertension has an obvious induction effect on ischemic stroke, and the frequency and prognosis of ischemic stroke are closely related to the severity and duration of hypertension. Therefore, blood pressure is positively associated with the incidence of stroke [15]. There are studies confirming that arterial hypertension is one of the most independent risk factors for the development of ischemic stroke [5, 18]. The intestinal microbiota can produce substances that affect blood pressure levels that cannot be produced by other organs. Butyric acid and propionic acid can cause vasodilation of the colon and caudal arteries. Acetic acid is widely used in hemodialysis and is associated with the development of hypotension and vasodilation. A study by *Pleznick J.J.* showed that blood pressure in mice is regulated by SCFA (propionate) produced by the intestinal microbiota in response to antibiotic treatment. Thus, demonstrating how the abundance and diversity of the intestinal microbiota in rats with arterial hypertension and humans decreased significantly, and the proportion of Firmicutes/Bacteroidetes in rats with arterial hypertension increased [18]. Another study in mice with spontaneous hypertension demonstrated an increase in intestinal wall permeability, a decrease in the content of dense compound protein in the intestine, an increase in the number of intestinal *Streptococcus spp*. and a significant decrease in the number of *Bifidobacterium spp*. (SFCA, metabolites of the intestinal microbiota, can regulate blood pressure by activating receptors on the cell surface such as GPR41 and the olfactory receptor [17].

Aim of research: to study the characteristics of the intestinal microbiome in patients with stroke and insulin resistance.

Materials and Methods

The study is observational, analytical, and cross-sectional in nature with elements of taxonomic analysis of the intestinal microbiota and the NGS sequencing method for determining bacterial metagenomes based on 16sRNA data. The design of the study is "case-control".

The study was conducted on the basis of the the Laboratory for Personalized Genomic Diagnostics, Medical Center Hospital of the President's affairs Administration of the Republic of Kazakhstan during the implementation of the grant project "Study of the species structure of the intestinal microbiota in insulin resistance in the Kazakh population" (grant No. AR 14871581).

A cross-sectional case/control study was conducted with the participation of individuals from the Kazakh population assigned to the polyclinic in Astana. The study participants were selected by random sampling from people who visited the clinic for preventive purposes, the coverage period is January 2021 – March 2023.

Inclusion criteria: age 30-59 years, Kazakh nationality, voluntary consent to participate in the study. Exclusion criteria: persons of a different ethnic group, a history of chronic cardiometabolic and autoimmune diseases, antibiotic treatment during the last 3 months, pregnancy. All participants in the study signed an informed consent to participate in the study. The study was conducted in accordance with the principles of the Helsinki Declaration of the World Medical Association (1964). The project was approved by the Local Ethics Commission of the Medical Center Hospital of the President's affairs Administration of the RK, Protocol No.9 dated 09/19/2021.

The study participants were divided between the main (IR+) and control groups (IR-). Insulin resistance was determined using the triglyceride-glucose index (TyG), in which TyG = Ln [fasting glucose (mg/dl) × fasting triglycerides (mg/dl)]/2. The TyG index between 4.49 and 4.59 was defined as "moderate IR", the TyG index > 4.59 was assessed as "severe IR". The main group (IR+) included individuals with a TyG index of 4.5 and more. The number of participants in the main group was 199 people. The control group included individuals with a TyG index of 4.49 and less. There were only 17 participants in the control group. Thus, a group of 216 participants was formed for the study.

The material for the study was the fecal samples of the participants collected for microbiota analysis, as well as data from clinical and biochemical diagnostics. The samples were collected by the research participants. Each person was provided with a stool sampling kit, cotton swabs, and sterile paper towels, and the samples were frozen.

The species composition of the fecal microbiota of the research participants was studied by targeted semiconductor sequencing of the 16S rRNA gene of microorganisms using next-generation sequencing technology (NGS) using IonReporter software. A combination of two pools of primers was used, which made it possible to identify a wider range of bacteria based on the base sequence. Total DNA was extracted from a 250.0 mg homogenized wet fecal sample using the PureLink™ Microbiome DNA Purification Kit (TermoFisher Scientific, USA) in accordance with the manufacturer's instructions. The 16S rRNA gene was sequenced using a new generation semiconductor sequencer Ion Gene Studio S5 Plus (TermoFisher Scientific, USA) in the laboratory for personalized genomic diagnostics, Medical Center Hospital of the President's affairs Administration of the RK. DNA libraries (a set of nucleotide sequences of the genomic DNA of the studied samples) were prepared in accordance with the Ion 16S™ Metagenomics Kit protocol (Termofisher Scientific, USA). The library was prepared in several stages:

1. Obtaining a PCR product by amplification of the hypervariable 16S region, followed by purification and measurement of the concentration of the PCR product

2. Directly preparing the library by ligation with barcoding, purification of the adapter-ligated library

3. The sequence of amplified fragments was performed in the Ion PGM™ system, bioinformatic analysis of the results was carried out using the Ion Reporter ™ software, the Ion 16S ™ Metagenomics Kit analysis module.

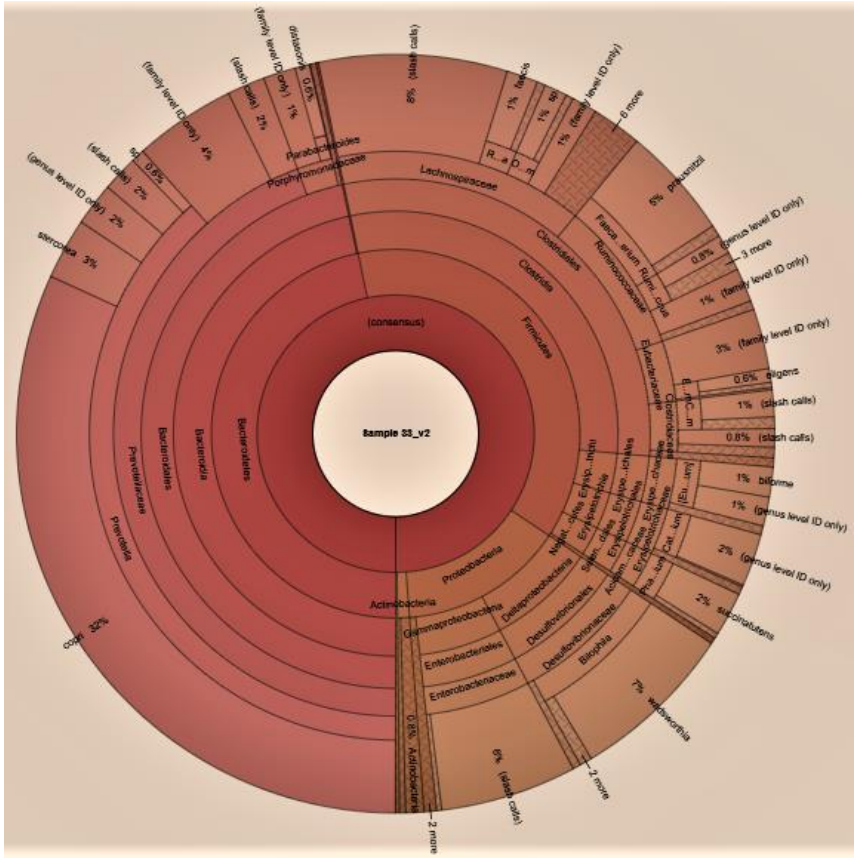
4. Using a combination of two pools of primers makes it possible to identify a wide range of bacteria in a mixed population by base sequence.

Further measurement of the concentration of the obtained library was determined on the "QuantStudio™ 12K Flex" system using the Ion Library TaqMan® Quantitation Kit (Termofisher Scientific, USA). Figure 1 shows an example of measuring library concentration.

Sequencing of the amplified fragments was performed in the Ion PGM ™ system, bioinformatic analysis of the results was carried out using the Ion Reporter ™ software, the Ion 16S ™ Metagenomics Kit analysis module.

Phylum	Class	Order	Family	Genus	Species	% ID	Count	DB counters	F:R %	% of total reads	% of valid reads	% of mapped reads	% of mapped reads per primer
							32474	**8761 : 23713**		**22.32**	**43.27**	**100**	**100**
Actinobacteria							335	216 : 119		0.23	0.45	1.03	1.03
	Actinobacteria						251	216 : 35		0.17	0.33	0.77	0.77
		Bifidobacteriales					97	81 : 16		0.07	0.13	0.3	0.3
			Bifidobacteriaceae				97	81 : 16		0.07	0.13	0.3	0.3
				Bifidobacterium			97	81 : 16		0.07	0.13	0.3	0.3
					(genus level ID only)		16	0 : 16		0.01	0.02	0.05	0.05
					(slash calls)		12	12 : 0		0.01	0.02	0.04	0.04
					catenulatum	99.55 - 99.55	50	50 : 0	0 : 100	0.03	0.07	0.15	0.15
					ruminantium	100 - 100	19	19 : 0	0 : 100	0.01	0.03	0.06	0.06
		Coriobacteriales					154	135 : 19		0.11	0.21	0.47	0.47
			Coriobacteriaceae				154	135 : 19		0.11	0.21	0.47	0.47
				(family level ID only)			19	0 : 19		0.01	0.03	0.06	0.06
				(slash calls)			33	33 : 0		0.02	0.04	0.1	0.1
				Collinsella			102	102 : 0		0.07	0.14	0.31	0.31
					aerofaciens	99.35 - 100	102	102 : 0	100 : 0	0.07	0.14	0.31	0.31

Picture 1. An example of bioinformatic analysis in tabular form



Picture 2. An example of bioinformatic analysis (Krohn diagram).

Figure 2 shows examples of bioinformatic analysis and a Crohn diagram.

Results

12 (6%) of the 199 patients with insulin resistance suffered a stroke, including 8 (66%) females and 4 (44%) males, with an average age of 52.2=7.0 years. 33 (16.6%) patients had type 2 diabetes mellitus, and 33 (16.6%) had coronary heart disease. Malignant neoplasms were noted in 115 (58%) patients, and 66 (33.3%) people were smokers. A taxonomic analysis was performed to identify predictors of stroke in patients with insulin resistance. The results are presented in table 1.

As can be seen from the materials in table 1, in stroke with insulin resistance, there is a decrease in bacterial diversity, predictors are represented in small numbers by a number of representatives of the *Bacteroides* family.

Таблица 1.

Stroke-associated bacteria in insulin resistance.

Type	Genus	p
Bacteroides	dorei	p≤0,05
	massiliensis	p≤0,0005
	plebeius	p≤0,01
Streptococcus		p≤0,05
Bacteroides	tobetsuensis	p≤0,0008
Dialester invisus		p≤0,02

A species analysis of the microbiota in patients with stroke and insulin resistance revealed a correlation with lactate-producing bacteria *Streptococcus* (p≤0,05), butyrate- and acetate-producing bacteria *Bacteroides (dorei, massiliensis, plebeius, tobetsuensis)* (p≤0,05) и *Dialester invisus* (p≤0,02), which is a producer of propionate. The results highlighted a possible link between stroke-related dysbiosis and the balance of organic acids produced by intestinal bacteria, namely, the inverse relationship of stroke with levels of acetate and butyrate.

Discussion

The presence of intestinal dysbiosis or a change in the composition of metabolites can lead to a more active synthesis of activity-dependent microorganisms, as well as to the induction of inflammatory reactions with systemic effects, which is known to underlie the pathogenesis of many chronic non-infectious diseases. One of the reasons is intestinal inflammation associated with dysbiosis and contributes to maintaining high blood pressure [12].

It is worth noting that the types of streptococcus found in the intestinal microbiota during stroke are associated with a number of pathologies based on inflammation [21]. In addition, *Streptococcus* bacteria contribute to the formation of lactate, which is directly related to the development of hypertension and stroke [12, 21]. In our study, a correlation was obtained (p≤0,05).

It is also impossible to exclude the effects of endotoxins. It has been proven that it is an excess of endotoxin that leads to a number of intercellular interactions and biochemical transformations, stimulating the development of systemic inflammatory response syndrome, endothelial dysfunction, dyslipidemia, hyperinsulinism, and atherogenesis, which are the basis for the progression of metabolic disorders, the development of systemic arterial hypertension and its dangerous complication stroke [22].

Ischemic stroke is associated with an increase in the number of *Atopobium* and *Lactobacillus ruminis* cluster bacteria and a decrease in the number of the *Lactobacillus sakei* subgroup [11]. Arterial hypertension has an obvious induction effect on ischemic stroke, and the frequency and prognosis of ischemic stroke are closely related to the severity and duration of hypertension. Therefore, blood pressure is positively associated with the incidence of stroke [15].

Of no small importance in the pathogenesis of stroke is insulin resistance [9], the degree of severity of which correlates with the accumulation of fats inside cells (liver, muscles, heart, vascular wall and other organs, concentrating in the peritoneum) in visceral obesity [24]. Evolutionarily, every human has the IR gene, which was originally an adaptation mechanism when periods of satiation alternated with periods of hunger. At the same time, the mechanisms of IR development are not completely known. The study of genetic factors has shown its polygenic nature.

Conclusions

In stroke complicated by insulin resistance, there is a decrease in intestinal microbial diversity and changes in the composition of the microbiota. A correlation was found with an increase in the number of lactate-producing bacteria (*Streptococcus*), as well as butyrate- and acetate-producing bacteria (*Bacteroides dorei, massiliensis, plebeius, tobetsuensis*) and the propionate-producing *Dialister invisus*.

The balance of organic acids (acetate, butyrate, propionate) produced by the intestinal microbiota is important in the pathogenesis of stroke. Disruption of this balance is associated with the activation of inflammatory reactions that support systemic inflammation and contribute to the development of chronic non-infectious diseases, including hypertension and stroke.

The excess of endotoxins produced by microorganisms contributes to the induction of a systemic inflammatory response, endothelial dysfunction, dyslipidemia, hyperinsulinism, and atherogenesis. These processes play a key role in the progression of metabolic disorders and the development of stroke.

An increase in the number of bacteria of the *Atopobium* and *Lactobacillus ruminis*, as well as a decrease in the *Lactobacillus sakei* subgroup, is associated with ischemic stroke. Arterial hypertension, in turn, has an inductive effect on stroke, and its frequency and prognosis depend on the severity and duration of hypertension.

Insulin resistance associated with visceral obesity and fat accumulation in organs is a significant risk factor for stroke.

Thus, the results highlighted a possible link between stroke-related dysbiosis and the balance of organic acids produced by intestinal bacteria, namely, the inverse relationship of stroke with the levels of acetate and butyrate. One of the reasons is intestinal inflammation associated with dysbiosis and contributes to maintaining high blood pressure.

Conflict of interests. *Not declared*

Authors' Contributions: *All the authors equally participated in the research, analysis of literary sources and writing sections of the article.*

The funds for the study were provided as part of the Grant financing "Study of the species structure of the intestinal microbiota in insulin resistance in the Kazakh population" (Grant No. AR 14871581).

Information about the publication: *The authors declare that none of the sections of this article has been published in the open press and is not under consideration by other publishers.*

Literature:

1. *Arkan M.C., Hevener A.L., Greten F.R. et al.* IKK-β links inflammation to obesity-induced insulin resistance. Nat. Med. 2005. № 11. PP. 191-198.

2. *Benakis C., Poon C., Lane D., et al.* Distinct commensal bacterial signature in the gut is associated with acute and long-term protection from ischemic stroke. Stroke. 2020, 51. pp. 1844–1854.

3. *Caporaso J.G., Lauber C.L., Costello E.K. et al.* Moving pictures of the human microbiome. Genom Biol. 2011.V.12. P. 50.

4. *Chen Y., Liang J., Ouyang F., et al.* Persistence of gut microbiota dysbiosis and chronic systemic inflammation after cerebral infarction in cynomolgus monkeys. Front. Neurol. 2019.V.10. pp.661.

5. *Cipolla M.J., Liebeskind D.S., Chan S.L.* The Importance of Comorbidities in Ischemic Stroke: Impact of Hypertension on the Cerebral Circulation. J. Cereb Blood Flow Metab. 2018. V.38(12). pp. 2129–49.

6. *Claesson M.J., Cusack S., O'Sullivan O. et al.* Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2011, V. 108. pp. 4586-4591.

7. *Costello E.K., Lauber C.L., Hamady M. et al.* Bacterial community variation in human body habitats across space and time. Science. 2009. V. 326. pp. 1694-1697.

8. *Creely S., McTernan P.G., Kusminski C.M. et al.* Lipopolysaccharide activates an innate immune system response in human adipose tissue in obesity and type 2 diabetes. Am J Phys Endocrinol Metabol. 2007. V. 292. pp. E740- E747.

9. *Glass C.K., Olefsky J.M.* Inflammation and lipid signaling in the etiology of insulin resistance. Cell Metabol. 2012. № 15, V. 5. pp. 635-645.

10. *Jian S., Martin S.O., Liping Z.* The gut microbiota, obesity and insulin resistance. Mol Aspects Med. 2013. 34(1). pp.39-58. DOI: 10.1016/j.mam.2012.11.001.

11. *Jinchen W., Hongfei Zh., Jianying H. et al.* The Role of the Gut Microbiota in the Development of Ischemic Stroke. Immunol. 2022. 13 DOI:10.3389/fimmu.2022.845243.

12. *Kaindi D.W.M., Kogi-Makau W., Lule G.N. et al.* Colorectal cancer-associated Streptococcus infantarius subsp. infantarius differ from a major dairy lineage providing evidence for pathogenic, pathobiont and food-grade lineages. Sci. Rep. 2018. №8(1). p. 9181.

13. *Katsimichas T., Antonopoulos A.S., Katsimichas A. et al.* The intestinal microbiota and cardiovascular disease. Cardiovascular Research. 2019. DOI: 10.1093/cvr/cvz135.

14. *Koboziev I., Webb C.R., Furr K.L., Grisham M.B.* Role of the enteric microbiota in intestinal homeostasis and inflammation. Free Rad. Biol. Med. 2014. V.68. pp. 122-133.

15. *Li J., Zhao F., Wang Y., Chen J., Tao J., Tian G., et al.* Gut Microbiota Dysbiosis Contributes to the Development of Hypertension. Microbiome. 2017. V. 5(1). pp.14. DOI: 10.1186/s40168-016-0222-x.

16. *Ma J., Li H.* The role of gut microbiota in atherosclerosis and hypertension. Front Pharmacol. 2018. №9. p.1082. DOI:10.3389/fphar.2018.01082.

17. *Pluta R., Januszewski S.; Czuczwar S.J.* The Role of Gut Microbiota in an Ischemic Stroke. Int.J.Mol.Sci. 2021. V.22. p. 915. DOI: 10.3390/ijms22020915.

18. *Pluznick J.J.* Gut Microbes: A Novel SCFA Receptor, the Microbiota, and Blood Pressure Regulation. Gut Microbe. 2014. V.5(2). pp.202–207. DOI:10.4161/gmic.27492.

19. *Pokrzywnicka P., Gumprecht J.* Intestinal microbiota and its relationship with diabetes and obesity. Clin. Diabetol. 2016, V.5. pp. 164–172.

20. *Powers W.J., Clarke W.R., Grubb R.L., Videen T.O., Adams H.P., Derdeyn C.P.* Lower Stroke Risk With Lower Blood Pressure in Hemodynamic Cerebral Ischemia. Neurology. 2014. 82(12). pp.1027–1032. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000238.

21. *Razavi A.C., Potts K.S., Kelly T.N., Bazanno L.A.* Sex, gut microbiome and cardiovascular disease risk // Biol. Sex. Differ. 2019. №10(1). p.29.

22. *Robles-Vera I., Toral M., de la Visitación N. et al.* Probiotics Prevent Dysbiosis and the Rise in Blood Pressure in Genetic Hypertension: Role of Short-Chain Fatty Acids. Mol. Nutr. Food Res. 2020. №64(6):e1900616.

23. *Singh V., Roth S., Lovera G., Sadler R., Garzetti D., Stecher B., Dichgans M., Liesz A.* Microbiota dysbiosis controls the neuroin flammatory response after stroke. J. Neurosci. 2016. V.36. PP.7428–7440. DOI:10.1523/JNeurosci.1114-16.2016.

24. *Snel M., Jonker J.T., Schoones J. et al.* Ectopic Fat and Insulin Resistance: Pathophysiology and Effect of Diet and Lifestyle Interventions. Intern J Endocrinol. 2012. pp.1-18.

25. *Turnbaugh P.J., Ridaura V.K. et al.* The effect of diet on the human gut microbiome: A metagenomic analysis in humanized gnotobiotic mice. Sci Trans Med. 2009. № 1. pp. 6-14.

26. *Wu G.D., Chen J., Hoffmann C. et al.* Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. Science. 2011. V. 334. pp. 105-108.

27. *Yin J., Liao S.X., He Y., Wang S., Xia G.H., Liu F.T., Zhu J.J., You C., Chen Q., Zhou L.* Dysbiosis of gut microbiota with reduced trimethylamine-n-oxide level in patients with large-artery atherosclerotic stroke or transient ischemic attack. J. Am. Heart Assoc. 2015. №4. e002699. DOI: 10.1161/JAHA.115.002699.

28. *Zhu S., Xu G.* Targeting gut microbiota: A potential promising therapy for diabetic kidney disease. Am. J. Transl. Res. 2016, V.8. pp. 4009–4016.

Автор-корреспондент:
Абильдинова Гульшара Жусуповна, д.м.н., профессор, и.о. зав. КДЛ Больница Управления делами Президента Республики Казахстан, г. Астана, Республика Казахстан;
Почтовый адрес: Республики Казахстан, 010000, г. Астана, ул. Мангилик ел, 80.
E-mail: labgen-astana@inbox.ru,
Телефон: +7 701 722 03 20

Received: 29 May 2024 / Accepted: 02 December 2024 / Published online: 30 December 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.6.007

UDC 614.255.15

RESULTS OF THE IMPLEMENTATION OF THE DISEASE MANAGEMENT PROGRAM ON CHRONIC HEART FAILURE IN THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

Akzhan Konysbekova[1,2], https://orcid.org/0000-0001-6759-8041

Marat Pashimov[2], https://orcid.org/0009-0004-9316-9549

Oryngul Jumagaziyeva[1], https://orcid.org/0000-0003-1914-7179

Akmaral Abikulova[1], https://orcid.org/0000-0001-8063-1029

Laura Seiduanova[1], https://orcid.org/0000-0003-0205-2421

Ainur B. Qumar[1], https://orcid.org/0000-0003-0457-7205

[1] **Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Department of Health Policy and Management, Almaty, Kazakhstan;**
[2] **Research institute of cardiology and internal diseases, Almaty, Kazakhstan.**

Abstract

Background. Cardiovascular diseases are the leading cause of death globally, accounting for 20.5 million deaths in 2021, according to the World Heart Report, and accounting for almost a third of all deaths in the world. Many cardiovascular disease events can be prevented by changes in behavioral risk factors, such as smoking and diet, as well as pharmacological interventions. One solution addressing this issue is disease management, which seeks to enhance healthcare by lowering the expenses of treating chronically ill individuals. Disease management programs effectively enhance care quality and adherence, ultimately reducing the misuse of resources.

Aim. To analyze the results of implementing the Disease Management Program in Kazakhstan using chronic heart failure as an example over the years of implementation.

Materials and methods. The necessary statistical data on implementing the Disease Management Program in Kazakhstan were collected using the chronic heart failure example. The research material was the Salidat Kayirbekova National Scientific Research Center for Health Development statistical collections and official reports of the Research Institute of Cardiology and Internal Diseases for 2018-2022.

Results. The introduction of a disease management system for the management of chronic heart failure at the end of 2013-2022 contributed to a decrease in mortality from cardiovascular diseases by 4.3%, including from hypertension by 12%, coronary artery disease by 4%, and acute myocardial infarction by 4.8%. Quality of care within the healthcare system has advanced: patient coverage has expanded, and training sessions have been arranged for patients and healthcare professionals.

Conclusions. These findings highlight the success of the implemented strategies and underscore the importance of continuous monitoring and evaluation to enhance healthcare outcomes further. Overall, the research underscores the positive trajectory of chronic disease management in Kazakhstan, paving the way for future improvements and sustained health benefits for the population.

Keywords*: disease management program, chronic heart failure, non-communicable diseases, Kazakhstan.*

Резюме

РЕЗУЛЬТАТЫ РЕАЛИЗАЦИИ ПРОГРАММЫ УПРАВЛЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПО ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН

Акжан Конысбекова[1,2], https://orcid.org/0000-0001-6759-8041

Марат Пашимов[2], https://orcid.org/0009-0004-9316-9549

Орынгуль Джумагазиева[1], https://orcid.org/0000-0003-1914-7179

Акмарал Абикулова[1], https://orcid.org/0000-0001-8063-1029

Лаура Сейдуанова[1], https://orcid.org/0000-0003-0205-2421

Айнур Кумар[1], https://orcid.org/0000-0003-0457-7205

[1] **Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, Кафедра политики и менеджмента здравоохранения, г. Алматы, Республика Казахстан;**
[2] **НИИ кардиологии и внутренних болезней, г. Алматы, Республика Казахстан.**

Введение. Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смертности во всем мире, на долю которых в 2021 году пришлось 20,5 миллиона смертей и составили почти треть всех смертей в мире (World Heart Report, 2023). Многие случаи сердечно-сосудистых заболеваний можно предотвратить путем изменения поведенческих рисков, в частности по курению и питанию, а также приверженности лечению. Одним из эффективных решений является управление заболеваниями, направленное на улучшение качества ухода за счет сокращения затрат, связанных с лечением хронических больных. Программы управления заболеваниями являются эффективным средством повышения качества ухода, соблюдения рекомендаций и, в итоге, сокращения нецелевого использования ресурсов.

Цель проанализировать результаты реализации Программы управления заболеваниями в Казахстане на примере хронической сердечной недостаточности за годы реализации.

Материалы и методы. Произведен сбор необходимых статистических данных по реализации Программы Управления Заболеваниями в Республике Казахстан на примере хронической сердечной недостаточности. Материалом исследования были: статистические сборники ННЦРЗ имени Салидат Каирбековой МЗ РК за 2013-2022 года и официальные отчеты КазНИИКиВБ за 2018-2023 года.

Результаты. С 2013 по 2022 годы было достигнуто снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний на 4,3%; включая снижение смертности от заболеваний, связанных с повышением артериального давления на 12%; ишемической болезни сердца на 4% и острого инфаркта миокарда на 4,8%. В рамках программы управления заболеваниями значительно улучшилось качество медицинской помощи: расширился охват пациентов, проведены обучающие курсы, как для пациентов, так и для работников службы здравоохранения.

Заключение. Эти результаты подчеркивают успех реализованных стратегий и подчеркивают важность постоянного мониторинга и оценки для дальнейшего улучшения результатов здравоохранения. В целом, исследование подчеркивает положительную траекторию лечения хронических заболеваний в Казахстане, открывая путь к будущим улучшениям и устойчивым преимуществам для здоровья населения.

***Ключевые слова**: программа управления заболеваниями, хроническая сердечная недостаточность, неинфекционные заболевания, Казахстан.*

Түйіндеме

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНДАҒЫ СОЗЫЛМАЛЫ ЖҮРЕК ЖЕТКІЛІКСІЗДІГІ БОЙЫНША АУРУЛАРДЫ БАСҚАРУ БАҒДАРЛАМАСЫН ІСКЕ АСЫРУ НӘТИЖЕЛЕРІ

Акжан Конысбекова[1,2], https://orcid.org/0000-0001-6759-8041

Марат Пашимов[2], https://orcid.org/0009-0004-9316-9549

Орынгуль Джумагазиева[1], https://orcid.org/0000-0003-1914-7179

Акмарал Абикулова[1], https://orcid.org/0000-0001-8063-1029

Лаура Сейдуанова[1], https://orcid.org/0000-0003-0205-2421

Айнұр Құмар[1], https://orcid.org/0000-0003-0457-7205

[1] С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті, Денсаулық сақтау саясаты және менеджменті кафедрасы, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;
[2] "Кардиология және ішкі аурулар ғылыми зерттеу институты" АҚ, Алматы қ., Қазақстан Республикасы.

Кіріспе. Жүрек-қан тамырлары аурулары дүние жүзінде өлім-жітімнің басты себебі болып табылады, 2021 жылы 20,5 миллион өлімді құрайды және дүние жүзіндегі барлық өлім-жітімнің үштен бір бөлігін құрайды (World Heart Report, 2023). Жүрек-қан тамырлары ауруларының негізгі оқиғаларын темекі шегу және диета сияқты мінез-құлыққа байланысты қауіп факторларын өзгерту, сондай-ақ дәрі-дәрмектік ем арқылы алдын-алуға болады. Осындай шешімдердің бірі - созылмалы науқастарды емдеуге байланысты шығындарды азайту арқылы медициналық көмекті жақсартуға бағытталған ауруларды басқару. Ауруды басқару бағдарламасы күтім мен сәйкестікті жақсартудың және сайып келгенде ресурстарды орынсыз пайдалануды тежеудің тиімді құралы болып табылады.

Зерттеу мақсаты. Қазақстанда ауруларды басқару бағдарламасын іске асыру жылдарындағы созылмалы жүрек жеткіліксіздігі мысалында нәтижелерін талдау.

Материалдар мен тәсілдер. Созылмалы жүрек жеткіліксіздігі мысалында Қазақстан Республикасындағы ауруларды басқару бағдарламасын іске асыру бойынша қажетті статистикалық деректер жиналды. Зерттеу материалы ретінде Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігінің Салидат Қайырбекова атындағы Ұлттық ғылыми денсаулықты дамыту орталығының 2013-2022 жылдарға арналған статистикалық жинақтары және "Кардиология және ішкі аурулар ғылыми зерттеу институты" АҚ 2018-2023 жылдарға арналған ресми есептері пайдаланылды.

Нәтижелер. 2013-2022 жылдардың соңында созылмалы жүрек жеткіліксіздігі бойынша ауруды басқару бағдарламасын енгізу жүрек қантамыр аурулары өлім-жітімінің 4,3%-ға, оның ішінде қан қысымының жоғарылауымен байланысты аурулардан 12%-ға, жүрек ишемиялық ауруларынан 4%-ға, миокард инфарктысынан

4,8%-ға төмендеуіне ықпал етті. Денсаулық сақтау жүйесі аясындағы медициналық көмектің сапасы айтарлықтай өзгерді. Денсаулық сақтау жүйесінде мұндай науқастарды қамту ұлғайды, науқастар мен медицина қызметкерлерін оқыту курстары жүргізілді.

Conclusions. Бұл тұжырымдар іске асырылған стратегиялардың табыстылығын және денсаулық сақтау нәтижелерін одан әрі жақсарту үшін үздіксіз мониторинг пен бағалаудың маңыздылығын көрсетеді. Жалпы алғанда, зерттеу Қазақстандағы созылмалы ауруларды басқарудың оң траекториясын көрсетеді, бұл оңтайландыру мен халық денсаулығының тұрақты пайдасы үшін жол ашады.

***Түйінді сөздер**: ауруларды басқару бағдарламасы, созылмалы жүрек жеткіліксіздігі, жұқпалы емес аурулар, Қазақстан.*

For citation / Для цитирования / Дәйексөз үшін:

Konysbekova A., Pashimov M., Abikulova A., Seiduanova L., Jumagaziyeva O., Qumar A. Results of the implementation of the disease management program on chronic heart failure in the Republic of Kazakhstan // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2024. Vol.26 (6), pp. 56-63. *doi 10.34689/SH.2024.26.6.007*

Конысбекова А., Пашимов М., Абикулова А., Сейдуанова Л., Джумагазиева О., Кумар А. Результаты реализации Программы управления заболеваниями по хронической сердечной недостаточности в Республике Казахстан // Наука и Здравоохранение. 2024. Т.26 (6). С. 56-63. *doi 10.34689/SH.2024.26.6.007*

Конысбекова А., Пашимов М., Абикулова А., Сейдуанова Л., Джумагазиева О., Құмар А. Қазақстан Республикасындағы созылмалы жүрек жеткіліксіздігі бойынша ауруларды басқару бағдарламасын іске асыру нәтижелері // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2024. Т.26 (6). Б. 56-63. *doi 10.34689/SH.2024.26.6.007*

Introduction.

Chronic heart failure (CHF) remains one of the leading causes of morbidity and mortality worldwide, posing a serious challenge to health systems. This problem is particularly acute in Kazakhstan, where cardiovascular diseases are widespread [2, 6]. Disease management programs (DMPs), started in the Republic of Kazakhstan in 2013, aim to reduce the number of hospitalizations, improve patients' quality of life, and reduce the financial burden on health care [1, 7]. These programs represent a comprehensive approach to treating chronic diseases, including regular condition monitoring, risk factor management, patient education, and the use of medications [3].

According to studies, survival rates have increased recently in many countries [14]. However, the disease remains associated with a high risk of mortality worldwide, with 17% to 45% of hospitalized patients dying within one year (Ponikowski, 2014). In high-income countries, CHF accounts for over 10% of all deaths (Kaur, 2017). This percentage is significantly higher in low- and middle-income countries, where CHF is responsible for 28% of deaths [15]. CHF patients frequently experience a lower quality of life.

Studies suggest that such programs help reduce the risk of complications, improve clinical outcomes, and optimize healthcare resources [4]. Research shows that DMPs can significantly reduce rehospitalizations and improve patient adherence to prescribed therapy. This is especially important in medical institutions with a high workload, where such programs become an important tool for optimizing the work of the healthcare system [17].

As part of the State Health Development initiative "Salamatty Kazakhstan" for 2011–2015, a disease management program was implemented within the framework of measures to develop primary health care. It was piloted in different areas of Kazakhstan to lower the prevalence of controllable diseases and raise public health responsibility [6].

Since 2017, The Research Institute of Cardiology and Internal Diseases (RICID) has been responsible for organizational and methodological support, implementation of measures for the implementation of DMPs in the regions, and quarterly monitoring of DMPs indicators using the Electronic Database of DMPs indicators developed by RICID. Specialists from RICID have developed the concept of a mobile application for patients with healthcare facilities. The “DMP" tab has been added to the DamuMed mobile application. The mobile application lets the patient enter his health data and independently assess his condition.

Doctors of RICID carry out work at the regional level. In pursuance of the order of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan dated February 13, 2023, No. 91 “On some issues of providing coordination and methodological guidance in the field of healthcare in 2023”, by the approved schedule, in the first half of 2023 specialists from RICID to the regions of the republic. In the country's regions, patients with pathologies of the cardiovascular system were examined, ECG interpretations were performed, and recommendations for examination and treatment tactics were given. Specialists offer telemedicine consultation of patients in emergency cases, with access to JSC Research Institute of Kyiv, and in planned cases, with our specialists visiting the hospital or consultation by the patient’s doctors directly at the institute’s clinic [5].

Training sessions were held as part of Kazakhstan's Disease Management Program, which aims to improve the management of chronic conditions like hypertension, chronic heart failure, and type 2 diabetes. In a mixed format, 5,131 specialists from multidisciplinary teams from 6 regions were trained, including 1,837 doctors and 2,719 paramedical staff.

The study aims to evaluate the outcomes of implementing the Disease Management Program (DMP) in Kazakhstan, with chronic heart failure (CHF) as a focal example, for 2018–2023.

Materials and Methods: Relevant statistical data were gathered to assess the effectiveness of the DMP in Kazakhstan, with a particular emphasis on CHF. A comparative analysis was conducted using mathematical methods to evaluate statistical indicators of morbidity and mortality related to cardiovascular diseases. The analysis

looked at circulatory diseases, such as coronary heart disease, hypertension, and acute myocardial infarction, for the period from 2013 to 2022. Additionally, indicators from reports on the Disease Management Program for 2018–2023 were analyzed.

The primary data sources included official reports from the Republican Information and Computing Information Database (RICID) for 2018–2023 and statistical compilations from the Kayirbekova National Research Center for Health Development under the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan for 2013–2022. The Asfendiyarov Kazakh National Medical University in Almaty, Kazakhstan's Local Ethics Committee (IRB00011496, Protocol No. 5(96) dated May 15, 2020) approved the study.

The materials used were obtained from open sources. Permission for publication was taken from RICID.

Research results.

According to the data presented by the S. Kayirbekova National Research Center for Health Development in the ERDB information system as of December 31, 2023, 2,060,986 patients with hypertension, type 2 diabetes, and CHF registered at the dispensary, of which 1,218,247 patients, or 59.1%, participated in the healthcare system. According to the PHC register, the most significant percentage of patients participating in PHC is observed in the Kyzylorda region (72.8%) and in the city of Shymkent (65.5%) (Table 1).

Table 1.

Percentage of patients participating in health care from dispensaries (as of December 31, 2023).

Region name	Total dispensary patients registered for three nosologies	Total patients involved in DMP	Coverage, %	Total dispensary patients registered for CHF	Total patients involved in DMP CHF	Coverage, %
Akmola	94 800	54094	57,1	6687	3425	51,2
Aktobe	87 375	55283	63,3	4140	2982	72,0
Almaty	171 858	98681	57,4	10256	4126	40,2
Atyrau	49 775	29928	60,1	1358	983	72,4
West Kazakhstan Oblast	89 351	42087	47,1	2944	1160	39,4
Zhambyl	99 393	62719	63,1	3109	1816	58,4
Karaganda	184 690	117856	63,8	12370	4580	37,0
Kostanay	106 560	60701	57,0	5211	2569	49,3
Kyzylorda	72 128	52515	72,8	3767	5326	141,4
Mangystau	54 448	24860	45,7	2734	698	25,5
Turkestan	198 581	121016	60,9	10259	5608	54,7
Pavlodar	103 454	65356	63,2	6675	3024	45,3
North Kazakhstan Oblast	96 754	65069	67,3	9639	4797	49,8
East Kazakhstan Oblast	223 143	120979	54,2	27972	12657	45,2
Astana city	105 675	62386	59,0	8608	4278	49,7
Almaty city	223 267	117116	52,5	17896	7745	43,3
Shymkent city	99 734	65298	65,5	5323	2376	44,6
TOTAL	2 060 986	1 215 944	59,0	138 948	68 150	49,0

138,948 chronic heart failure patients are registered at the dispensary, of which 68,873, or 49.6%, participate in the healthcare system. Of the eligible patients with CHF (68,150 people), 54% (40,018 people) completed the second visit (Table 2). Low visit coverage is observed in the East Kazakhstan region (14.5%) and Akmola (39.3%).

According to the PHC register, 760 patients received inpatient treatment for decompensated CHF, which amounted to 1.4% (Table 2). The most significant number of hospitalizations of patients with CHF is observed in KZO 76 cases (4.5%) and in Zhambyl 58 (4.3%) regions.

In dynamics, the survey coverage is increasing (determination of creatinine from 72.6% to 77.3%).

The introduction of DMPs in the Republic of Kazakhstan gave positive results in patients involved in PHC with three nosologies (Hypertension, Diabetes, CHF), which made it possible:

- in patients with hypertension, stabilize blood pressure levels in 80.2% of patients, improve blood pressure control and regularity of taking antihypertensive drugs, increase the proportion of patients with hypertension who achieve the target LDL level <2.5 mmol/l in 21.3%;

- in patients with diabetes, increase the proportion of patients with a decrease in the control level of glycated hemoglobin (HBA1C ≤ 7) in 25.7%;

- In patients with CHF, emergency hospitalization for decompensation decreased in 760 patients, which amounted to 1.4%.

Table 2.

Total number of second visits to the health center with chronic heart failure and hospitalized patient with decompensation for 2018-2023.

years	completion of the second visit	Abs. number of hospitalized	%
2018	13205	354	6,7
2019	13913	417	3
2020	18711	430	2,3
2021	33066	661	2
2022	36816	699	1,9
2023	40018	760	1,4

By the end of 2018, it was possible to achieve a significant reduction in mortality from cardiovascular diseases (CVD) by 4.3%. In particular, mortality from

arterial hypertension decreased by 12%, from coronary heart disease – by 4%, from acute myocardial infarction – by 4.8%, and from stroke – by 8%. Also, the overall reduction in mortality from CVD was 2.6%, from acute myocardial infarction – 3.4%, and stroke – 2.3%. PHC organizations have also noticed a reduction in workload and wait times, an increase in the accessibility of sufficient medication, and a rise in patient accountability due to self-management and self-care.

Up to 47.6% of patients are provided free essential medications (ACE inhibitors/Sartans up to 49.3%, beta-blockers up to 45.8%). In 2018, the % of patients with CHF taking B-blockers were 79.6%. In Table 3, you can see that the relative proportion of patients needing medication is decreasing. This may be due to compensation for the disease.

Table 3.

Percentage of patients provided with free essential drugs for 2018-2023.

years	Beta-blockers	ACE inhibitors/sartans
2018	79,6	81,3
2019	66	66,1
2020	58,4	60,1
2021	51,5	54,3
2022	45,8	49,3
2023	45	48

In dynamics, coverage in the survey is increasing (definition of EF from 78.1% to 83.5%, creatinine from 84.4% to 92.4%). In contrast, in areas with low coverage of visits to East Kazakhstan region and Akmola, low coverage in the survey is also noted: in the Akmola region, on the first visit out of 491 patients with CHF, EF was determined in 37.1%, on the second visit out of 193 - 56.5%, in the East Kazakhstan region, out of 2032 patients, 43.7% had an echocardiography study on the 1st m visit, on visit 2 out of 295 patients, 55.9% were covered by echocardiography examination.

We then compared primary morbidity and mortality rates from circulatory system diseases in the Republic of Kazakhstan's population from 2013 to 2022 [8, 9].

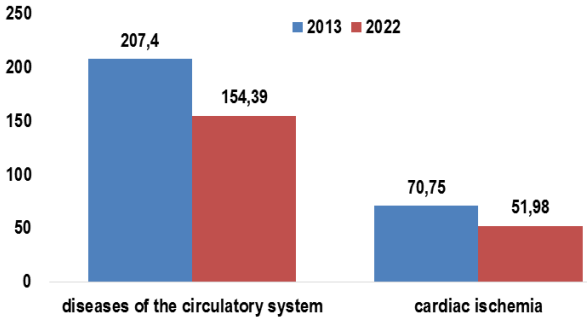


Figure 1. Dynamics of mortality rates from cardiovascular diseases for 2013-2022.

An analysis of the country's ten-year dynamics after introducing DMPs shows decreased mortality rates from circulatory system diseases, including ischemic heart disease (Figure 1). However, as can be seen from Figure 1, the incidence of cardiovascular diseases that often lead to chronic heart failure, such as acute myocardial infarction, hypertension, and ischemic heart disease, showed an increase in the period from 2013 to 2022 [8, 9].

An annual increase in incidence is recorded for all three presented nosologies:

Hypertension in 2013: 1665.9 cases per 10,000 populations; in 2022: 1803.6 cases. The prevalence varies from 15 to 27% (according to various sources).

- coronary heart disease in 2013 – 500.6 cases per 10,000 populations, in 2022 – 585.1 cases.

- acute myocardial infarction in 2013 – 57.5 cases per 10,000 populations, in 2022 – 121.5 cases.

These dynamics may be associated with improved diagnosis of CVD and detection of patients with such diagnoses, implementation of screening programs for target population groups, and routine coronary angiography.

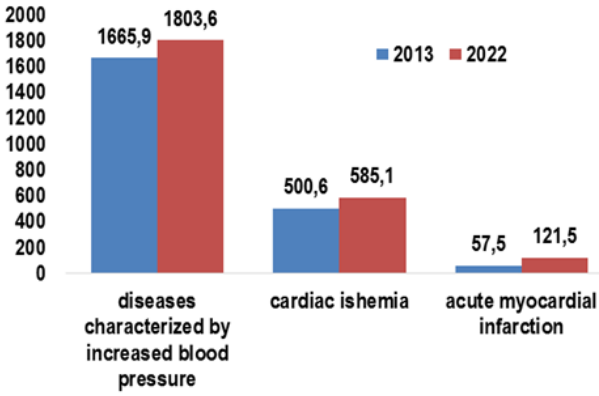


Figure 2. Dynamics of morbidity rates from cardiovascular diseases for 2013-2022.

At the end of 2023, we see positive dynamics in several key process indicators: the number of patients in healthcare facilities increased to 1,218,247, which amounted to 59.1% of dispensary groups.

Discussion

Most therapeutic plans for treating cardiovascular diseases include DMP`s approach, the effectiveness of which has been confirmed by randomized controlled trials demonstrating its significant therapeutic benefits [18]. The parts of a disease management program can be defined using the proposal to classify the standard components of such programs.

Effective management of heart failure involves much more than just gathering physiological data; it also involves stimulating or supporting each disease management component. A methodical strategy for home monitoring involves regular evaluations of the best ways to prescribe medications and continuous support of patient and caregiver education [9].

The available research on the impact of Disease Management Programs (DMPs) on expenses, care quality, and health outcomes remains inconclusive [10, 11, 15]. For example, programs that follow evidence-based guidelines for heart failure care have produced mixed outcomes. While some have reduced post-hospital mortality, many patients in these programs did not have chronic heart failure [12]. Some DMPs have been cost-effective by lowering hospitalization rates, although the results are inconsistent. Similarly, research on disease management programs for chronic conditions, such as diabetes and heart disease,

shows conflicting results, with some programs achieving significant cost savings while others do not [3].

Gregory et al. highlighted the economic impact of a tertiary heart failure treatment program, focusing on patients evaluated for heart transplantation. Transplant patients incurred higher hospitalization rates and costs compared to non-transplant patients. Despite the higher costs, the program has significantly improved patient survival and quality of care, which not only meets their needs but may also attract new patients, helping to increase hospital revenue and improve the standard of care for heart failure [14]. Studies have shown that DMPs significantly reduce medical costs for individuals with ongoing health conditions. This reduction stems from better personal health maintenance, fewer returns to hospitals, reduced emergency department usage, and overall lower healthcare utilization [15].

Research focusing on the REMADHE initiative, conducted by Bocchi EA and colleagues in 2018, demonstrated superior outcomes and cost reductions compared to standard heart failure treatments. The initiative generated average cost reductions of $7,345, with statistical analysis showing the strong probability of financial efficiency. The program has shown particular value for specific categories of patients, particularly men over 50 with severe cardiac symptoms and reduced cardiac pumping function [17, 18].

In a separate analysis by Woorim Kim's team (2021), health monitoring systems proved financially beneficial for blood pressure management in middle-aged and older populations. Their findings emphasized establishing streamlined healthcare protocols for these patients [22].

The positive impact of these health management initiatives extends beyond financial metrics. Participants report enhanced wellness indicators, particularly among elderly cardiac patients. Notable improvements included reduced exhaustion levels, better psychological health, and increased autonomy in managing their conditions [17, 19].

Patient adherence to treatment plans is a significant issue in illness management. Adherence variations could result from patients holding their own and attempting to elude the DMPs' modifications or patients who do not fully trust the program [23].

A significant challenge lies in ensuring patients follow prescribed treatment regimens. Resistance may stem from individual preferences or skepticism about program effectiveness. Healthcare systems often implement reward structures to boost participation, including medication discounts and reduced payment requirements. Medical providers sometimes hesitate due to concerns about revenue reduction, though evidence suggests long-term benefits outweigh initial costs [4, 20].

These initiatives face several implementation hurdles, particularly in cardiac care. Challenges include intensive monitoring requirements, medication complexity, and cognitive limitations in some patients. Success demands comprehensive support systems and vigilant oversight [19].

Future developments require expanded research into cost-benefit ratios and long-term effectiveness. Current programs vary widely in their approaches, making direct comparisons difficult. Implementation success depends on addressing practice variations, treatment continuity issues, and establishing clear evidence bases [22].

Healthcare professionals and patients must make behavioral changes to achieve optimal results, which requires regular updates, educational programs, and systematic reminders. Programs must balance implementation costs against quality improvements and stakeholder satisfaction [12, 13].

Critical success factors include patient self-management capabilities and healthcare provider adherence to established protocols. Performance monitoring systems are crucial in maintaining program effectiveness and ensuring sustainable positive outcomes.

The ability of patients to control their disease and the adherence of healthcare professionals to standards of care are critical components of the DMP's success. One tactic to guarantee the sustainability of results could be to implement an indicator system to gauge the efficacy and results of an intervention [14].

Our study presents data from a comprehensive national register, which includes a large sample size of patients with chronic conditions like hypertension, type 2 diabetes, and CHF. This broad data set provides a more accurate and generalizable understanding of healthcare trends across Kazakhstan. The study provides a ten-year dynamic analysis, allowing for an in-depth look at trends in mortality and morbidity rates and the impact of disease management programs over time.

As a limitation, the study presents data on the number of hospitalizations for decompensated CHF, but this may be influenced by the fact that more patients with severe symptoms are being detected and treated. This could give the impression of worsening disease trends, which may not reflect actual disease progression.

While the study demonstrates a decrease in mortality rates from CHF and improvements in patient management, it does not delve into the causal factors behind the observed trends. For instance, the increase in the incidence of CHF could be due to better diagnosis rather than a true rise in disease prevalence.

In summary, the heart failure disease management program has been shown to reduce mortality and hospitalizations and is an integral part of clinical guidelines. The DMP design should use proven treatments, patient education, cause-specific diagnosis, and easy access during clinical deterioration.

Since its launch, Kazakhstan's disease control program has yielded positive shifts in public wellness metrics. These advancements in managing medical conditions, mainly through disease management programs and improvements in healthcare infrastructure, have significantly strengthened the overall health and well-being of Kazakhstan's citizens. As a result, the nation has seen an increase in life expectancy, with more people living healthier lives. Moreover, these improvements contributed to raising the standard of living in the country by reducing the burden of chronic diseases, improving access to health care, and encouraging healthier lifestyles. The overall impact was positive, leading to improved quality of life, increased productivity, and a more sustainable health system in

Kazakhstan. Key health indicators improved, and the DMP framework improved the quality of health services.

Conclusion.

In conclusion, the regional efforts led by the doctors of RICID under the guidance of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan have demonstrated a significant impact on healthcare delivery and chronic disease management. These findings highlight the success of the implemented strategies and underscore the importance of continuous monitoring and evaluation to enhance healthcare outcomes further. Overall, the research underscores the positive trajectory of chronic disease management in Kazakhstan, paving the way for future improvements and sustained health benefits for the population.

Conflict of interest: *The authors declare no conflicts of interest.*

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

Funding*: No funding was received to conduct this study.*

Literatura:

1 *Арингазина А.М., Есимов Н.Б., Измаилова Н.Т.* Программа управления заболеваниями в Республике Казахстан. Medicina (Almaty). 2019. №1(199). С. 43-46

2 *Джумагазиева О.Д., Құмар А.Б., Мартыкенова Д.С., Изекенова А.К.* Ауруларды басқару бағдарламасындағы бағалау индикаторлары. Вестник КазНМУ, №4 2019. С. 520-523.

3 *Жорабек С.Б., Құмар А.Б., Кошербаева Л.К., Джумагазиева О.Ж.* Созылмалы аурулар кезіндегі науқастардың өзін-өзі басқаруы. Вестник КазНМУ, 2019. №4. С.466-470.

4 *Кумар А.Б., Кошербаева Л.К.* Программа управления заболеваниями: монография. - Алматы: КазНМУ, 2019. – 227с.

5 *Кумар А.Б., Кошербаева Л.К., Абикулова А.К., Джумагазиева О.Ж., Изекенова А.К., Жорабек С.Б.* Нужды и потребности в самообслуживании у пациентов с хроническими заболеваниями. Вестник КазНМУ, 2019. №4. С. 474-478.

6 *Кошербаева Л.К., Есназарова Г.С., Абикулова А.К., Кумар А.Б., Толганбаева К.А., Изекенова А.К.* Оценка влияния школы здоровья на модифицируемые факторы риска артериальной гипертонии у пациентов, участвующих в программе управления заболеванием. Вестник КазНМУ, 2019. №4. С.470-474.

7 *Тлемисова В.Б., Жумагулов Т.Т., Калманбаева К.Ж.* Программа управления заболеваниями по трем нозологиям (артериальная гипертензия, сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность). Journal of Health Development. 2016. №3-4. С.20-21.

8 2013 жылда Қазақстан Республикасы халқының денсаулығы және денсаулық Е 40 сақтау ұйымдарының қызметі=Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2013 году: Стат. жинақ.-Астана, 2014.-356 б.-қазақша, орысша.

9 2022 жылда Қазақстан Республикасы халқының денсаулығы және денсаулық сақтау ұйымдарының қызметі=Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2022 году: Стат. жинақ. - Астана. 2023. -3 40б. - қазақша. Орысша

10 *Al Habeeb W.* Heart failure disease management program: A review. Medicine (Baltimore). 2022 Aug 5. 101(31):e29805. doi: 10.1097/MD.0000000000029805. PMID: 35945723. PMCID: PMC9351896.

11 *Audi G., Korologou A., Koutelekos I., et al.* Factors affecting health related quality of life in hospitalized patients with heart failure. Cardiol Res Pract. 2017. 2017:1–12

12 *Boyde M., Peters R., New N., Hwang R., Ha T., Korczyk D.* Self-care educational intervention to reduce hospitalisations in heart failure: A randomised controlled trial. Eur. J. Cardiovasc. Nurs. 2018. 17:178–185. doi:10.1177/1474515117727740.

13 *Charais C., Bowers M., Do O.O., Smallheer B.* Implementation of a Disease Management Program in Adult Patients With Heart Failure. Prof Case Manag. 2020 Nov/Dec. 25(6):312-323. doi: 10.1097/NCM.0000000000000413. PMID: 33017366.

14 *Charchar F.J., Prestes P.R., Mills C., et al.* Lifestyle management of hypertension: International Society of Hypertension position paper endorsed by the World Hypertension League and European Society of Hypertension. J Hypertens. 2024. 42(1):23-49. doi:10.1097/HJH.0000000000003563

15 *Cho J.Y., Cho D.H., Youn J.C., et al.* Korean Society of Heart Failure Guidelines for the Management of Heart Failure: Definition and Diagnosis. Korean Circ J. 2023. 53(4):195-216. doi:10.4070/kcj.2023.0046

16 *Duan Y., Li Z., Zhong Q., Rao C., Hua Y., Wu R., Dong J., Li D., Wang W., He K.* Efficacy of disease management program used among patients with chronic heart failure: protocol for a systematic review and network meta-analysis. Syst Rev. 2023 Feb 28. 12(1):27. doi: 10.1186/s13643-023-02183-8. PMID: 36855208. PMCID: PMC9972626.

17 *Healy L., Ledwidge M., Gallagher J., Watson C., McDonald K.* Developing a disease management program for the improvement of heart failure outcomes: the do's and the don'ts. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2019 Apr. 17(4):267-273. doi: 10.1080/14779072.2019.1596798. Epub 2019 Apr 8. PMID: 30916595.

18 Informed Health. What Are Disease Management Programs (DMPs)? Cologne, Germany: Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG); 2016. Available at https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279412/.

19 *Kim N.* An introduction to chronic disease management programs to strengthen community centered primary care and future plans for improvement (in Korean). Health Insur Rev Assess Serv Policy Trends 2018.12:18–27.

20 *Linden A., Adams J.L., Roberts N.* An assessment of the total population approach for evaluating disease management program effectiveness. Dis Manag. 2003 Summer. 6(2):93-102. doi: 10.1089/109350703321908478. PMID: 14577903.

21 *Nolte E., Knai C., Saltman R. Assessing Chronic Disease Management in European Health Systems*: Concepts and Approaches. Copenhagen, Denmark: European Observatory on Health Systems and Policies. 2014.

22 *Rice H., Say R., Betihavas V.* The effect of nurse-led education on hospitalisation, readmission, quality of life and cost in adults with heart failure. A systematic review. Patient Educ. Couns. 2018. 101:363–374. doi:10.1016/j.pec.2017.10.002.

23 T*akeda A., Martin N., Taylor R.S., Taylor S.J.C.* Disease management interventions for heart failure. Cochrane Database of Systematic Reviews 2019, Issue 1. Art. No.: CD002752. DOI: 10.1002/14651858.CD002752.pub4.

***References:* [1-9]**

1 Arıngazına A.M., Yesimov N.B., İzmaılova N.T. Programma upravleniya zabolevaniyami v Respublike Kazakhstan [Disease Management Program in the Republic of Kazakhstan]. *Meditsina* [Medicine]. 2019. №1(199). pp. 43-46. [in Russian]

2 Djumagazıeva O.D., Qumar A.B., Martıkenova, D.S., İzekenova A.K. Aurulardy baskaru bagdarlamasyndagy bagalau indikatorlary [Evaluation indicators in the disease management program]. *Vestnik KazNMU* [Bulletin of KazNMU], 2019. №4. pp. 520-523. [in Kazakh]

3 Jorabek S.B., Qumar A.B., Kosherbaeva L.K., Djumagazıeva, O.J. Sozylmaly aurular kezindegy naukastardyn ozin-ozi baskaruy [Self-management of patients with chronic diseases]. *Vestnik KazNMU* [Bulletin of KazNMU], 2019. №4. pp. 466-470. [in Kazakh]

4 Kumar A.B., Kosherbaeva L.K. *Programma upravleniya zabolevaniyami: monografiya* [Disease Management Program]. – Almaty: KazNMU, 2019. – 227 p. [in Russian]

5 Kumar A.B., Kosherbaeva L.K., Abıkulova A.K., Djumagazıeva O.J., İzekenova A.K., Jorabek S.B. Nuzhdy i potrebnosti v samoobsluzhivanii u patsientov s khronicheskimi zabolevaniyami [Self-care needs and requirements in patients with chronic diseases]. *Vestnik KazNMU* [Bulletin of KazNMU], 2019. №4. pp. 474-478. [in Russian]

6 Kosherbaeva L.K., Yesnazarova G.S., Abıkulova A.K., Kumar A.B., Tolganbaeva K.A., İzekenova A.K. Otsenka vliyaniya shkoly zdorov'ya na modifitsiruemye faktory riska arterial'noi gipertonii u patsientov, uchastvuyushchikh v programme upravleniya zabolevaniem [Assessment of the impact of health school on modifiable risk factors for arterial hypertension in patients participating in the disease management program]. *Vestnik KazNMU* [Bulletin of KazNMU], 2019. №4. pp. 470-474. [in Russian]

7 Tlemisova V.B., Jumagulov T.T., Kalmanbaeva K.Zh. Programma upravleniya zabolevaniyami po trem nozologiyam (arterial'naya gipertenziya, sakharnyi diabet, khronicheskaya serdechnaya nedostatochnost') [Disease management program for three nosologies (arterial hypertension, diabetes mellitus, chronic heart failure)]. *Journal of Health Development.* 2016. №3-4. pp. 20-21. [in Russian]

8 Zdorov'e naseleniya Respubliki Kazakhstan i deyatel'nost' organizatsii zdravookhraneniya v 2013 godu: Stat. zhinaқ. Astana, [Health of the population of the Republic of Kazakhstan and the activities of healthcare organizations in 2013], 2014. 356 p. [in Kazakh, in Russian]

9 Zdorov'e naseleniya Respubliki Kazakhstan i deyatel'nost' organizatsii zdravookhraneniya v 2022 godu: Stat. zhinaқ. - Astana. [Health of the population of the Republic of Kazakhstan and the activities of healthcare organizations in 2022], 2023. – 340 p. [in Kazakh, in Russian]

Information about the authors:

Konysbekova Akzhan – EMBA of the Asfendiyarov KazNMU; Head of the Department of Functional and Ultrasound Diagnostics of Research Institute of cardiology and Internal Diseases, Almaty, Kazakhstan; https://orcid.org/0000-0001-6759-8041.

Pashimov Marat – candidate of medical sciences, Chairman of the Board of the Research Institute of Cardiology and Internal Medicine, Almaty, Kazakhstan; https://orcid.org/0009-0004-9316-9549.

Jumagaziyeva Oryngul – lecturer, Nursing department, Asfendiyarov KazNMU, Almaty, Kazakhstan; https://orcid.org/0000-0003-1914-7179.

Abikulova Akmaral – PhD, Professor of the Department of Health Policy and Management, Asfendiyarov KazNMU, Almaty, Kazakhstan; https://orcid.org/0000-0001-8063-1029.

Seiduanova Laura – PhD, associate professor of the Department of Health Policy and Management, Asfendiyarov KazNMU, Almaty, Kazakhstan; https://orcid.org/0000-0003-0205-2421.

Qumar Ainur – PhD, Professor of the Department of Health Policy and Management, Asfendiyarov KazNMU, Almaty, Kazakhstan; https://orcid.org/0000-0003-0457-7205

Corresponding author:

Qumar Ainur – PhD, Professor of the Department of Health Policy and Management, Asfendiyarov KazNMU, Almaty, Kazakhstan.

Postal address: 050000, Republic of Kazakhstan, Almaty, Masanchi street 40.

E-mail: a.kumar@kaznmu.kz

Telephone: 87017774678

Received: 17 July 2024 / Accepted: 02 December 2024 / Published online: 30 December 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.6.008

UDC 616.36:615.244+616.9+616.24-002.5

DRUG-INDUCED LIVER INJURY IN HIV-INFECTED PATIENTS WITH ACTIVE TUBERCULOSIS: COMPARATIVE LABORATORY CHARACTERIZATION

Matin Abdul[1,2], https://orcid.org/0000-0003-1757-9920

Igor G. Nikitin[1], https://orcid.org/0000-0003-1699-0881

Saule A. Alieva[3], https://orcid.org/0000-0001-5098-9206

Umit T. Zheldibaeva[3], https://orcid.org/0000-0002-8915-3972

Aigerim E. Kasymkan[3], https://orcid.org /0000-0002-0114-5397

Saltanat M. Adilgozhina[3], https://orcid.org/0000-0002-8408-7363

Oxana A. Yurkovskaya[3], https://orcid.org/0000-0002-6251-5574

[1] 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, Moscow, Russian Federation;
[2] National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation;
[3] NCJSC "Semey Medical University", Semey, Republic of Kazakhstan.

Abstract

Introduction. Co-infection with human immunodeficiency virus (HIV) and tuberculosis constitutes specific diagnostic and therapeutic problems and creates a significant burden on the health care system. Two microorganisms Mycobacterium tuberculosis and human immunodeficiency virus potentiate each other, accelerating the deterioration of immunological functions and lead to premature death in the absence of treatment. According to numerous data, tuberculosis is the direct cause of death in an average of 30% of patients with human immunodeficiency virus. Tuberculosis and the human immunodeficiency virus have profound effects on the immune system because they are able to suppress the host's immune responses.

The aim is to identify drug–induced liver lesions in a cohort of patients with human immunodeficiency virus infection and pulmonary tuberculosis.

Materials and methods. A prospective study, the study included 150 patients with human immunodeficiency virus with and without active tuberculosis. All patients underwent physical and laboratory examination. Statistical processing was performed using IBM SPSS Statistics 29.0.2.0.

Results. The patients were divided into three groups: The first group (I) included patients with HIV infection (n=31), the second (II) - with pulmonary tuberculosis (n=55); the third group (III) included patients with HIV tuberculosis (n=64)). In all groups, gender, age and laboratory indicators were assessed and their comparative analysis was carried out. At the next stage, the number of cases of drug-induced liver damage was assessed and their structure was presented.

Conclusions 1. The incidence of hepatotoxicity in group III (59.3%) was higher than in group I (22.5%) and II (43.6%).

2. ALT levels were higher in men of group III 45.0 (34.0; 66.0) compared to group I 36.0 (24. 75; 45.0) (p=0.015).

3. In male patients of group III, ALT and AST indicators were higher compared to similar indicators in patients of group II, ALT(III) - 45.0 (34.0; 66.0) and ALT(II) (34.0 (17.0; 45.0), respectively, p = 0.008; AST(III) - 48.0 (33.0; 78.0) and AST(II) 36.0 (22.0; 45.0), respectively, p=0.049).

The hemoglobin level was lower in patients of group III 110.0 (96.0; 120.0) compared to the same indicator in patients of group II - 130.0 (100.0; 145) diseases.0), respectively, p = 0.022);

4. Clinical signs such as cough, shortness of breath, and weakness were more often observed in patients of group III compared to groups I and II.

5. The average age of women in group III was 40.0 (37.0; 44.5), respectively, younger compared to the age of women in group I (51.0 (45.0; 53.5), p = 0.034).

Key words: *hepatotoxicity, tuberculosis, HIV, transaminases, antiretroviral therapy.*

Резюме

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ С АКТИВНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ: СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Матин Абдул[1,2], https://orcid.org/0000-0003-1757-9920

Игорь Г. Никитин[1], https://orcid.org/0000-0003-1699-0881

Сауле А. Алиева[3], https://orcid.org/0000-0001-5098-9206
Умит Т. Желдибаева[3], https://orcid.org/0000-0002-8915-3972
Айгерим Е. Қасымқан[3], https://orcid.org /0000-0002-0114-5397
Салтанат М. Адильгожина[3], https://orcid.org/0000-0002-8408-7363
Оксана А. Юрковская[3], https://orcid.org/0000-0002-6251-5574

[1] ФГАОУ ВО "Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация;
[2] Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация;
[3] НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.

Введение. Ко-инфекция вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) и туберкулезом является диагностической и терапевтической проблемой и создает существенную нагрузку для системы здравоохранения. Два микроорганизма *Mycobacterium tuberculosis* и вирус иммунодефицита человека потенциируют друг друга, ускоряя ухудшение иммунологических функций и приводят к преждевременной смерти при отсутствии лечения. Согласно многочисленным данным, туберкулёз является непосредственной причиной смерти в среднем у 30% пациентов с вирусом иммунодефицита человека. Туберкулёз и вирус иммунодефицита человека оказывают глубокое воздействие на иммунную систему, поскольку они способны подавлять иммунные ответы хозяина.

Цель – изучить частоту лекарственных поражений печени в когорте пациентов с инфекцией вирусом иммунодефицита человека и туберкулёзом лёгочной локализации

Материалы и методы. Проспективное исследование, в которое были включены 150 пациентов с вирусом иммунодефицита человека с активным туберкулёзом и без него. Всем пациентам проводилось физикальное и лабораторное исследование. Статистическая обработка проводилась при помощи IBM SPSS Statistics 29.0.2.0.

Результаты. Пациенты были разделены на три группы: в первую группу (I) включены пациенты с ВИЧ инфекцией (n=31), во вторую (II) -с туберкулёзом легких (n=55); в третью группу (III) включены пациенты с ВИЧ + туберкулёз (n=64)). Во всех группах проведена оценка гендерных, возрастных и лабораторных показателей и проведен их сравнительный анализ. На следующем этапе проведена оценка количества случаев лекарственных поражений печени и представлена их структура.

Выводы. 1. Частота гепатотоксичности в III группе (59,3%) была выше, чем в I (22,5%) и II (43,6%) группах.

2. Уровень АЛТ был выше у мужчин III группы - 45,0 (34,0; 66,0) по сравнению с I группой - 36,0 (24,75; 45,0) (p=0,015).

3. У пациентов мужского пола III группы показатели АЛТ и АСТ были выше по сравнению со аналогичными показателями у пациентов II группы, АЛТ(III) - 45,0 (34,0; 66,0) и АЛТ(II) (34,0 (17,0; 45,0) соответственно, p=0,008; АСТ(III) - 48,0 (33,0; 78,0) и АСТ (II) 36,0 (22,0; 45,0) соответственно, p=0,049).

Уровень гемоглобина был ниже у пациентов III группы 110,0 (96,0; 120,0) в сравнении с аналогичным показателем у пациентов группы II- 130,0 (100,0; 145) заболеваний.0) соответственно, p=0,022);

4. Такие клинические признаки, как кашель, одышка и слабость, чаще наблюдались у пациентов III группы по сравнению с I и II группами.

5. Средний возраст женщин группы III составил 40,0 (37,0; 44,5), соответственно был моложе в сравнении с возрастом женщин I группы (51,0 (45,0; 53,5), p = 0,034).

***Ключевые слова**: гепатотоксичность, туберкулез, ВИЧ, трансаминазы, антиретровирусная терапия.*

Түйіндеме

БЕЛСЕНДІ ТУБЕРКУЛЕЗБЕН АУЫРАТЫН АИТВ ЖҰҚТЫРҒАН НАУҚАСТАРДА БАУЫРДЫҢ ДӘРІЛІК ЗАҚЫМДАНУЫ: САЛЫСТЫРМАЛЫ ЗЕРТХАНАЛЫҚ СИПАТТАМАСЫ

Матин Абдул[1,2], https://orcid.org/0000-0003-1757-9920
Игорь Г. Никитин[1], https://orcid.org/0000-0003-1699-0881
Сауле А. Алиева[3], https://orcid.org/0000-0001-5098-9206
Умит Т. Желдибаева[3], https://orcid.org/0000-0002-8915-3972
Айгерим Е. Қасымқан[3], https://orcid.org/0000-0002-0114-5397
Салтанат М. Адильгожина[3], https://orcid.org/0000-0002-8408-7363
Оксана А. Юрковская[3], https://orcid.org/0000-0002-6251-5574

«1 ФГАОУ ВО «Ресей ұлттық зерттеу Медициналық Университеті. Н. И. Пирогова» Ресей Федерациясының Денсаулық сақтау Министрлігі, Мәскеу қ., Ресей Федерациясы;
2 Ресей Федерациясы Денсаулық сақтау министрлігінің фтизиопульмонология және жұқпалы аурулар ұлттық медициналық зерттеу орталығы, Мәскеу қ., Ресей Федерациясы;
3 КеАҚ «Семей медицина университеті», Семей қ., Қазақстан Республикасы.

Кіріспе. Адамның иммун тапшылығы вирусымен (АИТВ) және туберкулезбен Ко-инфекциясы нақты диагностикалық және емдік проблемаларды құрайды және денсаулық сақтау жүйесіне айтарлықтай жүктеме жасайды. Екі микроорганизм Mycobacterium tuberculosis және адамның иммун тапшылығы вирусы бір-бірін күшейтеді, иммунологиялық функциялардың нашарлауын тездетеді және емделмеген жағдайда мезгілсіз өлімге әкеледі. Көптеген мәліметтерге сәйкес, туберкулез адамның иммун тапшылығы вирусымен ауыратын науқастардың орта есеппен 30% өлімнің тікелей себебі болып табылады. Туберкулез және адамның иммун тапшылығы вирусы иммундық жүйеге қатты әсер етеді, өйткені олар иесінің иммундық жауаптарын басуға қабілетті.

Мақсаты. Адамның иммун тапшылығы вирусы инфекциясы және өкпе локализациясы туберкулезі бар пациенттер когортындағы бауырдың дәрілік зақымдану жиілігін зерттеу.Материалы и методы. Проспективное исследование, в которое были включены 150 пациентов с вирусом иммунодефицита человека с активным туберкулёзом и без него. Всем пациентам проводилось физикальное и лабораторное исследование. Материалдар мен тәсілдер. Белсенді туберкулезбен және туберкулезсіз адамның иммун тапшылығы вирусын жұқтырған 150 пациентті қамтитын перспективалық зерттеу. Барлық науқастар физикалық және зертханалық тексеруден өтті

Статистикалық өңдеу IBM SPSS Statistics 29.0.2.0 көмегімен жүргізілді.

Нәтижелер. Пациенттер үш топқа бөлінді: бірінші топқа (I) АИТВ инфекциясы бар науқастар (n=31), екінші топқа (II) -өкпе туберкулезі бар науқастар (N=55); үшінші топқа (III) АИТВ + туберкулезі бар науқастар (N=64) кіреді.) Барлық топтарда гендерлік, жас және зертханалық көрсеткіштер бағаланып, олардың салыстырмалы талдауы жүргізілді. Келесі кезеңде бауырдың дәрілік зақымдану жағдайларының саны бағаланды және олардың құрылымы ұсынылды.

Қорытындылар. 1. III топтағы гепатоуыттылық жиілігі 59,3% денгеінде байкалды, өзге топтарға қарағанда жоғары болды(I (22,5%) ; II (43,6%).

2. III топтағы ерлерде ALT деңгейі жоғары болды - 45,0 (34,0; 66,0), I топтағы ерлердин көрсеткиштеримен салыстырғанда-36,0 (24,75; 45,0) (p=0,015).

3. III топтағы ер пациенттерде ALT және AST көрсеткіштері II топтағы науқастардағы ұқсас көрсеткіштермен салыстырғанда жоғары болды, ALT(III) – 45,0 (34,0; 66,0) және ALT(II) (34,0 (17,0; 45,0), p = 0,008; AST(III) - 48,0 (33,0; 78,0) және AST(II) 36,0 (22,0; 45,0), сәйкесінше, p=0,049).

Гемоглобин деңгейі III топтағы науқастарда 110,0 (96,0; 120,0) II топтағы науқастардағы бірдей көрсеткішпен салыстырғанда төмен болды – 130,0 (100,0; 145) ауру.0), сәйкесінше, p = 0,022);

4. Жөтел, ентігу және әлсіздік сияқты клиникалық белгілер I және II топтармен салыстырғанда III топтағы науқастарда жиі байқалды.

5. III топтағы әйелдердің орташа жасы 40,0 (37,0; 44,5) құрады, сәйкесінше I топтағы әйелдердің жасымен салыстырғанда (51,0 (45,0; 53,5), p = 0,034) жастау болды.

Түйінді сөздер: *гепатоуыттылық, туберкулез, АИТВ, трансаминазалар, антиретровирустық терапия.*

For citation/ Для цитирования/ Дәйексөз үшін:

Abdul M., Nikitin I.G., Alieva S.A., Zheldibaeva U.T., Kasymkan A.E., Adilgozhina S.M., Yurkovskaya O.A. Drug-induced liver injury in HIV-infected patients with active tuberculosis: comparative laboratory characterization // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2024. Vol.26 (6), pp. 64-71. *doi 10.34689/SH.2024.26.6.008*

Абдул М., Никитин И. Г., Алиева С.А., Желдибаева У.Т., Қасымқан А.Е., Адильгожина С.М., Юрковская О.А. Лекарственные поражения печени у ВИЧ-инфицированных пациентов с активным туберкулезом: сравнительная лабораторная характеристика // Наука и Здравоохранение. 2024. Т.26 (6). С. 64-71. *doi 10.34689/SH.2024.26.6.008*

Абдул М., Никитин И.Г., Алиева С.А., Желдибаева У.Т., Қасымқан А.Е., *Әділғожина С. М., Юрковская О.А.* Белсенді туберкулезбен ауыратын АИТВ жұқтырған науқастарда бауырдың дәрілік зақымдануы: салыстырмалы зертханалық сипаттамасы // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2024. Т.26 (6). Б. 64-71. *doi 10.34689/SH.2024.26.6.008*

Relevance of the topic

The prevalence of human immunodeficiency virus as of December 31, 2021 was 1.56 million people [3]. Every hour, 8 people in Russia are infected with HIV. On average,200 young people are infected with the virus every day [12]. The incidence of tuberculosis in patients without HIV infection in 2017 was 48.3 per 100 thousandth of the population [7]. The prevalence of tuberculosis in the cohort of patients with HIV infection is high, amounting to 1,667. 4 per 100 thousand patients in Russia as of 2019 [10]. A recent study found no significant differences in the risk of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma in patients with and without HIV [6,8].

Given that both patients with HIV infection and tuberculosis need to constantly take a large number of drugs, this category is at risk for drug-induced liver damage. The high prevalence and mortality from co-infection HIV and tuberculosis co-infection, as well as the high risk of liver damage in diseases, predisposes us to study the types and structure of drug-induced liver damage in this cohort of patients.

Objective: to analyze the types and extent of drug-induced liver damage in patients with human immunodeficiency virus and pulmonary tuberculosis**.**

Materials and methods. Ethical approval and consent to participate. This study was approved by the Pirogov

Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Protocol No. 5 of December 20, 2020). The prospective study was conducted from January to July 2022. The study included 150 men and women infected with HIV with and without pulmonary tuberculosis aged 18-65 years. Patients were recruited to the study on the basis of the Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Institute of Phthisiopulmonology" of the Ministry of Health of the Russian Federation. All patients signed an informed consent for the examination and publication of the results obtained. Inclusion criteria:

1. 150 men and women infected with HIV with and without pulmonary tuberculosis aged 18-65 years;
2. Patients who have provided informed consent for the examination and the publication of the results obtained. Criteria for non-inclusion:
3. Refusal to issue informed consent;
4. Tuberculosis process of extrapulmonary localization;
5. The presence of mental illness;
6. The presence of active drug addiction, substance abuse, alcoholism 12 weeks before inclusion in the study;
7. Pregnancy; breastfeeding.

As part of the study, an objective examination of patients was conducted to determine their medical history: laboratory and biochemical blood test, a general urinalysis, an assessment of the acid-base state, an X-ray or computed tomogram of chest organs, an ultrasound examination of the liver, seeding or polymerase chain reaction to detect Mycobacterium tuberculosis in sputum/blood/urine/feces, an assessment of the level of CD4+ lymphocytes, identification of human immunodeficiency virus ribonucleic acid. The severity of hepatotoxicity was assessed based on the criteria of severity of hepatotoxicity of the US National Cancer Institute. CIOMS [4] criteria were also used to assess the type of liver damage. All patients received antiretroviral therapy for HIV infection and antitubercular therapy for tuberculosis. The patients were divided into three groups: the first group (I) included patients with HIV infection (n=31), the second (II) - with pulmonary tuberculosis (n=55); the third group (III) included patients with HIV + tuberculosis (n=64)). Gender, age, and laboratory parameters were assessed and compared in all groups. At the next stage, an assessment of the number of cases of medicinal liver damage was carried out and their structure was presented. Статистическая обработка проводилась с использованием IBM SPSS Statistics 29.0.2.0. To describe quantitative variables with a normal distribution, the average value with a standard deviation was used. Nonparametric methods of statistical data processing were applied for some of the data that did not obey the law of normal distribution. Thus, quantitative variables with an abnormal distribution were expressed as the median with an interquartile range. The Mann-Whitney test was used to compare two independent groups. To determine the relationship between qualitative variables, the Pearson and Fisher chi-square test was used. The correlation was determined using Spearman's rank correlation coefficient. Categorical data was presented as a percentage frequency. Statistical hypotheses were tested at the significance level ($p<0.05$).

Results.

During the study, patients were divided into three groups: I- Patients with only human immunodeficiency virus (HIV), n=31; II- Patients with tuberculosis, n=55; III- Patients with a combination of these diseases (n=64). The gender distribution in the groups of patients showed that in two groups (with HIV and a combination of diseases), men predominated, while in tuberculosis patients, women/men were distributed in approximately equal proportions (men accounted for 52.7%). With HIV, the number of men was 77.4%, with a combination of HIV and tuberculosis 70.3%.

By ages, patients with tuberculosis were older in comparison with other groups, as shown in Figure 1.

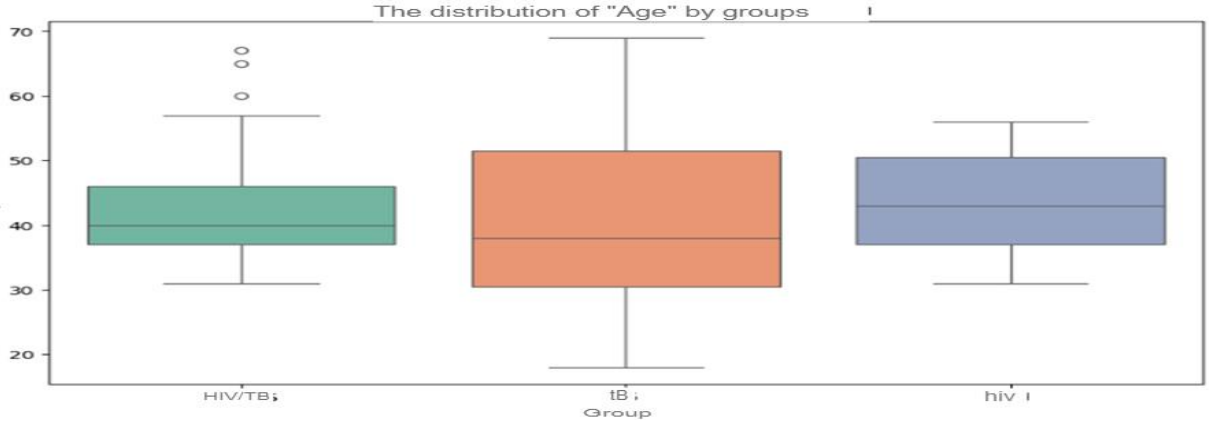


Figure 1. Age distribution of patients in the study groups

The main laboratory parameters in patients of the studied groups, depending on gender, a comparative analysis of laboratory parameters in patients with HIV and a combination of tuberculosis and HIV, depending on gender, showed the following results in table 1.

According to the table, it can be concluded that women with HIV were older in comparison with women with tuberculosis and HIV (51.0 (45.0; 53.5) and 40.0 (37.0; 44.5) respectively, p=0.034). Men differed in the ALT index- it was higher in tuberculosis combined with HIV and amounted to 45.0 (34.0; 66.0), while 36.0 (24.75; 45.0) in the presence of HIV (p=0.015). No differences are shown for other indicators.

Further, laboratory markers were analyzed in patients with a combination of HIV and tuberculosis and patients with tuberculosis in table 2.

Table 1.

Comparative analysis of laboratory parameters in HIV patients by gender.

Gender	Indicators, (Me, Q1; Q3)	HIV -	HIV+TB	P
Female	Age	51.0 (45.0; 53.5)	40.0 (37.0; 44.5)	0.034
	Hemoglobin	100.0 (88.5; 117.0)	108.0 (89.5; 125.0)	0.75
	Platelets	186.0 (93.5; 295.0)	190.0 (135.0; 236.5)	0.954
	the Number of erythrocytes	3.8 (3.35; 4.2)	4.3 (3.7; 5.15)	0.247
	the Number of leukocytes	3.85 (3.8; 5.7)	4.9 (3.3; 7.2)	0.588
	Total bilirubin	18.0 (10.0; 18.0)	8.0 (7.0; 13.0)	0.151
	Alkaline phosphatase	66.0 (56.0; 77.0)	80.0 (78.5; 271.5)	0.145
	aspartate aminotransferase (AST)	36.0 (27.5; 41.0)	34.0 (23.0; 82.0)	0.772
	alanine aminotransferase (ALT)	38.0 (23.5; 42.5)	45.0 (34.0; 53.0)	0.212
	Total protein	68.0 (67.0; 69.0)	67.0 (64.75; 76.0)	0.803
	Creatinine	59.0 (59.0; 59.0)	71.0 (67.0; 90.0)	0.484
Male	Age	43.0 (34.75; 47.75)	40.0 (37.0; 46.0)	0.865
	Erythrocytes	4.25 (3.725; 4.9)	4.2 (3.4; 4.5)	0.191
	Leukocytes	4.2 (3.6; 6.05)	4.35 (3.325; 6.85)	0.756
	Platelets	144.0 (89.75; 206.5)	145.0 (120.0; 234.0)	0.719
	Hemoglobin	99.0 (89.0; 131.5)	110.0 (96.0; 120.0)	0.738
	AST	45.0 (34.0; 46.75)	48.0 (33.0; 78.0)	0.183
	ALT	36.0 (24.75; 45.0)	45.0 (34.0; 66.0)	0.015
	Gamma-glutamyl transpeptidase (GGTP)	71.0 (54.25; 173.25)	54.0 (45.0; 83.0)	0.647
	Total bilirubin	12.0 (7.5; 17.5)	15.0 (7.0; 18.0)	0.731
	Alkaline phosphatase	77.5 (68.5; 129.5)	80.0 (70.0; 132.5)	0.887
	Total protein	65.0 (61.0; 69.0)	68.0 (65.0; 78.0)	0.064
	Creatinine	77.0 (66.5; 87.5)	89.0 (76.0; 90.0)	0.784

Table 2.

Analysis of laboratory parameters in patients with a combination of HIV and tuberculosis in comparison with patients with tuberculosis.

Gender	Parameters (Me, Q1; Q3)	TB	HIV+TB	p
Female	Age	36.0 (26.25; 53.25)	40.0 (37.0; 44.5)	0.382
	Erythrocytes	4.25 (3.875; 5.675)	4.3 (3.7; 5.15)	0.483
	Leukocytes	4.9 (3.9; 7.625)	4.9 (3.3; 7.2)	0.827
	Hemoglobin	120.0 (111.0; 130.0)	108.0(89.5; 125.0)	0.052
	Platelets	182.0(156.75; 270.75)	190.0(135.0; 236.5)	0.671
	Alkaline phosphatase	75.0 (52.5; 120.0)	80.0 (78.5; 271.5)	0.349
	GGTP	108.0 (79.0; 137.0)	56.0 (33.5; 85.5)	0.5
	Total bilirubin	12.0 (7.0; 15.0)	8.0 (7.0; 13.0)	0.355
	AST	44.5 (33.25; 52.75)	34.0 (23.0; 82.0)	0.589
	ALT	45.0 (25.75; 54.0)	45.0 (34.0; 53.0)	0.636
	Total protein	74.0 (67.25; 78.0)	67.0 (64.75; 76.0)	0.092
	Creatinine	68.2 (63.0; 76.5)	71.0 (67.0; 90.0)	0.702
Male	Age	39.0 (33.0; 49.0)	40.0 (37.0; 46.0)	0.3
	Hemoglobin	130.0 (100.0; 145.0)	110.0 (96.0; 120.0)	0.022
	Platelets	188.0 (112.5; 280.25)	145.0 (120.0; 234.0)	0.358
	Erythrocytes	4.2 (3.5 And 5.1)	4.2 (3.4; 4.5)	0.19
	Leukocytes	5.9 (4.3; 7.5)	4.35 (3.325; 6.85)	0.057
	Alkaline phosphatase	123.5 (104.0; 161.5)	80.0 (70.0; 132.5)	0.325
	GGTP	59.0 (51.5; 73.25)	54.0 (45.0; 83.0)	0.687
	Total bilirubin	15.0 (10.0; 17.0)	15.0 (7.0; 18.0)	0.98
	ALT	34.0 (17.0; 45.0)	45.0 (34.0; 66.0)	0.008
	AST	36.0 (22.0; 45.0)	48.0 (33.0; 78.0)	0.049
	Total protein	72.0 (69.0; 76.0)	68.0 (65.0; 78.0)	0.227
	Creatinine	90.0 (72.5; 90.0)	89.0 (76.0; 90.0)	0.666

In women, there were no differences in biochemical parameters and indicators of general blood analysis (p>0.05). In men, ALT and AST were shown to be higher in a combination of diseases compared to the group with only tuberculosis (ALT - 45.0 (34.0; 66.0) and 34.0 (17.0; 45.0), respectively, p=0.008; AST - 48.0 (33.0; 78.0) and 36.0 (22.0; 45.0), respectively, p=0.049). Hemoglobin was also lower in patients with a combination of diseases (110.0 (96.0; 120.0) and 130.0 (100.0; 145.0), respectively, p=0.022).

The study examined the presence of social factors such as disability and lack of work in groups. More than half of patients with both HIV, and tuberculosis (57.8%) have social factors. Also, 51.6% of patients with HIV alone and 66.6% of patients with tuberculosis alone have a disability or lack of work.

Among patient complaints, the most common is coughing in 81.3% of patients with tuberculosis and HIV; 98.2% of patients with tuberculosis; 9.7% of patients with HIV. In the second place, general weakness is most common: in 100% of patients with tuberculosis, in 93.8% with a combination of diseases, and in 51.6% with HIV infection. The severity of liver damage is shown in table 3.

Table 3.

The degree of drug-induced liver damage in patients.

Diagnosis	I degree		II degree		III degree		IV degree		n (%)
	n	%	n	%	n	%	n	%	
HIV + tuberculosis	27	42.19	7	10.94	3	4.69	1	1.56	(n=38) 59.38
HIV	5	16,13	1	3,23	1	3,23	-	-	(n=7) 22.58
Tuberculosis	15	27.27,27	5	9.09	3	5.45	1	1.82	(n=24) 43.64

As can be seen from the table, the majority of patients were distinguished by the presence of liver damage in 59.38% (with a combination of diseases). In tuberculosis, the lesion was found in 43.64%, while in HIV only in 22.58%. The most common type of lesion was grade 1 (Figure 2). Our data is the same as that of other authors. The study included 382 patients who had normal liver function and had not previously received antiretroviral therapy. After the start of antiretroviral therapy, liver damage was observed in 235 patients. Just as in our study, patients were more likely to have first-degree drug-induced liver damage [4,9] in figure 2.

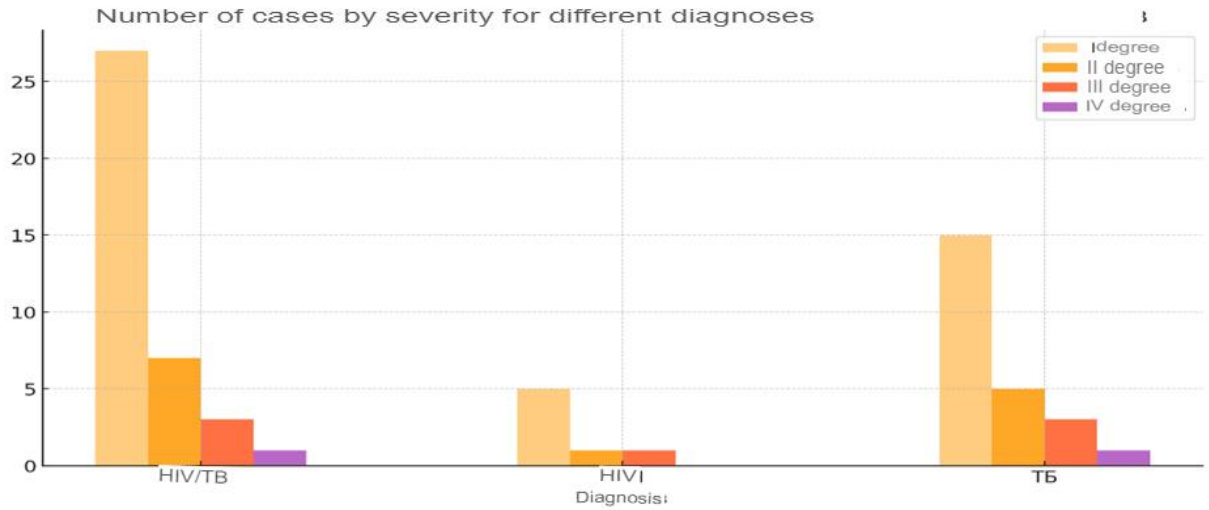


Figure 2. Number of cases by severity of liver damage in patients. [2]

The CIOMS-law was applied between male and female patients to compare the types of lesions among HIV+TB and HIV in table 4. The CIOMS-law was applied between male and female patients to compare the types of lesions among HIV+TB and TB in table 5.

Table 4.

Competitive types of liver damage among HIV+TB and TB.

Gender	CIOMS	HIV+TB (n=64)	HIV (n=31)	P
Female	No defeat	14 (73.7%)	7 (100.0%)	0,278
	Cholestatic	5 (26.3%)	0 (0.0%)	0,278
Male	No defeat	35 (77.8%)	21 (87.5%)	0,519
	Cholestatic	6 (13.3%)	2 (8.3%)	0,704
	Mixed	2 (4.4%)	1 (4.2%)	1
	Hepatocellular	2 (4.4%)	0 (0.0%)	0,54

Table 5.

Competitive types of liver damage among HIV+TB and HIV.

Gender	CIOMS	HIV+TB (n=64)	Tuberculosis (n=55)	p-value (Fisher's Exact Test)
Female	No defeat	14 (73.7%)	23 (88.5%)	0,253
	Cholestatic	5 (26.3%)	2 (7.7%)	0,114
	Mixed	0 (0.0%)	1 (3.8%)	1
Male	No defeat	35 (77.8%)	23 (79.3%)	1
	Cholestatic	6 (13.3%)	3 (10.3%)	1
	Mixed	2 (4.4%)	1 (3.4%)	1
	Hepatocellular	2 (4.4%)	2 (6.9%)	0,642

According to the tables, there were no differences in the groups by types of liver damage between male and female patients to compare HIV+TB with HIV and tuberculosis by CIOMS-law.

Discussion

According to our study, the gender distribution in the patient groups showed that men prevailed in two groups (with HIV and combined diseases), whereas in tuberculosis patients, women/men were distributed in approximately the same ratio (men accounted for 52.7%). With HIV, the number of men was 77.4%, with a combination of HIV and tuberculosis, 70.3%. Researchers *V.V. Pokrovsky and co-authors* (2017) also obtained data on the prevalence of HIV in men, which is associated with their frequent drug use compared to women, as well as the presence of same-sex relationships [8].

Women with HIV were older than women with tuberculosis and HIV (51.0 (45.0; 53.5) and 40.0 (37.0; 44.5) respectively, p=0.034). According to another source, the data differ - the peak incidence of both HIV and tuberculosis occurs at the age of 25-34 years, while the age of patients with HIV and a combination of diseases does not differ significantly [4]. In our opinion, this may be due to the fact that women initially from disadvantaged families develop tuberculosis, and subsequently HIV infection.

Men differed in the alanine aminotransferase index – with tuberculosis in combination with HIV, it was higher and amounted to 45.0 (34.0; 66.0), whereas 36.0 (24.75; 45.0) in the presence of HIV without tuberculosis (p=0.015). In men, AlT and AsT were shown to be higher with a combination of diseases compared with the group with only tuberculosis (AlT - 45.0 (34.0; 66.0) and 34.0 (17.0; 45.0), respectively, p=0.008; AsT - 48.0 (33.0; 78.0) and 36.0 (22.0; 45.0), respectively, p=0.049*). A.I. Dolgushina* and co-authors (2018) point to the hepatoxicity of drugs used in the treatment of tuberculosis, which can increase the level of liver enzymes [6]. Our data on the issue is consistent with other data – patients with a combination of diseases need to take more drugs that are hepatotoxic, which leads to liver damage. According to our data, the number of cases of hepatotoxicity in the HIV and tuberculosis group (59.3%) exceeds that of HIV (22.5%) and tuberculosis (43.6%). *Akhmedzhanova Z.I. and co-authors* (2020) talk about the presence of hepatotoxicity of drugs for the treatment of HIV infection, which confirms our data [2].

The hemoglobin level was lower in patients with a combination of diseases (110.0 (96.0; 120.0) and 130.0 (100.0; 145.0), respectively, p=0.022). The presence of anemia in patients with HIV infection has been noted in the literature. The incidence of anemia is 30% with an asymptomatic course and 80-90% at the stage of acquired immunodeficiency syndrome [5]. Tuberculosis also causes a decrease in serum iron content [11]. Probably, with a combination of diseases, there is a greater decrease in hemoglobin compared to the presence of HIV infection or tuberculosis alone. Thus, the results obtained do not contradict the literature data.

In tuberculosis, liver damage occurred in 43.64%, while in HIV only in 22.58%. The most common type of lesion was grade 1. Our data is consistent with the data of other authors. The study examined 382 patients who had normal liver function and had not previously taken antiretroviral therapy. After starting antiretroviral therapy, liver damage was observed in 235 patients. As in our study, patients were more likely to have drug-induced liver damage of the first degree [1].

According to our data, clinical signs in the form of cough, shortness of breath, and weakness were more often observed in patients with a combination of diseases. Tuberculosis causes lung damage, which leads to coughing and shortness of breath. The presence of general weakness in tuberculosis was also noted. Naturally, with a combination of diseases, general weakness increases.

Conclusions:

1. The incidence of hepatotoxicity in group III (59.3%) was higher than in group I (22.5%) and II (43.6%).
2. ALT levels were higher in men of group III 45.0 (34.0; 66.0) compared to group I 36.0 (24. 75; 45.0) (p=0.015).
3. In male patients of group III, ALT and AST were shown to be higher compared to group II, ALT - 45.0 (34.0; 66.0) and 34.0 (17.0; 45.0), respectively, p=0.008;

AST - 48.0 (33.0; 78.0) and 36.0 (22.0; 45.0), respectively, p=0.049). Hemoglobin was also lower in patients with a combination of 110.0 (96.0; 120.0) and 130.0 (100.0; 145) diseases.0), respectively, p=0.022);

4. Clinical signs such as cough, shortness of breath, and weakness were more often observed in patients of group III compared to groups I and II.
5. Women of group I were older compared to women of group III (51.0 (45.0; 53.5) and 40.0 (37.0; 44.5), respectively, p = 0.034).

Ethical approval and consent to participate

This study was approved by the Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Protocol No. 5 of December 20, 2020). All participants gave written informed consent before conducting the interview.

Availability of data and materials

Original data can be provided by the Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Conflict of interest: *The authors declare that there is no conflict of interest.*

References:

1. *Abdullaev R.Yu., Komissarova O.G., Terentyeva O.R.* Features of iron metabolism in tuberculosis. Tuberculosis and lung diseases. 2021. Vol. 99(3). C. 58-66.
2. *Akhmedzhanova Z.I.* The problem of side effects of antiretroviral drugs in HIV infection//OII. -2020. -No. 1 (S). – pp. 604-617.
3. *Astrelin A.M.* Trends in the incidence, prevalence and mortality from HIV infection and tuberculosis in the regions of Russia in the 21st century. Demographic review. 2020. Vol. 7, No. 4. pp. 82-107.
4. *Galkin V.B., Elenkina Zh.V., Epifantseva N.A., Zaitseva S.M., Zelenina A.E., Zyryanova O.G., Kononenko Yu.S., et al.* TB/HIV in the Russian Federation. Epidemiology, clinical features and treatment results /: RIO TSNIIOIZ, 2017.- 52 p.
5. *Gorynya L.A., Mazurov V.I., Musatov V.B.* Anemia in HIV-infected patients. Pathogenesis and modern therapeutic tactics. Bulletin of the Saint Petersburg University. Medicine. 2014. No. 2. pp. 54-65.
6. *Dolgushina A.I., Volchegorsky I.A., Novoselov P.N.* Hepatotoxicity of anti-tuberculosis drugs. EiKG. 2018. №8(156). pp. 116-124.
7. *Nechaeva O.B.* The epidemic situation of tuberculosis in Russia. Tuberculosis and lung diseases, 2018, vol. 96, No. 8, pp. 15-24
8. *Pokrovsky V.V.* HIV/AIDS reduces the number of Russians and their life expectancy. Demographic review. - 2017. o. 1. pp. 65-82
9. *Redko A.N., Lebedeva I.S., Lebedev P.V.* Aspects of the socio-economic significance of HIV infection. Natural Sciences and Humanities research. 2023. № 45 (1). pp.187-193.
10. "On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2020". The State report. Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare. – Moscow, 2021. 256 p.
11. *Bing Song H.H., Cheng J., Mao Y.* Incidence of and risk factors for liver damage in patients with HIV-1 mono-infection receiving antiretroviral therapy. HIV medicine. 2022. Vol. 22 (suppl.1). P. 14-22.
12. *Wong R.J., Yang Z., Yeoh A. Impact of HIV Infection on Liver and Cardiovascular Outcomes in Veterans With Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease. The American Journal of Gastroenterology. 2024. 10.14309/ajg.0000000000002760.*

Information about the authors:

Matin Abdul - PhD student, 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, 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117513, Russian Federation; matinusu11@gmail.com; https://orcid.org/0000-0003-1757-9920; +7 999 190 03 87

Nikitin Igor Gennadevich - Professor, Doctor of Medical Science 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, 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117513, Russian Federation; igor.nikitin.64@mail.ru; https://orcid.org/0000-0003-1699-0881; +7 916 161 57 27

Alieva Saule - Assistant at the Department of Pharmacology named after Professor, Doctor of Medical Sciences Musina M.N. NCJSC "Semey Medical University", Semey, Republic of Kazakhstan; asu0507@mail.ru; https://orcid.org/0000-0001-5098-9206; +7 925 375 26 28

Zheldibaeva Umit - Assistant at the Department of Pharmacology named after Professor, Doctor of Medical Sciences Musina M.N. NCJSC "Semey Medical University", Semey, Republic of Kazakhstan; uzheldbaeva@bk.ru; https://orcid.org/0000-0002-8915-3972; +77074864497

Kasymkan Aigerim - Assistant at the Department of Pharmacology named after Professor, Doctor of Medical Sciences Musina M.N. NCJSC "Semey Medical University", Semey, Republic of Kazakhstan; musina_med@mail.ru; https://orcid.org /0000-0002-0114-5397; +7777916343

Adilgozhina Saltanat - Assistant at the Department of General Practice, NCJSC "Semey Medical University", Semey, Republic of Kazakhstan; saltanat.adilgozhina@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-8408-7363; +77778512218

Yurkovskaya Oxana - Associate Professor of the Department of General Medical Practice, NAO "Semey Medical University", Semey, Republic of Kazakhstan; oksana.yurkovskaya@smu.edu.kz ; https://orcid.org/0000-0002-6251-5574; +77779860822

Corresponding author:

Matin Abdul – PhD student, 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,

Address: Russian Federation, 117513, Moscow, 1 Ostrovityanova str.;

E-mail: matinusu11@gmail.com;

Phone: +7 999 190 03 87

Получена: 04 Апреля 2024 / Принята: 27 Октября 2024 / Опубликована online: 30 Декабря 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.6.009

UDC 616-002.7:616.24:616-002.582-07

САРКОИДОЗ ЖӘНЕ ӨКПЕ ТУБЕРКУЛЕЗІ КЕЗІНДЕГІ ГРАНУЛЕМАТОЗДЫ ҚАБЫНУДЫ КЛИНИКА-МОРФОЛОГИЯЛЫҚ ЖӘНЕ МОРФОМЕТРИЯЛЫҚ БАҒАЛАУ

Райхан Ж. Ныгызбаева[1], http://orcid.org/0000-0001-6264-1872

Мария А. Светкина[1], https://orcid.org/0009-0003-3655-1269

Лейла М. Стабаева[1]*, https://orcid.org/0000-0001-8598-1829

Майда М. Тусупбекова[1], https://orcid.org/0000-0003-3105-4450

Гульназира Н. Иманбаева[1], http://orcid.org/0000-0002-9091-4601

Сабина С. Абиева[1], http://orcid.org/0000-0001-7811-5367

[1] **«Қарағанды медицина университеті» КеАҚ, Морфология кафедрасы, Қарағанды қ., Қазақстан Республикасы.**

Түйіндеме

Өзектілігі. Өкпе саркоидозы мен туберкулезі тіндерде жасушалық инфильтрат — гранулема пайда болуымен сипатталатын, этиологиясы әр түрлі 70 тен аса ауруларды біріктіретін гранулематозды аурулардың гетерогенді тобына жатады. Гранулематозды қабынуды клинико-морфологиялық ерекшеліктеріне байланысты спецификалық және бейспецификалық деп бөледі. Бір нозологиялық түрдің аясында, мысалы саркоидоз кезінде, клиникалық симптомдардың айқындылығы, үрдістің жайылуы, зертханалық, онымен бірге иммунологиялық көрсеткіштердің өзгеруі әртүрлі болуы мүмкін, бұл олардың гетерогенділігін растайды. Қазіргі уақытта саркоидоздың әртүрлі клиникалық ағымының түрлері мен кезеңдеріне сай келетін морфологиялық белгілер әлі күнге дейін бекітілмеген.

Зерттеудің мақсаты: Саркоидоз бен туберкулез кезіндегі өкпедегі гранулематозды қабынулық үдеріске салыстырмалы клиника - морфометриялық бағалауды игеру.

Материалдар мен әдістері: 2019-2024жж. аралығында верификация критерийлерін анықтау мақсатында осы аурулар кезінде өкпе тінінің клиникалық-морфологиялық және морфометриялық көрінісін зерттеу үшін "Leica DM 1000" кешенді компьютерлендірілген аппаратын қолдана отырып, саркоидоз (27) және өкпе туберкулезінің шашыранды түрі (62) бар науқастардың 89 мұрағаттық материалдарына ретроспективті талдау жүргізілді.

Нәтижелер: Мұрағаттық материалды зерттеу кезінде клиникалық-морфологиялық (саркоидоз кезінде - бронх-тамыр шоғыры бойымен гранулемалардың пайда болуы, васкулиттердің болуы, кальцифицирленген пластинкалы Шауман денешіктерінің болуы және т.б.) анықталды., туберкулез кезінде - казеозды некроз және гранулема құрылымының аймақтылығы), морфометриялық (саркоидоз кезінде-плазмалық жасушалар, лимфоциттер санының көбеюі, гранулоциттер мен эпителиоидты жасушалар саны азаяды, строманың құрылымдық элементтерінің саны және интерстициальды тіндердің жойылуы артады, қан тамырларының саны артады, туберкулез кезінде - санының артуы гранулоциттер және эпителиоидты жасушалар, сәйкесінше алып көп ядролы жасушалар, казеозды некроздың болуы) олардың болуы осы ауруларды сенімді түрде ажыратуға мүмкіндік береді.

Қорытынды: Патоморфологиялық қорытындыны негіздей отырып, клиникалық диагнозды морфологиялық верификациялау, анықталған клиникалық-зертханалық деректерді, аспаптық зерттеу әдістерінің нәтижелерін ескере отырып, науқастарды тиімді емдеу.

Түйінді сөздер: *саркоидоз, туберкулез, гранулема, морфометрия, морфология.*

Abstract

CLINICAL, MORPHOLOGICAL AND MORPHOMETRIC ASSESSMENT OF GRANULOMATOUS INFLAMMATION IN SARCOIDOSIS AND PULMONARY TUBERCULOSIS

Raikhan Zh. Nygyzbayeva[1], http://orcid.org/0000-0001-6264-1872

Maria A. Svetkina[1], https://orcid.org/0009-0003-3655-1269

Leila M. Stabayeva[1]*, https://orcid.org/0000-0001-8598-1829

Maida M. Tussupbekova[1], https://orcid.org/0000-0003-3105-4450

Gulnazira N. Imanbayeva[1], http://orcid.org/0000-0002-9091-4601

Sabina S. Abieva[1], http://orcid.org/0000-0001-7811-5367

[1] **«Karaganda Medical University» NCJSC, Department of Pathology, Karaganda, Republic of Kazakhstan.**

Relevance: Sarcoidosis and pulmonary tuberculosis are part of a heterogeneous group of granulomatous diseases, which unites over 70 diseases of various etiologies, characterized by the appearance of a cellular infiltrate in tissues – granulomas. Within the framework of one nosological form, for example, in sarcoidosis, the severity of clinical symptoms, the prevalence of the process, changes in laboratory, including immunological, indicators can be very diverse, which indicates their heterogeneity. The characteristic morphological signs corresponding to the initial stages of both sarcoidosis and pulmonary tuberculosis have not yet been established.

Aim – determination of criteria for granulomatous inflammation in sarcoidosis and pulmonary tuberculosis for clinical, morphological and morphometric assessment of these pathologies.

Materials and methods: In 2019-2024, a retrospective analysis of 89 archival materials of patients with diagnosed sarcoidosis (27) and disseminated pulmonary tuberculosis (62) was carried out using a comprehensive computerized device "Leica DM 1000" to study the clinical, morphological and morphometric picture of lung tissue in these diseases in order to identify verification criteria.

Results: The study of archival material revealed clinical and morphological (in sarcoidosis - the formation of granulomas along the bronchovascular bundle, the presence of vasculitis, the presence of calcified Schauman bodies, etc., in tuberculosis - caseous necrosis and zoning of the granuloma structure), morphometric (in sarcoidosis - an increase in the number of plasma cells, lymphocytes, the number of granulocytes and epithelioid cells decrease, the number of structural elements of the stroma and destruction of interstitial tissue increases, the number of vessels increases, in tuberculosis - an increase in the number of granulocytes and epithelioid cells, respectively, giant multinucleated cells, the presence of caseous necrosis), the presence of which makes it possible to reliably differentiate these diseases.

Conclusion: Morphological verification of the clinical diagnosis with the substantiation of the pathomorphological conclusion, which will allow determining the appropriate tactics of examination, administration and treatment of the patient, taking into account the revealed clinical and laboratory data, the results of instrumental research methods.

***Keywords**: sarcoidosis, tuberculosis, granuloma, morphometry, morphology.*

Резюме

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ И МОРФОМЕТРИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ГРАНУЛЕМАТОЗНОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ САРКОИДОЗЕ И ТУБЕРКУЛЕЗЕ ЛЕГКИХ

Райхан Ж. Ныгызбаева[1], http://orcid.org/0000-0001-6264-1872
Мария А. Светкина[1], https://orcid.org/0009-0003-3655-1269
Лейла М. Стабаева[1]*, https://orcid.org/0000-0001-8598-1829
Майда М. Тусупбекова[1], https://orcid.org/0000-0003-3105-4450
Гульназира Н. Иманбаева[1], http://orcid.org/0000-0002-9091-4601
Сабина С. Абиева[1], http://orcid.org/0000-0001-7811-5367

[1] НАО «Карагандинский медицинский университет», Кафедра Морфологии, г. Караганда, Республика Казахстан.

Актуальность*:* Саркоидоз и туберкулез легких входят в гетерогенную группу гранулематозных болезней, объединяющая свыше 70 заболеваний различных по этиологии, характеризующиеся появлением в тканях клеточного инфильтрата – гранулем. В рамках одной нозологической формы, например, при саркоидозе, выраженность клинической симптоматики, распространенность процесса, изменения лабораторных, в том числе иммунологических, показателей могут быть весьма разнообразными, что свидетельствует об их гетерогенности. До сих пор не установлены характерные морфологические признаки, соответствующие начальным стадиям как саркоидоза, так и туберкулеза легких.

Цель исследования – определение критериев гранулематозного воспаления при саркоидозе и туберкулезе легких для клинико-морфологической и морфометрической оценки данных патологий.

Материалы и методы*:* 2019-2024гг. проведен ретроспективный анализ 89 архивных материалов больных с диагностированным саркоидозом (27) и диссеминированной формой туберкулеза легких (62) с применением комплексного компьютеризированного аппарата «Leica DM 1000» для изучения клинико-морфологической и морфометрической картины ткани легкого при данных заболеваниях с целью выявления критериев верификации.

Результаты: При исследовании архивного материала были выявлены клинико-морфологические (при саркоидозе - формирование гранулем по ходу бронхо-сосудистого пучка, наличие васкулитов, наличие кальцифицированных телец Шаумана, и т.д., при туберкулезе - казеозный некроз и зональность строения гранулемы), к морфометрическим (при саркоидозе - увеличение количество плазматических клеток, лимфоцитов, число гранулоцитов и эпителиоидных клеток снижается, увеличивается количество структурных элементов стромы и деструкции интерстициальной ткани, увеличивается количество число сосудов, при туберкулезе - увеличение числа гранулоциты и эпителиоидные клетки, соответственно гигантские многоядерные клетки, наличие казеозного некроза) наличие которых позволяет достоверно дифференцировать данные заболевания.

Заключение*:* Морфологическая верификация клинического диагноза с обоснованием патоморфологического заключения, что позволит определить адекватную тактику обследования, введения и лечения пациента с учетом, выявленных клинико-лабораторных данных, результатов инструментальных методов исследования.

Ключевые слова: *саркоидоз, туберкулез, гранулема, морфометрия, морфология.*

Дәйексөз үшін / For citation / Для цитирования:

Ныгызбаева Р.Ж., Светкина М.А., Стабаева Л.М., Тусупбекова М.М., Иманбаева Г.Н., Абиева С.С. Саркоидоз және өкпе туберкулезі кезіндегі гранулематозды қабынуды клиника-морфологиялық және морфометриялық бағалау // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2024. Т.26 (6). Б. 72-80. *doi 10.34689/SH.2024.26.6.009*

Nygyzbayeva R.Zh., Svetkina M.A., Stabayeva L.M., Tussupbekova M.M., Imanbayeva G.N., Abieva S.S., Abramova G.D. Clinical, morphological and morphometric assessment of granulomatous inflammation in sarcoidosis and pulmonary tuberculosis // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2024. Vol.26 (6), pp. 72-80. *doi 10.34689/SH.2024.26.6.009*

Ныгызбаева Р.Ж., Светкина М.А., Стабаева Л.М., Тусупбекова М.М., Иманбаева Г.Н., Абиева С.С. Клинико-морфологическая и морфометрическая оценка гранулематозного воспаления при саркоидозе и туберкулезе легких // Наука и Здравоохранение. 2024. Т.26 (6). С. 72-80. *doi 10.34689/SH.2024.26.6.009*

Кіріспе

Өкпе саркоидозы мен туберкулезі тіндерде жасушалық инфильтрат - гранулема пайда болуымен сипатталатын, этиологиясы әр түрлі ауруларды біріктіретін гранулематозды аурулардың гетерогенді тобына жатады [1,25].

Қазіргі таңда өкпенің гранулематозды ауруларының ішінде фтизиатр мен пульмонологтың тәжірибесінде саркоидоз бен туберкулез жиі кездеседі. Аталған аурулар бүгінгі күнде де денсаулық сақтау саласының өзекті мәселесі болуын тоқтатар емес. Диагностикадық қателіктер бұл сырқаттарда 75-80% құрайды. Бір нозологиялық түрдің аясында, мысалы саркоидоз кезінде, клиникалық симптомдардың айқындылығы, үрдістің жайылуы, зертханалық, онымен бірге иммунологиялық көрсеткіштердің өзгеруі әртүрлі болуы мүмуін, бұл олардың гетерогенділігін растайды. Қазіргі уақытта саркоидоздың әртүрлі клиникалық ағымының түрлері мен кезеңдеріне сай келетін морфологиялық белгілер әлі күнге дейін бекітілмеген [2,22,28].

Өкпенің интертициальді ауруларының (ӨИА) диагностикасына жоғары дәрежеде анықталатын компьютерлі томографиясы (ЖДАКТ) мен магнитті-резонансты томография (МРТ) секілді заманауи иннновациялық технологиялардың кеңінен енгізілуі клиникалық диагнозын анықтауда жан-жақты қарастыруға мүмкіндік береді және көзделген торокоскопиялық биопсия жүргізуге негіздеме береді [5,7,16].

Қазіргі таңда Қазақстанда бұл аурулардың диагностикасына инновациялық технологияларды және жоғары сезімтал сәулелі диагностика әдістерін кеңінен қолданып, өкпенің интерстициальды ауруларының клиника-морфологиялық диагностикасының сұрақтары зерттелді [3,5,11].

Өкпенің әр түрлі гранулематозды аурулары, соның ішінде саркоидоз бен туберкулездің клиника-морфологиялық диагностикасы қиындықтар туғызады. Бұл клиникалық көріністерге, әсіресе, аурудың алғашқы кезеңдерінде қоздырғыштың және аурудың патоморфологиясының патоморфозына байланысты.

Үрдістің кезеңдеріне байланысты гранулематозды ауруды анықтаудың гистологиялық критерийлерін әзірлеу саркоидоздың клинико-морфологиялық алгоритмін құрастыру, нозологиялық түрін анықтау және арнайы терапияның коррекциясын жүргізуге мүмкіндік береді.

Зерттеудің мақсаты: Торакобиопсиялық материалдары бойынша өкпе саркоидозы мен туберкулез кезіндегі өкпедегі гранулематозды қабынулық үдеріске салыстырмалы морфометриялық бағалауды жүргізу .

Материалдар және зерттеу әдістері: 2019 жылдан 2024 жылдардың аралығында, Қарағанды қаласы КММ «Облыстық клиникалық ауруханасының» патологиялық анатомия бөлімінде және Қарағанды қаласының КММ «Облыстық туберкулезге қарсы диспансерінде» зерттелген стационардағы науқастардың торокобиопсиялық биоптаттары және медициналық карталары талдаудан өтті.

Зерттеудің жүргізілуі Қарағанды мемлекеттік медициналық университетінің клиникалық зерттеулердің этика Комитетімен мақұлданған (Хаттама № 256 17.10.2016ж.).

89 науқасқа зерттеу жүргізілді, олардың ішінде 62 адам өкпе туберкулезінің шашыранды түрімен ауырған 26-63 жас (орта жас 42,9 ± 1,6 жыл) аралығындағы ұлты әр түрлі ер мен әйел адам және 27 науқас өкпе саркоидозымен ауырған жас ерекшелігі 24-тен 67 жасқа дейін құрайтын (орта жасы 47,3 ± 1,4 жыл), ер мен әйел адамнан тұрады. Зерттеуге өкпенің шашыранды синдромымен және туберкулезінің шашыранды түрімен немесе өкпе саркоидозының верифицирленген диагнозымен ауыратын науқастар алынып, оларға клиникалық, құрал-жабдықтармен жүргізілетін зерттеулерден басқа, морфологиялық зерттеулер де жүргізілді.

Науқастардың жастық және жыныстық құрылымы 5 кестеде және 1-2-ші диаграммада берілген.

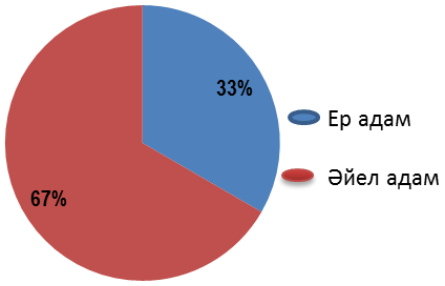
Науқастардың жасы 24-тен 67 жас аралығын құрады. Орта жасы 47,3±12,4 (өкпе саркоидозы - ӨС) және 42,9 ± 14,6 (өкпенің шашыранды туберкулезі- ӨШТ).

Науқастарды жыныстық ерекшеліктеріне байланысты үлестіру келесі түрде көрінеді: ӨС 27 ауыратын науқастардың көп үлесін 18 (66,6%) әйел адамдар алады, 9 (33,3%) ер адамдар. ӨШТ ауыратын 62 науқастың ішінде еркектер басым 55(88,7%), ал әйелдер саны 7(11,3%) құрайды.

Кесте 1.

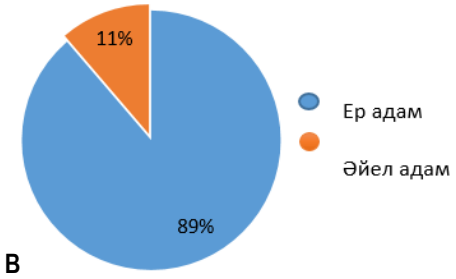
Науқастарды жас ерекшелігіне байланысты үлестіру /Table 1. Distribution of patients by age/.

Жасы	Өкпе саркоидозы	Өкпенің шашыранды туберкулезі
24-45 жас	16 (59,3%)	29 (46,8%)
46–67 жас	11 (40,7%)	33 (53,2%)
Барлығы	27	62



Сурет 1 А. Өкпе саркоидозы. Науқастардың жыныстық құрылымына байланысты ӨС үлестірілуі.

/ Figure 1 A. Pulmonary sarcoidosis. Distribution of the increase in patients depending on their sexual structure/.



Сурет 1 В. Өкпенің шашыранды туберкулезі. Науқастардың жыныстық құрылымына байланысты ӨШТ үлестірілуі.

/ Figure 1 B. Scattered tuberculosis of the lungs. Distribution of ERT depending on the sexual structure of patients.

Гистопрепараттардың морфометриялық талдауы «Leica DM 1000» микроскопымен және Г.Г. Автандилов ұсыныстарына негізделе, морфометриялық тор қолданылуымен жүргізілді (1990). Саркоидоз және туберкулез кезіндегі морфологиялық өзгерістерді объективтеу мақсатында жасушалық инфильтраттың сандық бағалануы жүргізілді. Өкпе тінінің гистологиялық кесінділерінде Г.Г. Автандилов (1990) торы көмегімен нүктелі әдісті қолданып, 100 есе үлкейтілім кезіндегі гранулемалардың көлемі бағаланды.

Жасушалық инфильтраттың гистологиялық сандық бағалануы 500 жасушада репрезентативті гранулеманың қабырғасында 400 есе үлкейтілімді қолданып жүргізілді. Дәнекер тіннің жетілуінің гистологиялық жартылай сандық бағалануы репрезентативті гранулеманың қабырғасында 100 есе үлкейтілімді қолданып жүргізілді. Репрезентативті аймақтың бір көру алаңының кесінді ауданы 100%-ға саналды: <= 10% - "-" жетілген дәнекер тіннің болмауы. >10% - <=50% - "+" – жетілген дәнекер тіннің ұсақ ошақтық жайылуы; >50% - <=80% - "++" жетілген дәнекер тіннің ірі ошақтық жайылуы; >80% - "+++" – дөрекі талшықты дәнекер тіннің диффузды жайылуы (фиброз). Ангиогенездің гистологиялық сандық бағалануы репрезентативті гранулеманың қабырғасында 400 есе үлкейтілімді қолданып жүргізілген. Визуальды анық шекаралары бар және орталықтан шетке дейін гранулеманың 4 полюсінде қабырғалардың қалыңдықтары өзара тең гранулемалар репрезентативті болып саналды.

Нәтижелер

Саркоидоз гранулемасының түзілу кезеңдері:

<u>I-кезең</u> - эпителиоидты-жасушалық гранулеманың қалыптасуы, казеозды некроздың болмауы.

<u>II-кезең</u> - эпителиоидты-жасушалық гранулеманың қалыптасуы, Пирогов-Лангханс типті көп ядролы алып жасушаның болуы, ядролары шашыраңқы орналасқан «тиындардың шашылуы» немесе «бес саусақты қолғап» тәрізді.

<u>III-кезең - фиброзды гранулема</u>

- Бронх тамырлық шоғыр, өкпелік вена, өкпе артериясы қабырғасында бөлікше аралық сегментарлы және бөліктік плеврада лимфалық тамырлар жолы бойымен гранулеманың қалыптасуы тән;
- Васкулиттің түзілуі;
- Липофусциннің қасиеті бар сары-қоңыр түсті Хамазаки-Весеберг денешіктері бар

Құрамында кальций тұздары және темірі бар, кальцифицирленген пластинкалы Шауман денешіктерінің болуы;

Өкпедегі туберкулезді гранулеманың патоморфологиясы:

<u>I-кезең</u> - гранулема ортасында кең ауқымды казеозды некроз, айналасында эпителиоидты және лимфоидты жасушалар орналасқан, бірен-саран Пирогов-Лангханс алып жасушалары кездеседі;

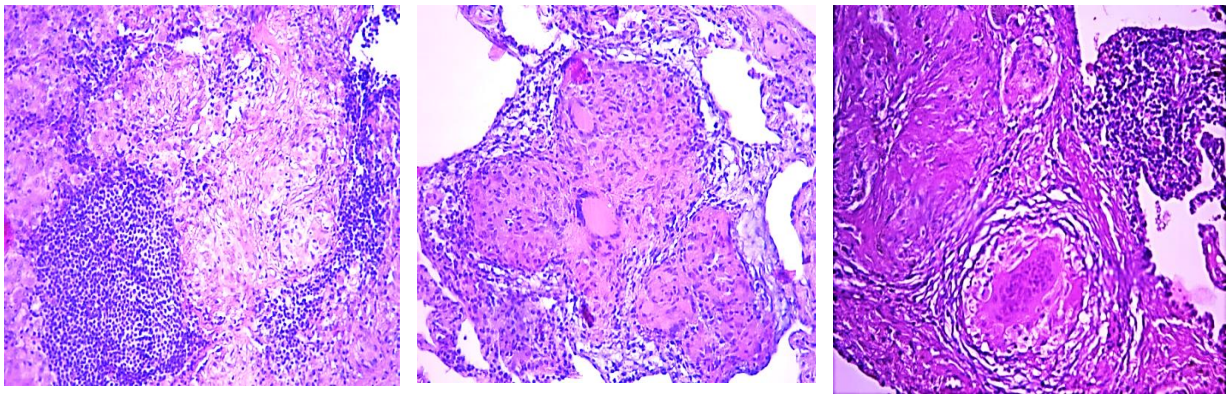
<u>II-кезең</u> - көп ядролы Пирогов-Лангханс алып жасушаларымен спецификалық эпителиоидты-жасушалық гранулеманың түзілуі,Пирогова-Лангханс жасушаларында ядро созылмалы моншақтар сияқты периферияда орналасады, гранулема ортасында казеозды некроз ошағы орналасады;

<u>III-кезең</u> - көп ядролы Пирогов-Лангханс алып жасушаларымен алып жасушалық гранулеманың түзілуі, гранулема ортасында казеозды некроз ошағы сақталады;

<u>IV – кезең</u> - гранулеманың фиброзданyы, кальциноз (петрификация);

Өкпе саркоидоз және туберкулез кезіндегі гранулемалардың жасушалық құрамының морфометриялық көрсеткіштері.

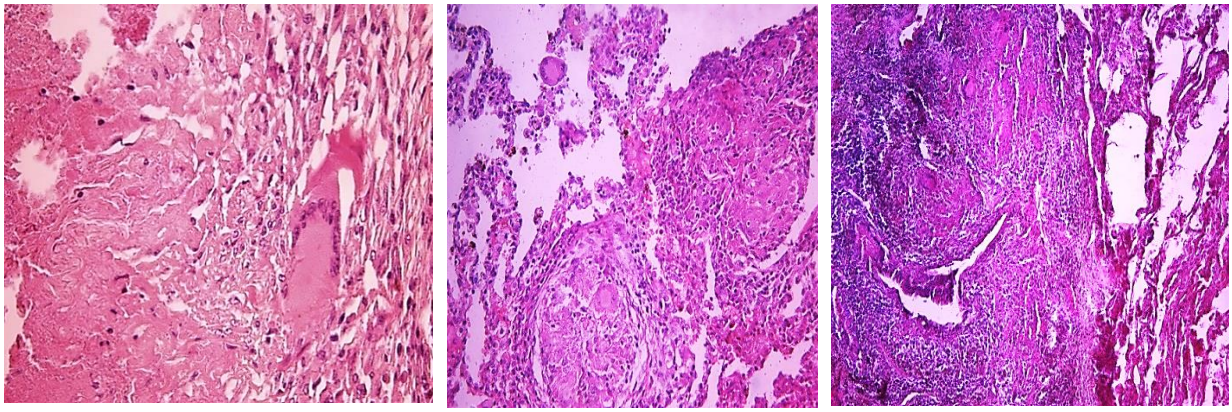
Саркоидоз бен туберкулез кезінде объективті морфологиялық өзгерістерді анықтау мақсатында жасуша инфильтратына сандық бағалау жүргізілді. Өкпе тінінің гистологиялық кесіндісін нүктелік есептеу әдісімен Г.Г. Автандилов (1972) торының көмегімен нүктелік санау әдісі арқылы өкпенің биоптатының гистологиялық кесіндісіндегі жасушалық инфильтраттың санын саналды.



a b c

Сурет 2. a - Саркоидоздағы эпителиоидты гранулема, гранулеманың ортасында некроздық аймақ жоқ; b - Саркоидоздағы алып жасушалы гранулема. Пирогов-Лангханс типті көп ядролы алып жасушалар; c - Плевраның айқын фиброзы және көп ядролы алып жасушалармен түзілген гранулема. Бояуы: гематоксилин және эозин. Үлк.Х 200;

/ Figure 2. epithelioid granuloma in a-sarcoidosis, there is no necrotic area in the center of the granuloma; b is a giant cell granuloma in sarcoidosis. Pirogov-Langhans-type multi-core giant cells; C is a pronounced fibrosis of the pleura and a granuloma formed by multi-core giant cells. Coloring: hematoxylin and eosin. Magnification.x 200/;



a b c

Сурет 3. a - Гранулеманың ортасында үлкен казеозды некроз, Пирогов-Лангханс типті көп ядролы бірен-саран алып жасушалар, олардың ядролары «моншақ» тәрізді шеткері орналасқан; b - Туберкулез кезіндегі «солғын» гранулема; c - Туберкулез гранулемасының фиброзы. Бірен-саран Пирогов-Лангханстың көп ядролы алып жасушалары көрінеді. Бояуы: гематоксилин және эозин. Үлк. a x 400, b x 100, c x 200;

/ Figure 3. A - large caseous necrosis in the center of the granuloma, multi-core sparse giant cells of the Pirogov - Langhans type, whose nuclei are located on the periphery like "beads"; b - "faded" granuloma in Tuberculosis; c-tuberculosis granuloma fibrosis. A few of the Pirogov-Langhans multi-core giant cells are visible. Coloring: hematoxylin and eosin. Magnification. a x 400, b x 100, C x 200/;

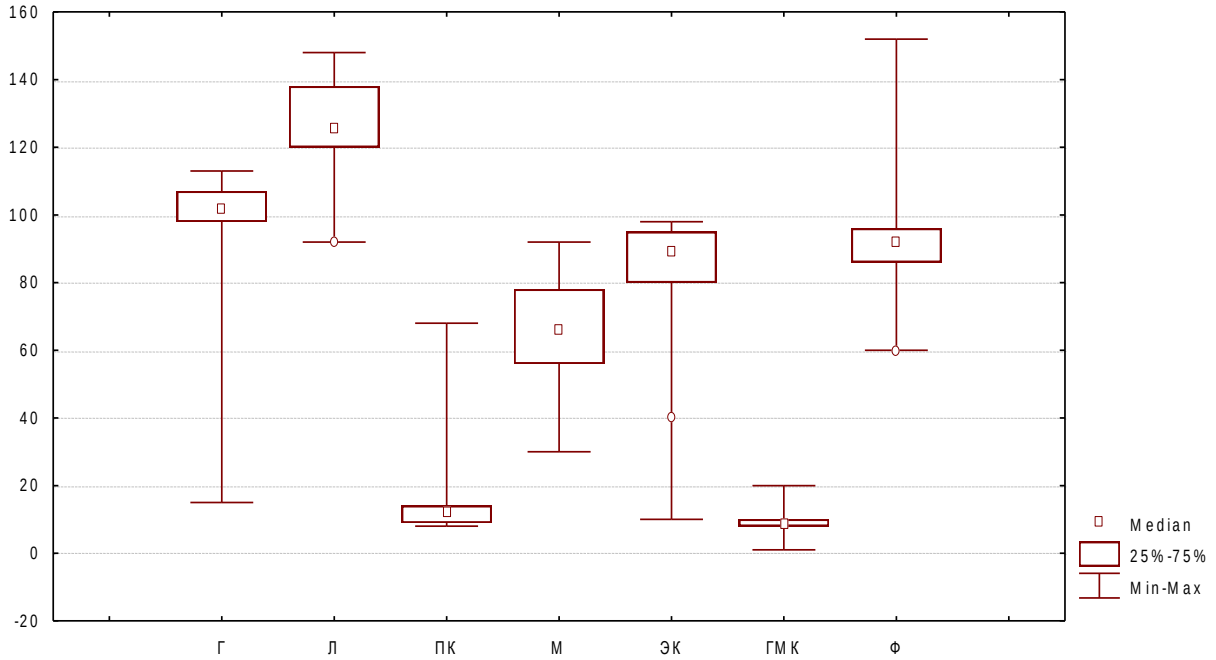
Кесте 2.

Гранулеманың жасуша құрамының көрсеткіштері, өкпе саркоидозындағы және өкпенің шашыранды туберкулезіндегі стромальды компоненттер және ангиогенез / Table 2. Indicators of granuloma cell composition, stromal components in pulmonary sarcoidosis and sputum tuberculosis of the lungs and angiogenesis/.

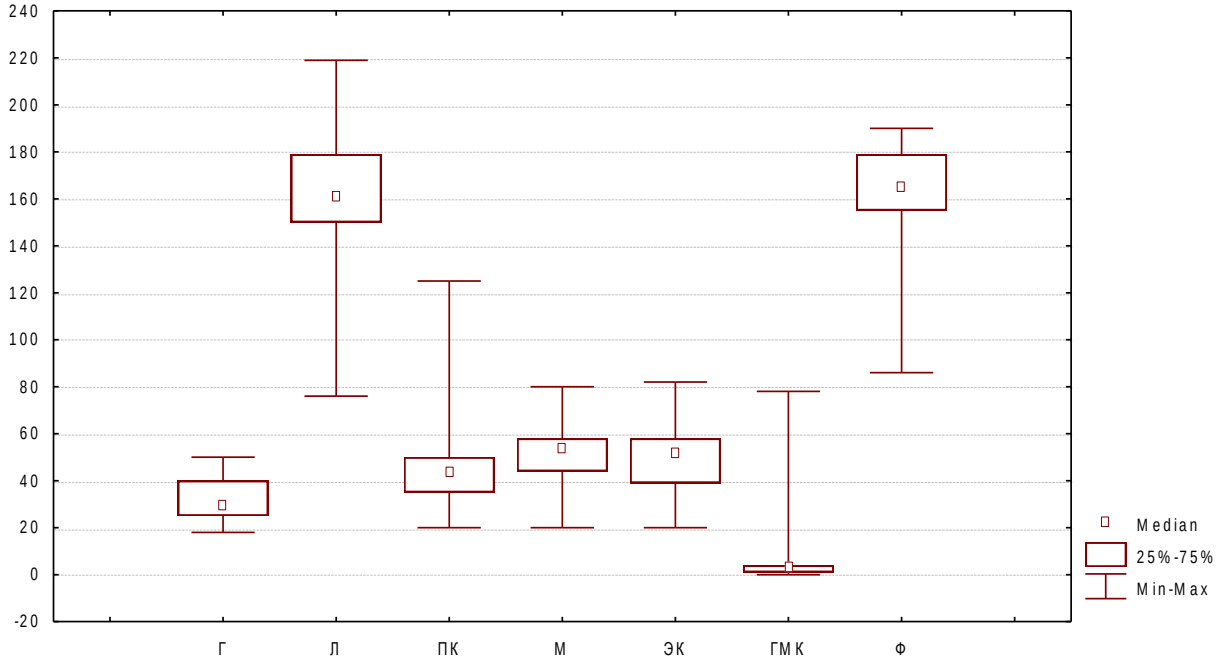
Гранулеманың жасушалық құрылысы	Өкпе саркоидозы	Өкпенің диссеминирленген туберкулезі
	Медиана (квартильдер)	
Гранулоциттер	30 (26,5;40)	102 (98;106,5)
Лимфоциттер	161 (154;174,5)	126 (120,5;138)
Плазмалық жасушалар	44 (37;50)	12 (9,5;13,5)
Макрофагтар	54 (44,5;58)	66 (57;76,5)
Эпителиоидты жасушалар	52 (40,5; 58)	89 (82;95)
Көп ядролы алып жасушалар	3 (1;3,5)	9 (8;10)
Строманың құрылымдық жасушалары (фибробласттар, фиброциттер)	165 (155;178,5)	92 (86;96)
Ангиогенез	21 (17;23)	7 (5,5;8)

Берілген кесте бойынша, өкпе тініндегі қабыну үрдісінің басымдылығын нұсқайтын, туберкулездің негізі компоненттері болып гранулоциттер, эпителиоидты жасушалар және көп ядролы алып жасушалар екенін көре аламыз. Саркоидоз кезінде иммундық жүйенің зақымдалуын дәлелдейтін плазмалық жасушалар мен лимфоциттердің саны артады, ал гранулоциттер мен эпителиодты жасушалардың саны төмендейді. Сонымен қатар, строманың құрылымдық элементтері (фибробласттар, фиброциттер) және тамырлар саны жоғарлайды.

Алынған нәтижелердің талдауы, өкпе саркаидозы бар науқастарда, ауыр регенераторлы өзгерістердің дамуы мен ара ұяшығы тәрізді өкпенің түзілуін түсіндіретін, строманың құрылымдық жасушаларының көбеюі мүмкін екендігін дәлелдейді.Өкпе тінінің ремодельденуі ары қарай өкпенің өзгерістері мен интерстициальды деструкциясына алып келетін,активті ангиогенезбен жүреді.



Сурет 4. Өкпенің диссеминирленген туберкулезіндегі гранулеманың жасушалық құрылымының диаграммасы.
***Г – гранулоциттер, Л – лимфоциттер, ПК – плазмалық жасушалар, М – макрофагтар,**
ЭК – эпителиоидты жасушалар, ГМК - көп ядролы алып жасушалар, Ф – фибробласттар.
*/ Figure 4. Diagram of the cellular structure of granuloma in disseminated pulmonary tuberculosis. *G-granulocytes, L-lymphocytes, PC-plasma cells, m-macrophages, EC-epithelioid cells, GMK-multi-core giant cells, F-fibroblasts).*



Сурет 5. Өкпе саркоидозындағы гранулеманың жасушалық құрылымының диаграммасы.
Г – гранулоциттер, Л – лимфоциттер, ПК – плазмалық жасушалар, М – макрофагтар,
ЭК – эпителиоидты жасушалар, ГМК - көп ядролы алып жасушалар, Ф – фибробласттар.
/ Figure 5. diagram of the cellular structure of granuloma in pulmonary sarcoidosis. G-granulocytes, L-lymphocytes, PC-plasma cells, m-macrophages, EC-epithelioid cells, GMK-multi-core giant cells, F-fibroblasts /.

Кесте 3.

*** Статистикалық маңызды айырмашылықтар, p<0,05 /** Table 3. * Statistically significant differences, p<0,05.

Гранулеманың жасушалық құрамы	Өкпенің диссеминирленген туберкулезі	Өкпе саркоидозы	p
	Медиана (квартильдер)		
Гранулоциттер	102 (98;106,5)	30 (26,5;40)	p=0,011*
Лимфоциттер	126 (120,5;138)	161 (154;174,5)	p=0,057
Плазмалық жасушалар	12 (9,5;13,5)	44 (37;50)	p=0,003*
Макрофагтар	66 (57;76,5)	54 (44,5;58)	p=0,171
Эпителиоидты жасушалар	89 (82;95)	52 (40,5; 58)	p=0,012*
Көп ядролы алып жасушалар	9 (8;10)	3 (1;3,5)	p=0,000*
Строманың құрылымдық жасушалары (фибробласттар, фиброциттер)	92 (86;96)	165 (155;178,5)	p=0,016*
Ангиогенез	7 (5,5;8)	21 (17;23)	p=0,00*

χ2 критерийін қолданғанда гранулеманың жасушалық құрамының статистикалық маңызды айырмашылықтары анықталды (3-ші кесте). Ангиогенез деңгейінде, көп ядролы алып жасушаларда және де плазмалық жасушаларда елеулі айырмашылықтар байқалды. Қабыну жауабының айқындылығына байланысты тамырлардың тығыздығы айтарлықтай өзгерген. Жалпы алғанда, өкпе саркоидозы кезінде гранулемаларға жақын аймақтарда тамыр қабырғасының тығыздығының айтарылықтай ұлғаюы анықталды.

Талқылау

Жоғарыда айтылғандарды қорытындылай келе, өкпе саркоидозы кезіндегі гранулематозды қабынудың морфологиялық құрамының ерекшеліктерін айтуға болады: фибробластар пролиферациясының әсерінен деструктивті және фиброздық өзгерістердің айқын көрінуі, көп ядролы алып жасушалардың, плазмалық жасушалардың және гранулоциттердің санының төмендеуі кезіндегі айқын көрінген ангиогенез. Өкпе тінінің саркоидоз кезіндегі морфологиялық өзгеріс ерекшеліктеріне гранулемалардың қалыптасуы, лимфоцитарлы альвеолиттің дамуы склероздық өзгерістер және ангиогенез жатады [13,15].

Өкпенің шашыранды туберкулезінде гранулемаларда статистикалық маңызды эпителоидтық жасушалардың айтарлықтай жоғарылауы байқалды. Өте жиі эпителоидты жасушалардың гранулемасының конгломераттары тым ірі болып, биоптат беткейінің кесіндісінде және боялған кесінділерде тіптен қаруланбаған көзбен де анықталған. Эпителоидты жасушалардың бір бөлігі сопақша немесе ұршық тәрізді пішінді иеленіп, олардың ядролары ірі сопақшалы болып, цитоплазманың 3/2 бөлігін алып орналасады. Басқа эпителоидты жасушалар дұрыс емес полиганальды пішінді, дөңгелек немесе бүйрек тәрізді ядролармен және вакуольденген цитоплазмасымен, өздерінің цитологиялық ерекшеліктерімен макрофактарды еске түсіреді [21,26].

Сондай-ақ, көп ядролы алып жасушалардың статистикалық маңызды сандық ұлғаюы байқалады. Алып жасушалар полиморфизммен ерекшеленді. Олардың Лангханс жасушаларындағы тәрізді көп бөлігі жасушалардың перифериясы мен цитоплазматикалық мембранасының астында орналасқан немесе бөгде жасушалардағыдай орталығында орналасқан өлшемі және саны әр түрлі ядролары болады. Кейбір гранулемалар бүтін көп ядролы алып жасушалардан тұрады, олардың арасынан эпителоидты жасушалар бірлі-жарым көрінеді.

Өкпе туберкулезі кезінде эпителоидты жасушалы гранулемалардан басқа некроз ошақтары анықталды. Олар үлкенірек немесе кішірек ауқымды болып және ірімшік немесе «фибриноидты» некроз ошақтары секілді болған, яғни, арасында ядролық детрит қалдықтары орналасқан (бөлек хроматинді кесек және дән), экстрацеллюлярлы коагуляционды некроз секілді эозинофильді нәзік дән, гомогенді немесе талшықты массалар түрінде [10,23,29].

Кейбір жағдайларда өкпеде эпителоидты жасушалы гранулемалар анықталмай, олардың орнына фиброзды тінді өспелер байқалады, бұл саркоидоз бен туберкулездің кеш көріністеріне тән. Мұндай жағдайларда біздің материалды дифференциалды диагностикалау қиындық туғызбайды, себебі, туберкулезбен ауыратын науқастарда, эпителоидты-жасушалы гранулемалармен қоршалған, дөрекі фиброз бен гиалиноз ошақтары анықталады, бұл үдемелі туберкулезге тән. Өкпе интерстициясында, периваскульярлы және перибронхиальды тінде, сондай-ақ үлесшеаралық дәнекер тіндер бөлімдерінде параспецификалық өзгерістер лимфоидты және макрофагальды жинақталулар түрінде көрінеді [3,14,18].

Осылайша, этиологиясы туберкулез болып табылатын созылмалы гранулематозды қабыну кезінде гранулеманың құрылымдық ұйымдастырылуы гранулоциттер және эпителиоидты жасушалар басым болатын айқын жасушалық инфильтрациямен сипатталады, ал саркоидоз кезінде – лимфоциттер мен плазмалық жасушалардың басым болуы, айқын фиброз және строманың ангиогенезі байқалады [12,23].

Өкпенің шашыранды зақымдалуын диагностикалау тыныс алу мүшелерінің дифференциалды диагностикасының ең қиын мәселелерінің бірі болып саналады. Өкпе туберкулезін және тыныс алу мүшелерінің саркоидозын диагностикалау ерекше киындықты туғызады, ол патогномоникалық клинико-рентгенологиялық критерийлердің болмауымен байланысты. Көптеген авторлардың мәліметтері бойынша, дифференциалды диагностиканың қиындығы көптеген диагностикалық қателіктерге (40-60%-ға дейін)

және дұрыс диагноз қоюдың ұзақтығының бірнеше айлар, тіпті жылдарға дейін созылуына алып келеді [1,27].

Бактерияның бөлінуі болмаған жағдайда, қазіргі таңда дифференциалды диагностиканың алтын стандарты болып диагноздың морфологиялық верификациясы саналады.

Спецификалық туберкулездік үрдістің ерте кезеңінде сияқты, тыныс алу мүшелерінің саркоидозының ерте кезеңінде айқын клиникалық көріністердің болмайтындығы көрінді. Осы зерттеудің мәліметтері бойынша, науқастарды дәрігерге қаралуға итермелеген клиникалық симптомдар тек жағдайлардың үштен бірінде кездеседі [6,9]. Олардың ішінде науқастарды жөтел, ентігу сияқты респираторлы симптомдар жиі мазалады, ал қызба мен тершеңдік сирегірек кездесті. Тыныс алу мүшелерінің саркоидозымен ауыратын науқастарда тек ентігу ғана жиі кездесті. Клиникалық симптоматиканың диагностикалық маңызының сандық көрсеткіштері төмен нәтижелер көрсетті.

Кеуде қуысы мүшелерін сәулелік әдіспен зерттеу саркоидоздың және тыныс алу мүшелерінің туберкулезінің диагностикасы үшін басты орынды алады. Саркоидоздың жиі кездесетін рентгенологиялық көріністеріне кеуде қуысының лимфаденопатиясы, көлемі әртүрлі, милиарлыдан 0,7 см дейін және одан да үлкен, жайылмалы интерстициальды және ошақты өзгерістер жатады. Дегенмен, бұл рентгенологиялық көріністер саркоидоз үшін патогномикалық болып саналмайды, олар туберкулез кезінде де кездесуі мүмкін. Онымен қоса, саркоидоз кезінде локальды қараюлар кездесуі мүмкін, бірақ ондай өзгерістер атипиялық болып саналады. Фиброзды және буллезды-дистрофиялық өзгерістер саркоидоздың кеш көріністері болып саналады және олардың спецификалығы жоғары емес [8,20,24].

Қорытынды. Саркоидозы бар топтарда рентгенологиялық мәліметтерге талдау жасау барысында екі жақты және көптеген ошақты 69,6% лимфаденопатиямен қосарланатын өзгерістер жиі кездесті, ол рентгенологиялық әдісті тыныс алу мүшелерінің саркоидозының шынайы диагностикасы үшін қолдануды шектейді.

Диагноздың морфологиялық верификациясы, бұрын айтылғандай, өкпе тінінің шашыранды зақымдалуының диагностикасында «алтын стандарт» болып табылады. Гранулемалардың морфологиялық көріністерін және құрамын бағалау қорытынды клиникалық диагноз қоюға және уақытылы спецификалық емді бастауға көмектеседі.

Осылайша, бірінші сатыда жүргізілген зерттеулерден алынған мәліметтер өкпе туберкулезінің және тыныс алу мүшелерінің саркоидозының заманауи дифференциальды диагностикасында қолданылатын стандартты әдістердің төмен диагностикалық тиімділігін дәлелдейді, бұл олардың біріккен диагностикалық кешенде қолданылуын қажет етеді және морфологиялық негізделіп жетілген, жаңа әдістерді ойлап табуға, іздестіруге итермелейді. Көптеген авторлардың ойынша, осы сипаттамаға гранулемалардың морфологиялық құрамын сандық бағалауға негізделген заманауи морфометриялық әдістер сәйкес келеді.

***Авторлардың қосқан үлесі**. Бұл мақаланы жазуға барлық авторлар бірдей қатысты.*

***Мүдделер қақтығысы жарияланған жоқ**. Бұл материал бұрын басқа басылымдарда жариялауға ұсынылмаған және басқа баспагерлердің қарауында емес.*

***Қаржыландыру.** Бұл жұмыс барысында сыртқы ұйымдар мен медицина өкілдерінен қаржыландыру болған жоқ.*

Әдебиеттер:

1. *Ариэль Б.М., Дворковская И.В., Зильбер Э.К., Майская М.Ю., Ковальский Г.Б. [и др.]* О некоторых еще не использованных возможностях дифференциальной диагностики саркоидоза и туберкулеза. Пульмонология. 2016. 26(3). С.309-315. https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-3-309-315

2. *Белокуров М.А., Старшинова А.А., Журавлев В.Ю.* Иммунологические методы в дифференциальной диагностике туберкулеза и саркоидоза органов дыхания. Медицинская иммунология 2015. Т.7(2), С.98-104. https://doi.org/10.22625/2072-6732-2015-7-2-98-104

3. *Двораковская И.В. и др.* Морфологическое исследование в дифференциальной диагностике туберкулеза и саркоидоза. Архивы патологии. 2014. Т. 76, № 1. С. 27–31.

4. *Козырев О.А. [и др.]* Трудности диагностики саркоидоза в терапевтической практике. Вестник СурГУ. Медицина. 2018. № 2 (36). С. 44-46.

5. *Тусупбекова М.М. [и др.]* Морфологическая верификация саркоидоза с другими гранулематозными поражениями легких. Мед. новости. 2016. № 9 (264). С. 60-62.

6. *Цинзерлинг В.А. [и др.]* Прблемы морфологической диагностики туберкулеза. Арх. патологии. 2015. №3. С.3–9. DOI: 10.17116/patol20157733-9

7. *Цинзерлинг А.В. [и др.]* К вопросу об этиологии макрофагальных гранулем в органах дыхания и лимфатических узлах: наблюдения из практики. Журнал инфектологии. 2013. № 3. С. 67-70.

8. *Alijotas-Reig J. [et al.]* Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants-ASIA-related to biomaterials: analysis of 45 cases and comprehensive review of the literature. Immunol Res. 2018. Vol. 66, № 1. P. 120-140. DOI: 10.1007/s12026-017-8980-5

9. *Cinetto F., Agostini C.* Advances in understanding the immunopathology of sarcoidosis and implications on therapy. Expert Rev Clin Immunol. 2016 Sep;12(9):973-88. doi: 10.1080/1744666X.2016.1181541

10. Crouser E.D., et al. Diagnosis and Management of Sarcoidosis. Am J Respir Crit Care Med. 2020 Apr 15;201(8):e26-e51. doi: 10.1164/rccm.202002-0251ST.

11. *Jara L.J. [et al.]* Severe manifestations of autoimmune syndrome induced by adjuvants (Shoenfeld's syndrome). Immunol Res. 017. Vol. 65, № 1. P. 8-16. DOI: 10.1007/s12026-016-8811-0

12. *Judson M.A.* Advances in the diagnosis and treatment of sarcoidosis. F1000Prime Rep. 2014 Oct 1;6:89. doi: 10.12703/P6-89

13. Judson M.A. The diagnosis of sarcoidosis. Clin Chest Med. 2008 Sep. 29(3):415-27, viii. doi: 10.1016/j.ccm.2008.03.009

14. *Melani A.S., Simona A., Armati M, d'Alessandro M, Bargagli E.A* Comprehensive Review of Sarcoidosis Diagnosis and Monitoring for the Pulmonologist. Pulm Ther. 2021 Dec;7(2):309-324. doi: 10.1007/s41030-021-00161-w.

15. *Mitchell D.N., et al.* Sarcoidosis: histopathological definition and clinical diagnosis. J Clin Pathol. 1977 May;30(5):395-408. doi: 10.1136/jcp.30.5.395

16. *Mortaz E. [et al.]* The Roles of T Helper 1, T Helper 17 and Regulatory T Cells in the Pathogenesis of Sarcoidosis. Iran. J. Allergy. Asthma. Immunol. 2016. Vol. 15, № 4. P. 334-339.

17. *Musaelyan A. [et al.]* Vimentin as antigenic target in autoimmunity: a comprehensive review. Autoimmun. Rev. 2018. Vol.17, №9. P.926-934. DOI: 10.1016/j.autrev.2018.04.004

18. *Obi O.N., Saketkoo L.A., Russell A.M., Baughman R.P.* Sarcoidosis: Updates on therapeutic drug trials and novel treatment approaches. Front Med (Lausanne). 2022 Oct 12.9:991783. doi: 10.3389/fmed.2022.991783

19. *Patterson K. [et al.]* The pathogenesis of pulmonary sarcoidosis and implications for treatment. Chest. 2018. Vol.153, №6. P.1432-1442. DOI:10.1016/j.chest.2017.11.030

20. Qiu J, Mitra J, Ghose S, Dumas C, Yang J, Sarachan B, Judson MA. A Multichannel CT and Radiomics-Guided CNN-ViT (RadCT-CNNViT) Ensemble Network for Diagnosis of Pulmonary Sarcoidosis. Diagnostics (Basel). 2024 May 18;14(10):1049. doi: 10.3390/diagnostics14101049

21. *Sakthivel P., Bruder D.* Mechanism of granuloma formation in sarcoidosis. Curr. Opin. Hematol. 2017. Vol.24, № 1. P. 59-65. DOI:10.1097/MOH.0000000000000301

22. *Sene D.* Small fiber neuropathy: diagnosis, causes and treatment. Joint Bone Spine. 2018. Vol. 85, № 5. P. 553-559.

23. *Sève P., et al.* Sarcoidosis: A Clinical Overview from Symptoms to Diagnosis. Cells. 2021 Mar 31;10(4):766. doi: 10.3390/cells10040766.

24. *Sikjær M.G., Hilberg O., Ibsen R., Løkke A.* Sarcoidosis: A nationwide registry-based study of incidence, prevalence and diagnostic work-up. Respir Med. 2021 Oct.187:106548. doi: 10.1016/j.rmed.2021.106548.

25. Sun B. [et al.] SFN-SIQ, SFNSL, and skin biopsy of 55 cases with small fiber involvement. Int J Neurosci. 2018. V.128, №5. P.442-448. DOI:10.1080/00207454.2017.1398152

26. *Tozman E.C.* Sarcoidosis: clinical manifestations, epidemiology, therapy, and pathophysiology. Curr Opin Rheumatol. 1991 Feb;3(1):155-9

27. World Health Organization. Global tuberculosis report 2017. Geneva: World Health Organization. 2017. p.147.

28. World Health Organization. Global tuberculosis report 2018. Geneva: World Health Organization. 2018. p.267. https://iris.who.int/handle/10665/274453..

29. *Yatsynovich Y., Valencia D., Petrov M. et al.* Updates on the Role of Imaging in Cardiac Sarcoidosis. Curr. Treat Options. Cardio- vasc. Med. 2018. Vol. 20, N 9. P. 74. DOI: 10.1007/s11936-018-0670-7

30. *Zissel G., Müller-Quernheim J.* Specific antigen(s) in sarcoidosis: a link to autoimmunity? Eur. Respir. J. 2016. V.47, № 3. P.707709. doi: 10.1183/13993003.01791-2015.

References:

1. Ariel' B.M., Dvorkovskaya I.V., Zil'ber E.K., Maiskaya M.Yu., Koval'skii G.B. [i dr.] O nekotorykh eshche ne ispol'zovannykh vozmozhnostyakh differentsial'noi diagnostiki sarkoidoza i tuberkuleza [On some unused possibilities of differential diagnostics of sarcoidosis and tuberculosis]. *Pul'monologiya* [Pulmonology]. 2016. 26(3). pp.309-315. https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-3-309-315 [in Russian]

2. Belokurov M.A., Starshinova A.A., Zhuravlev V.Yu. Immunologicheskie metody v differentsial'noi diagnostike tuberkuleza i sarkoidoza organov dykhaniya [Immunological methods in differential diagnostics of tuberculosis and sarcoidosis of respiratory organs]. *Meditsinskaya immunologiy* [Medical Immunology]. 2015. V.7(2), pp.98-104. https://doi.org/10.22625/2072-6732-2015-7-2-98-104 [in Russian]

3. Dvorakovskaya I.V. i dr. Morfologicheskoe issledovanie v differentsial'noi diagnostike tuberkuleza i sarkoidoza [Morphological study in differential diagnostics of tuberculosis and sarcoidosis.]. *Arkhivy patologii* [Archives of pathology]. 2014. T. 76, № 1. pp. 27–31. [in Russian]

4. Kozyrev O.A. [i dr.] Trudnosti diagnostiki sarkoidoza v terapevticheskoi praktike [Difficulties in diagnosing sarcoidosis in therapeutic practice]. *Vestnik SurGU. Meditsina* [Bulletin of Surgut State University. Medicine]. 2018. № 2 (36). pp. 44-46. [in Russian]

5. Tussupbekova M.M. [i dr.] Morfologicheskaya verifikatsiya sarkoidoza s drugimi granulematoznymi porazheniyami legkikh [Morphological verification of sarcoidosis with other granulomatous lung lesions]. *Med. Novosti* [Med. news]. 2016. № 9 (264). pp. 60-62. [in Russian]

6. Tsinzerling V. A. [i dr.] Prblemy morfologicheskoi diagnostiki tuberkuleza [Problems of morphological diagnostics of tuberculosis]. *Arkhivy patologii* [Archives of pathology]. 2015. №3. pp.3–9. DOI: 10.17116/patol-2015-77-3-3-9 [in Russian]

7. Tsinzerling A.V. [i dr.] K voprosu ob etiologii makrofagal'nykh granulem v organakh dykhaniya i limfaticheskikh uzlakh: nablyudeniya iz praktiki [On the etiology of macrophage granulomas in the respiratory organs and lymph nodes: observations from practice]. *Zhurnal infektologii* [Journal of Infectology]. 2013. № 3. pp. 67-70. [in Russian]

Байланыс ақпараты:
Стабаева Лейла Медеубаевна – PhD, патология кафедрасы, "Қарағанды медицина университеті" КеАҚ, патологоанатом дәрігері, Қазақстан Республикасы, Қарағанды қ., https://orcid.org/0000-0001-8598-1829
Пошта мекенжайы Қазақстан Республикасы, 100008, Қарағанды қ., Гоголь к-сі, 40.
E-mail: Stabaeva@qmu.kz
Телефон: +7 7013277033

Received: 17 August 2024 / Accepted: 29 October 2024 / Published online: 30 December 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.6.010

UDC 612.751.1:612.015.31-053.85-053.88

BIOMECHANICAL STUDY OF THE STABILITY OF OSTEOSYNTHESIS OF THE FRACTURE OF THE PROXIMAL HUMERUS BY THE DEVELOPED DEVICE IN COMPARISON WITH A STANDARD BONE LOCKING PLATE. COMPUTER MODELING BY THE FINITE ELEMENT METHOD

Arman S. Mussabekov[1], https://orcid.org/0000-0001-8618-0345

Yersin T. Zhunussov[2], https://orcid.org/0000-0002-1182-5257

Marat A. Zhanaspayev[1], https://orcid.org/0000-0002-0610-0112

Aidos S. Tlemisov[3], https://orcid.org/0000-0002-4239-6627

Sabina K. Aubakirova[1], https://orcid.org/0000-0003-1730-4230

Alexander A. Prokazyuk[1], https://orcid.org/0000-0002-6030-4749

[1] NJSC «Semey Medical University», Semey, Republic of Kazakhstan;
[2] International science center of traumatology and orthopaedics, Almaty, Republic of Kazakhstan;
[3] Center for habilitation and rehabilitation for persons with disabilities, Semey, Republic of Kazakhstan.

Abstract

Introduction. Proximal humerus fractures (PHF) are the third most common fractures after fractures of the femoral neck and distal metaepiphysis of the radius. PHF are most often found in the elderly and old people. Despite the availability of a large number of surgical treatment methods, a large number of complications are still observed, such as secondary displacement, screw eruption and aseptic necrosis. In this study computer modeling was carried out to determine the biomechanical characteristics of osteosynthesis of a PHF with a new device, and the immediate results of the operation on a patient are given as a clinical example.

Research objective. Comparative study using the finite element method of computer models of the humerus, which fixed by the developed device and a standard bone plate.

Materials and methods. A new device for proximal humerus fractures fixing has been developed and manufactured. Based on a CT scan of the shoulder joint of a middle-aged man, a 3D model of the humerus was developed. On the humerus models was applied simulation of 500 N compression loads along the axis and axial sharing with 20^0, rotational loads with a force of 200 N. The results of biomechanical experiments obtained during computer modeling, the distribution points of the maximum von Mises stress, and the restoration of shoulder joint function in the early postoperative period were studied.

Results. The results of computer modeling using the finite element method showed that the von Mises stress distribution was smaller in the humerus model fixed by the new device than in the model fixed by the standard plate. In the humerus model with the standard plate, the displacement of bone fragments was greater. The patient who underwent surgery had good recovery of the shoulder joint function, with a Constant Murley (Score) score of 85%.

Conclusion. Osteosynthesis of the proximal humerus fracture by the new device increases fracture stability, prevents secondary displacement of bone fragments and promotes early restoration of movement in the shoulder joint.

Key words. *Proximal humerus fracture, computer modeling by finite elements, newly designed device, osteosynthesis, bone-plate models.*

Резюме

БИОМЕХАНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СТАБИЛЬНОСТИ ОСТЕОСИНТЕЗА ПЕРЕЛОМА ПРОКСИМАЛЬНОГО ОТДЕЛА ПЛЕЧЕВОЙ КОСТИ РАЗРАБОТАННЫМ УСТРОЙСТВОМ В СРАВНЕНИИ СО СТАНДАРТНОЙ НАКОСТНОЙ БЛОКИРУЕМОЙ ПЛАСТИНОЙ. КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ МЕТОДОМ КОНЕЧНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ

Арман С. Мусабеков[1], https://orcid.org/0000-0001-8618-0345

Ерсин Т. Жунусов[2], https://orcid.org/0000-0002-1182-5257

Марат А. Жанаспаев[1], https://orcid.org/0000-0002-0610-0112

Айдос С. Тлемисов[3], https://orcid.org/0000-0002-4239-6627

Сабина К. Аубакирова[1], https://orcid.org/0000-0003-1730-4230
Александр А. Проказюк[1], https://orcid.org/0000-0002-6030-4749
[1] **НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан;**
[2] **Международный научный центр травматологии и ортопедии, г. Алматы, Республика Казахстан;**
[3] **Центр абилитации и реабилитации для лиц с инвалидностью, г. Семей, Республика Казахстан.**

Введение. Переломы проксимального отдела плечевой кости по частоте встречаемости занимают третье место после переломов шейки бедренной кости и дистального метаэпифиза лучевой кости. Чаще всего встречается у пожилых и людей старческого возраста. Несмотря на наличие большого количества методов хирургического лечения, до сих пор наблюдается большое количество осложнений, таких как вторичное смещение, прорезывание винтов и асептический некроз. В исследований было проведено компьютерное моделирование для определения биомеханических характеристик остеосинтеза перелома проксимального отдела плечевой кости новым устройством, а так же в качестве клинического примера приведены ближайщие результаты операции на пациенте.

Цель исследования. Сравнительное исследование методом конечных элементов компьютерных моделей плечевой кости фиксированных разработанным устройством и стандартной накостной пластиной.

Материалы и методы. Разработано и изготовлено устройство нового образца для фиксации переломов проксимального отдела плечевой кости. На основе компьютерной томограммы плечевого сустава мужчины средних лет была разработана 3D – модель плечевой кости. На модели плечевой кости были симулированы нагрузки в 500 Н на сжатие по оси и с наклоном 20^0, вращательные нагрузки с силой в 200 Н. Были изучены результаты биомеханических экспериментов, полученных при компьютерном моделировании, точки распространения максимального напряжения фон Мизеса, а так же восстановление функции плечевого сустава в раннем послеоперационном периоде.

Результаты. Результаты компьютерного моделирования методом конечных элементов показали, что распределение напряжения фон Мизеса было меньше в модели плечевой кости, фиксированной новым устройством, чем в модели, фиксированной стандартной пластиной. В модели плечевой кости со стандартной пластиной смещения костных отломков было больше. У прооперированного больного функция плечевого сустава восстановилась хорошо, по шкале Constant Murley (Score) вышло 85%.

Выводы. Остеосинтез перелома проксимальной части плечевой кости новым устройством повышает стабильность перелома, предотвращает вторичное смещение костных отломков и способствует раннему восстановлению движений в плечевом суставе.

Ключевые слова. *Перелом проксимального отдела плечевой кости, компьютерное моделирование методом конечных элементов, устройство нового образца, остеосинтез, модели кость-пластина.*

Түйіндеме

ИЫҚ СҮЙЕГІНІҢ ПРОКСИМАЛЬДЫ БӨЛІГІНІҢ СЫНЫҒЫН ӘЗІРЛЕНГЕН ҚҰРЫЛҒЫМЕН ЖӘНЕ СТАНДАРТТЫ СҮЙЕКҮСТІЛІК ҚҰЛЫПТАУШЫ ПЛАСТИНАМЕН ОСТЕОСИНТЕЗІНІҢ ТҰРАҚТЫЛЫҒЫН САЛЫСТЫРМАЛЫ ТҮРДЕ БИОМЕХАНИКАЛЫҚ ЗЕРТТЕУІ. СОҢҒЫ ЭЛЕМЕНТТЕР ӘДІСІМЕН КОМПЬЮТЕРЛІК МОДЕЛЬДЕУ.

Арман С. Мусабеков[1], https://orcid.org/0000-0001-8618-0345
Ерсин Т. Жунусов[2], https://orcid.org/0000-0002-1182-5257
Марат А. Жанаспаев[1], https://orcid.org/0000-0002-0610-0112
Айдос С. Тлемисов[3], https://orcid.org/0000-0002-4239-6627
Сабина К. Аубакирова[1], https://orcid.org/0000-0003-1730-4230
Александр А. Проказюк[1], https://orcid.org/0000-0002-6030-4749
[1] **КеАҚ «Семей медицина университеті», Семей қ., Қазақстан Республикасы;**
[2] **Халықаралық Травматология және ортопедия ғылыми орталығы, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;**
[3] **Мүгедектігі бар адамдарға арналған абилитация және оңалту орталығы, Семей қ., Қазақстан Республикасы.**

Өзектілігі. Иық сүйегінің проксимальды бөлігінің сынықтары кездесу жиілігі бойынша сан сүйегінің мойыны мен кәрі жілік сүйегінің дистальды метаэпифизінің сынықтарынан кейінгі үшінші орынды алады. Көбінесе егде жастағы адамдар мен қарттарда кездеседі. Хирургиялық емінің көптеген әдістерінің болуына қарамастан, әлі күнге дейін екіншілік ығысу, винттардың шығып кетуі және асептикалық некроз секілді асқынулары көп кездеседі. Зерттеуде иық сүйегінің проксимальды бөлімінің сынығын жаңа құрылғымен остеосинтезінің биомеханикалық қасиеттерін анықтау үшін компьютерлік модельдеу жасалынып, клиникалық мысал ретінде науқасқа жасалған отанын жақын нәтижелері көрсетілді.

Зерттеудің мақсаты. Ойлап тапқан жаңа құрылғымен және стандартты сүйекүстілік пластинамен бекітілген иық сүйегінің компьютерлік модельдерін соңғы элементтер әдісімен салыстырмалы түрде зерттеу.

Материалдар мен әдістер. Иық сүйегінің проксимальды бөлігінің сынықтарын бекітуге арналған жаңа үлгідегі құрылғы жасап шығарылды. Орта жастағы ер адамнын иық буынының компьютерлік томограммасы негізінде иық сүйегінің 3D – моделі жасалынды. Иық сүйегінің модельдеріне 500 Н күшпен осі бойынша қысу, 20^0 қиғашынан қысу және 200 Н күшпен айналмалы жүктемелер симуляцияланды. Компьютерлік модельдеу кезінде алынған биомеханикалық эксперименттердің нәтижелері, фон Мизестің максималды кернеуінің таралу нүктелері, отадан кейінгі ерте кезеңдегі иық буынынын қызметінің қалпына келуі зерттелді.

Нәтижелер. Соңғы элементтер әдісімен компьютерлік модельдеудің нәтижелері фон Мизес кернеуінің таралуы жаңа құрылғымен бекітілген иық сүйегінін моделінде, стандартты пластинамен бекітілген модельге қарағанда аздау болғанын көрсетті. Сынық бөліктерінін ығысуы стандартты пластинамен бекітілген иық сүйегінің моделінде көбірек болды. Ота жасалған науқаста иық буынының қызметі жақсы қалпына келді, Constant Murley (Score) шкаласы бойынша 85%-ды құрады.

Тұжырым. Иық сүйегінің проксимальды бөлігінің сынығын жаңа құрылғымен остеосинтезі сынық орнынын тұрақтылығын арттырады, сынық бөліктерінің екіншілік ығысуынын алдын алып, иық буынындағы қимыл-қозғалыстың ерте қалпына келуіне септігін тигізеді.

Түйінді сөздер: *иық сүйегінің проксимальды бөлігінің сынығы, соңғы элементтер әдісімен компьютерлік модельдеу, жаңа үлгідегі құрылғы, остеосинтез, сүйек-пластина модельдері.*

For citation / Для цитирования/ Дәйек сөз үшін:

Mussabekov A.S., Zhunussov Ye.T., Zhanaspayev M.A., Tlemisov A.S., Aubakirova S.K., Prokazyuk A.A. Biomechanical study of the stability of osteosynthesis of the fracture of the proximal humerus by the developed device in comparison with a standard bone locking plate. Computer modeling by the finite element method // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2024. Vol.26 (6), pp. 81-87. *doi 10.34689/SH.2024.26.6.010*

Мусабеков А.С., Жунусов Е.Т., Жанаспаев М.А., Тлемисов А.С., Аубакирова С.К., Проказюк А.А. Биомеханическое исследование стабильности остеосинтеза перелома проксимального отдела плечевой кости разработанным устройством в сравнении со стандартной накостной блокируемой пластиной. Компьютерное моделирование методом конечных элементов // Наука и Здравоохранение. 2024. Т.26 (6). С. 81-87. *doi 10.34689/SH.2024.26.6.010*

Мусабеков А.С., Жунусов Е.Т., Жанаспаев М.А., Тлемисов А.С., Аубакирова С.К., Проказюк А.А. Иық сүйегінің проксимальды бөлігінің сынығын әзірленген құрылғымен және стандартты сүйекүстілік құлыптаушы пластинамен остеосинтезінің тұрақтылығын салыстырмалы түрде биомеханикалық зерттеуі. Соңғы элементтер әдісімен компьютерлік модельдеу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2024. Т.26 (6). Б. 81-87. *doi 10.34689/SH.2024.26.6.010*

Introduction

Fractures of the proximal humerus account for 5–10% of all musculoskeletal fractures and 26% of humeral fractures [1,2]. In the elderly, especially in people with osteoporosis, fractures of the proximal humerus are the third most common after common distal radius fractures and femoral neck fractures [3]. 80% of the above fractures are stable and can be treated conservatively, while the remaining 20% are multifragmented, displaced fractures, which require surgical treatment [4,5].

Various methods and implants are used for surgical fixation of fractures of the proximal humerus. To date, the “gold standard” of surgical fixation has not been established, the complications of the currently known methods are high, and there is a heated debate among orthopedic scientists about which type of surgery is best [6,7,8]. The anatomical features of the shoulder joint and the complexity of proximal humeral fractures make it difficult to perform stable functional osteosynthesis [9]. The most commonly used surgical treatments today are: intraosseous locking osteosynthesis, supraosseous osteosynthesis, combined osteosynthesis, and partial and complete shoulder joint arthroplasty [10]. Despite the existence of several types of osteosynthesis, none of them can be used equally for all types of fractures [11]. Among the above surgical methods, open reduction and plate fixation for complex multifragmentary fractures of the proximal humerus and shoulder joint arthroplasty in elderly patients are often used [12].

After the invention of plates with screw holes, the number of surgical treatments for proximal humeral fractures has increased significantly [13]. The locking technology provides a stronger fixation of the screws in the bone tissue, thereby preventing secondary displacement and allowing for an earlier start of movements in the shoulder joint [14,15]. Despite the above-mentioned achievements, the frequency of complications after fixation with a locking plate is still high, reaching from 18% to 37% in international scientific data [16]. In this regard, further improvement of the supraosseous locking method and the invention of new types of implants are an urgent issue. Currently, orthopedic scientists from different countries of the world are engaged in the development of this method, the following inventions have been proposed: the use of carbon fiber reinforced polyester ketone instead of titanium, screw fixation with bone cement, new sutures of the rotator cuff, etc. [17,18,19].

Despite the above-mentioned innovations and treatment results, this method still requires improvement and new innovative developments. With this in mind, we developed a new design of locking plate to achieve stable osteosynthesis of proximal humeral fractures. The results of computer simulations and a clinical example using the new device are presented in this article.

Materials and methods.

A new device for fixing fractures of the proximal humerus has been developed at the Department of Traumatology and Pediatric Surgery of the Semey Medical University. This device is an orthopedic implant, a new design of a locking plate. The plate is characterized by holes in the upper part for locking screws with a diameter of 3.5 mm and 8 holes in two rows for small fixing screws with a diameter of 2.0 mm. An arcuate, curved, narrow plate-like element with screw holes is attached to these holes, through which screws are inserted into the humeral head in a different direction (Figure 1). The device was manufactured from VT6 (Grade 5) titanium at the Smart Engineering Competence Center of the D. Serikbayev East Kazakhstan Technical University.

Computer modeling.

A computer modeling using the finite element method was performed to determine the stability of osteosynthesis of a proximal humerus fracture with a new device. First, a three-dimensional geometry of the proximal humerus was created based on a computed tomography of the shoulder joint of a 56-year-old healthy man. The new plate and the ChM plate, which are commonly used in the department, were scanned using a ZG RigelScan Plus (ZG Technology Co., Ltd., Wuhan, China) 3D scanner and three-dimensional models were created. A 10 mm image was made on the humerus model, and the surgical neck fracture was formed and fixed with a plate (Figure 2).

Finite element analysis of bone-plate structures was performed using the commercial software ANSYS 2023 R1 (ANSYS, Inc., Canonsburg, Pennsylvania, USA). Materialize mimics 21.0 software was used to characterize the mechanical properties of the cortical and soft layers of the humerus. The humerus model was given elastic and isotropic mechanical properties, the elastic modulus of the implants was set to 111.2 GPa, and the Poisson's ratio was set to 0.3 for all materials. The coefficient of surface friction between the various components of the models was taken to be 0.42. Three different loads were simulated on the humeral head. The first load was applied vertically to the humeral head, and the second was applied at an angle of 200, both with a force of 500 N (Newton). The first simulated the load on the humerus when a person is standing upright, and the last simulated the load when a person is standing up from a chair with their hands or using crutches. The third load was rotational, with a force of 200 N (Figure 3).

Figure 1. Picture of a new device for fixation of proximal humerus fractures.

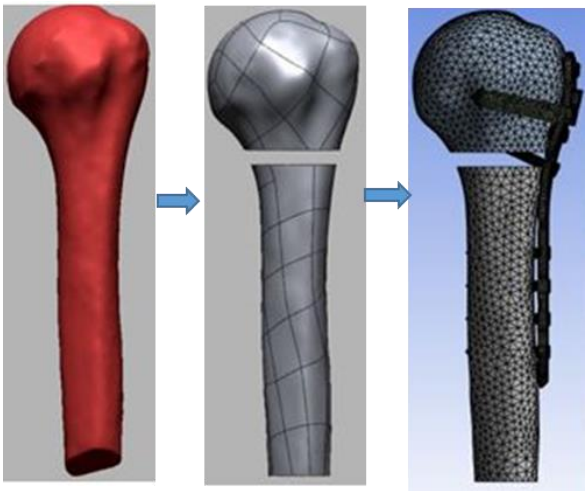


Figure 2. Creation of a 3D model of the humerus fixed with a new device.

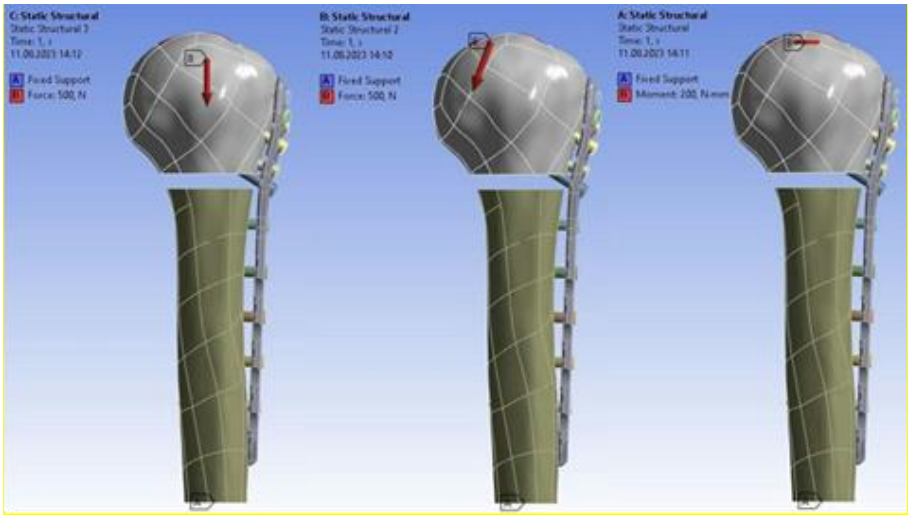


Figure 3. Computer – simulated loads on the plate-bone models.
A: Axial compression force; B: Axial force on 20⁰ inclinations; C: Torsion with a rotational force.

Clinical example. Patient I., 44 years old, was urgently admitted to the Polytrauma Center of the "Emergency Medical Care Hospital" of the Semey city of the Military Hospital of the Armed Forces of the Kyrgyz Republic. Diagnosis: closed displaced fracture of the anatomical neck of the left humerus. After the patient's soft tissue swelling subsided, osteosynthesis of the humerus was performed 1 week later with a new device.

Stages of the operation: Endotracheal anesthesia was administered. After the surgical field was treated with an antiseptic, a 12.0 cm long skin and subcutaneous fat layer were cut in the shoulder joint area. The fracture area was opened with a delto-pectoral approach, reduction was performed, and the fracture fragments were temporarily fixed with spokes. A plate was installed on the lateral surface of the humerus and the bone was drilled through the holes in the plate with a drill. Locking screws were inserted through the holes and the fracture fragments were fixed. Then, through a small hole in the upper part of the plate, an arcuate, curved, narrow plate-like element with screw holes was fixed. Through the holes of this plate, screws were inserted into the head of the humerus in an anterior-posterior direction, and the fracture fragments were additionally fixed. X-ray control was performed. The wound was treated with antiseptic, sutured with a layer, and a drainage tube was left. 3 days after the operation, passive movements of the shoulder joint were started using the "arthromot" device. The operated arm was hung around the neck with a soft towel, and active movements were allowed after 3 weeks (Figure 4).

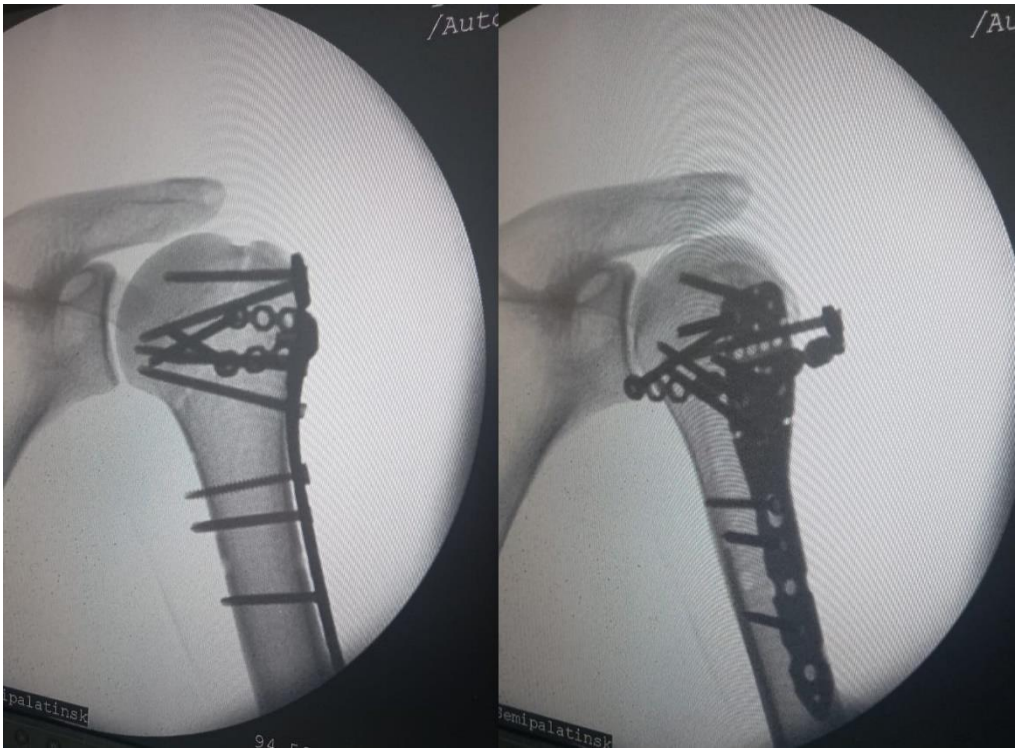


Figure 4. X-ray of the patient's shoulder joint after osteosynthesis with a new device.

Results

A finite element computer simulation was performed to compare the biomechanical properties of the ChM plate and the newly developed device for fixation of the upper humerus fracture. Six simulations were performed using ANSYS 2023 R1 (ANSYS, Inc., Canonsburg, Pennsylvania, USA) software, yielding 18 values. The following results were obtained from the computer simulation:

The maximum von Mises stress on the plate surface during compression with a force of 500 N along the axis of the humerus was 1260.6 MPa for the ChM plate and 1018.6 MPa for the newly developed plate. The maximum shear stress at the location of the locking screw attachment to the cortical bone was 41.416 MPa for the newly developed plate and 29.911 MPa for the ChM plate. The maximum von Mises stress in the locking screws was 1188.2 MPa for the new plate and 1323.6 MPa for the ChM plate.

When a compressive force was applied at an angle of 200 to the bevel, the following results were obtained: the maximum von Mises stress on the plate surface was 1586 MPa for the new plate and 1973.2 MPa for the ChM plate. The maximum shear stress at the location of the locking screw attachment to the cortical bone was 108.47 MPa for the new plate and 44.49 MPa for the ChM plate. The maximum von Mises stress determined from the locking screws was 2166.9 MPa for the new plate and 2560.1 MPa for the ChM plate.

When simulating a rotational load of 200 N on the humeral head, the maximum von Mises stress was 20.931 MPa for the new plate and 14.757 MPa for the ChM plate. The maximum shear stress at the attachment of the plate screws to the bone was 1.4372 MPa (new plate) and 0.63956 MPa (ChM plate), respectively. The maximum von Mises stress at the locking screws was 24.713 MPa for the new plate and 29.669 MPa for the ChM plate.

When axially loaded on the humerus, the displacement of the bone fragments at the fracture site was greater in the model fixed with the ChM plate. When subjected to rotational loading, the secondary displacement was less in our model of the humerus fixed with the plate. The

maximum von Mises stress was located around the hole through which the calcar screw passed through the plate during the loads applied with a compressive force of 200 along the axis of the bone and obliquely (Table 1).

Table 1.

Comparative results of calculations of the stress-strain state of the bone-fixator systems.

No.	Indicators	New device			Bone locking plate		
		Rotational load, 200 N*mm	Axial load from 20 degree inclination, 500 N	Axial load 500 N	Rotational load, 200 N*mm	Axial load from 20 degree inclination, 500 N	Axial load 500 N
1	Maximum equivalent stress according to Mises, MPa	20.931	1586	1018.6	14,757	1973,2	1260,6
2	Maximum displacement, mm	0,1463	6,2965	3,0361	0,1066	9,8439	5,0497
3	Minimum safety factor, MPa	5103,5	68,8	107,2	7535,4	56,4	88,2

The patient was examined 1.5 months after surgery with a newly manufactured plate for the anatomical neck of the humerus. The function of the shoulder joint was assessed using the Constant Murley (Score) scale, the result was 85%.

Discussion.

To determine the strength of osteosynthesis of the proximal humerus fracture with the ChM plate and the newly manufactured plate, a computer simulation was performed using the finite element method to compare the biomechanical properties. The peculiarity of our plate is that it fixes the proximal humerus not only in the lateral direction, but also in the anterior and posterior directions, thereby increasing the stability of the fracture site. As shown in the results, the maximum von Mises stress in the ChM plate under pressure applied along the axis of the humerus was 1260.6 MPa, and in the newly manufactured plate was 1018.6 MPa. Under the influence of the compressive force at an angle of 200 from the oblique, the maximum von Mises stress in our plate was 1586 MPa, which is much lower than that of the Chm plate. All maximum stresses occurred in the vicinity of the hole for the "calcar" screw and in the “calcar” screws themselves. These are the most likely places of failure after internal fixation and withstand the highest loads.

Overall, the developed plate showed better stress distribution in the applied loads than the ChM plate. In our opinion, this is explained by the fact that the locking screws are inserted into the humeral head in different directions, which leads to a more even distribution of stress in the locking screws and reduces the load on the “calcar” screws. The calcar screws provide an important medial support in the proximal part of the humerus. The reduction in the load on this structure indicates that the medial support function is partially replaced by screws inserted into the humeral head from the anterior and posterior directions.

Another feature of our plate is that the angle of flexion of the proximal part is greater than that of standard plates, corresponding to the angle of lateral flexion of the proximal humerus and better fitting to the bone surface. Based on the above data, it can be concluded that the newly developed plate provides increased medial support, thereby reducing the risk of secondary varus displacement of the fracture fragments and allowing for an earlier start of shoulder joint rehabilitation. An example of this is the satisfactory recovery of shoulder joint mobility in the patient after surgery.

Our study has the following limitations. First, 3D data from only one patient were used to create the computer model, and the results obtained cannot be generalized to the general population. However, we collected data from a human humerus and used the finite element method, thus observing the real effects that can be applied in a clinical setting. Second, only three types of loads were applied to the humerus, and further studies that include different biomechanical conditions are needed in the future. Third, the finite element models were developed based only on bones and joints, and the effects of muscles and ligaments were not taken into account. However, other studies similar to ours have not taken their effects into account and have not been shown to have a significant impact on the modeling results. Fourth, the forces of the loads used in the modeling were very high, considering the values often used in previous studies [20,21]. For example, a force of 500 N can be applied to the humerus only when a person weighing more than 100 kg is supporting himself with his hands from a chair. This is a very rare situation in everyday life, given the average weight and body composition of people in the Republic of Kazakhstan. These issues can be resolved by calibrating the experimental conditions based on weight data according to age group. Fifth, so far, only one patient has been monitored for postoperative clinical outcomes, and long-term results have not yet been obtained. This issue can be resolved by increasing the number of patients and extending the follow-up period. In this article, we have discussed the biomechanical properties determined mainly using the finite element method. Despite the above-mentioned shortcomings, the results of the study proved that osteosynthesis with the developed plate is robust and functionally stable.

Conclusion.

The results of the study, conducted using computer modeling, showed that osteosynthesis of the proximal humerus fracture with a new plate achieved good biomechanical performance and stability under axial compression, axial shear, and rotational loads. Thus, the results of the study showed that fixation of the fracture site with a new plate is very stable, which helps to reduce the incidence of curved fusion and secondary displacement of bone fragments.

Conflict of interest.

The authors declare no conflict of interest.

Contributions of the authors.

Mussabekov A.S. – writing the basis of the article, conducting computer modeling, discussing the results.

Zhunussov Ye.T., Zhanaspayev M.A. – the main idea and supervision, writing the final version of the article.

Tlemisov A.S., Prokazyuk A.A., Aubakirova S.K. – analysis of the results obtained, collecting information, examining the patient, assisting in writing the article.

Funding. *This research was carried out within the framework of the following grant funding project of the Science Committee of*

the Ministry of Science and Higher Education of the Republic of Kazakhstan: ZRN AP13067824 "Development and optimization of methods for diagnosing and surgical rehabilitation of injuries using artificial intelligence and robotics".

References:

1. *Deepak C.D., Ravoof A., Baruah M.J.* Functional outcome of displaced proximal humerus fractures managed by proximal humerus interlocking system plate. Int J Res Orthop. 2017. 3(3):583.

2. *Passaretti D., Candela V., Sessa P., Gumina S.* Epidemiology of proximal humeral fractures: a detailed survey of 711 patients in a metropolitan area. J Shoulder Elb Surg. 2017. 26(12):2117–24.

3. *Clinton J., Franta A., Polissar N.L. et al.* Proximal humeral fracture as a risk factor for subsequent hip fractures. J Bone Jt Surg - Ser A. 2009. 91(3):503–11.

4. *Beeres F.J., Hallensleben N.D., Rhemrev S.J. et al.* Plate fixation of the proximal humerus: an international multicentre comparative study of postoperative complications. Arch Orthop Trauma Surg. 2017. 137(12):1685–92.

5. *Bergdahl C., Ekholm C., Wennergren D., Nilsson F., Möller M.* Epidemiology and patho-anatomical pattern of 2,011 humeral fractures: Data from the Swedish Fracture Register. BMC Musculoskelet Disord. 2016. 17(1).

6. *Cappellari A., Trovarelli G., Andriolo M., Berizzi A., Ruggieri P.* Reverse shoulder arthroplasty for treatment of proximal humerus complex fractures in elderly: A single institution experience. Injury. 2020.

7. *Kulkarni S., Kulkarni A., Patel A., Gupta T.* Proximal humerus fractures operated with PHILOS plate: 4 year prospective study. Int J Res Orthop. 2017. 3(2):304.

8. *Arumugam S., Arumugam V., Raviraman V.* Surgical management of proximal humerus fracture treated with locking compression plate // Int J Res Orthop. 2017. 3(6):1165.

9. *Gregory T.M., Vandenbussche E., Augereau B.* Surgical treatment of three and four-part proximal humeral fractures. Orthop Traumatol Surg Res [Internet]. 2013. 99(1):S197–207.

10. *Cappellari A., Trovarelli G., Andriolo M., Berizzi A., Ruggieri P.* Reverse shoulder arthroplasty for treatment of proximal humerus complex fractures in elderly: A single institution experience. Injury. 2020.

11. *Kulkarni S., Kulkarni A., Patel A., Gupta T.* Proximal humerus fractures operated with PHILOS plate: 4 year prospective study. Int J Res Orthop. 2017. 3(2):304.

12. *Hasan A.P., Phadnis J., Jaarsma R.L., Bain G.I.* Fracture line morphology of complex proximal humeral fractures. J Shoulder Elb Surg. 2017. 26(10):e300–8.

13. *Barlow J.D., Logli A.L. et al.* Locking plate fixation of proximal humerus fractures in patients older than 60 years continues to be associated with a high complication rate. J Shoulder Elb Surg. 2020. 29(8).

14. *Grigoryev A.V.* Khirurgicheskoye lecheniye perelomov proximalnogo otdela plechevoy kosti. Dissertatsiya na soiskaniye uchenoy stepeni kandidata meditsinskikh nauk. 14.01.15. 2019. 24c.

15. *Seetharam C.T., Jayaram M., Bachhappa S.H., Ramalingaiah Y., Hadi S.A.* Study of surgical management of fracture of proximal humerus by PHILOS plate and screws. Int J Res Orthop. 2020. 6(3):462.

16. *Padegimas E.M., Zmistowski B., Lawrence C., Palmquist A., Nicholson T.A., Namdari S.* Defining optimal calcar screw positioning in proximal humerus fracture fixation. J Shoulder Elb Surg. 2017. 26(11):1931–7.

17. *Hak D.J., Fader R., Baldini T., Chadayammuri VBS.* Locking screw-plate interface stability in carbon-fibre reinforced polyetheretherketone proximal humerus plates. Int Orthop. 2017. 41(9):1735–9.

18. *Hohenberger G.M., Schwarz A.M., Dauwe J., Grechenig P., Staresinic M., Feigl G., et al.* Evaluation of screw placement in proximal humerus fractures regarding drilling manoeuvre and surgeon's experience. Injury [Internet]. 2020. (xxxx):7–11.

19. *Shukla D.R., McAnany S., Pean C., Overley S., Lovy A., Parsons B.O.* The results of tension band rotator cuff suture fixation of locked plating of displaced proximal humerus fractures. Injury [Internet]. 2017. 48(2):474–80.

20. *Yang P., Zhang Y., Liu J., Xiao X., Ma L., Rong C.* Biomechanical effect of medial cortical support and medial screw support on locking plate fixation in proximal humeral fractures with a medial gap: a finite element analysis. Acta Orthopaedica et Traumatologica Turcica 2015. 49: 203-209 [PMID: 26012943 DOI: 10.3944/AOTT.2015.14.0204]

21. *He Y., Zhang Y., Wang Y., Zhou D., Wang F.* Biomechanical evaluation of a novel dualplate fixation method for proximal humeral fractures without medial support. Journal of Orthopedic Surgery and Research 2017. 12: 12:72 [PMID: 28499398 DOI: 10.1186/s13018-017-0573-4]

Corresponding Author:
Mussabekov Arman – assistant of the Department of Traumatology of Semey Medical University, Semey, Republic of Kazakhstan.
Почтовый адрес: Republic of Kazakhstan, Semey city, Posmakov street 96, apartment 59.
E-mail: arm_85_@mail.ru.
Mobile phone: 8-775-370-91-76.

Получена: 17 Июня 2024 / Принята: 29 Октября 2024 / Опубликована online: 30 Декабря 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.6.011

UDC 612.751.1:612.015.31-053.85-053.88

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ИНДЕКСОМ МАССЫ ТЕЛА И МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТЬЮ КОСТИ У ЛИЦ СРЕДНЕГО И ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Мадина Мадиева[1], https://orcid.org/0000-0001-6431-9713
Нургуль Культуманова[1], https://orcid.org/0009-0005-2475-2009
Кайрат Альмисаев[1], https://orcid.org/0009-0005-6519-2319
Арай Муканова[1], https://orcid.org/0000-0001-5603-0207
Данияр Раисов[1], https://orcid.org/0000-0002-3872-1263
Гульжан Берсимбекова[1], https://orcid.org/0000-0002-9416-5054
Гульнур Канапиянова[1], https://orcid.org/0000-0002-8102-5220
НАО «Медицинский университет Семей», Семей, Республика Казахстан.

Резюме

Актуальность. Остеопороз (ОП) является наиболее распространенным нарушением метаболизма скелета, которое поражает женщин в постменопаузе и включает в себя микроархитектурные нарушения и снижение минеральной плотности костной ткани (МПК), вызванные дефицитом эстрогена, связанным с менопаузой, и увеличением возраста. Остеопороз и избыточная масса тела являются двумя важными аспектами здоровья костной системы и обмена веществ. Существует тесная взаимосвязь между массой тела и МПК, которая проявляется через влияние различных компонентов тела, таких как мышечная и жировая масса.

Цель: изучить взаимосвязь между минеральной плотностью кости и индексом массы тела у лиц среднего и пожилого возраста

Материалы и методы.Исследование проведено с июля 2023 года по март 2024 года в два этапа. Набор участников исследования проводился в Университетском госпитале НАО «Медицинский университет Семей» в областном центре Абайского региона, городе Семей. Основная информация для первого этапа исследований и анкеты были собраны у 408 респондентов. На втором этапе МПК участников исследования измеряли с помощью DXA. Были сформированы группы с нормальной и низкой МПК.

Результаты. Средний возраст в группе с нормальной МПК составил 55.9±7.61 лет и в группе с низкой МПК 58.8±7.6 лет. Анализ данных между двумя группами показал статическую значимость ИМТ ($p<0.001$) и переломы после незначительных травм и падений ($p=0.003$). Для определения связи между ИМТ и МПК нами был проведен регрессионный анализ, который выявил ряд показателей, связанных с вероятностью сохранения кости: возраст (AOR 1.04; 95% CI от 1.01 до 1.07; $p <0.006$), индекс массы тела (AOR 0.90; 95% CI от 0.86 до 0.94; $p <0.000$), история переломов (AOR 1.67; 95% CI от 1.05 до 2.66; $p <0.030$).

Заключение. Наше исследование показало, что решение проблемы снижения МПК у лиц пожилого возраста должно быть направлено на контроль индекса массы тела, что возможно при соблюдении диеты, достаточной физической активности. Эти мероприятия необходимо начинать в среднем возрасте и вне зависимости от пола пациентов.

Ключевые слова: *остеопороз, минеральная плотность кости, рентгеновская остеоденситометрия, ИМТ.*

Abstract

THE RELATIONSHIP BETWEEN BODY MASS INDEX AND BONE MINERAL DENSITY IN THE MIDDLE-AGED AND ELDERLY POPULATION

Madina Madiyeva[1], https://orcid.org/0000-0001-6431-9713
Nurgul Kultumanova[1], https://orcid.org/0009-0005-2475-2009
Kairat Almisaev[1],https://orcid.org/0009-0005-6519-2319
Aray Mukanova[1], https://orcid.org/0000-0001-5603-0207
Daniyar Raissov[1], https://orcid.org/0000-0002-3872-1263
Gulzhan Bersimbekova[1], https://orcid.org/0000-0002-9416-5054
Gulnur Kanapiyanova[1],https://orcid.org/0000-0002-8102-5220
[1] **NCJSC «Semey Medical University», Semey, Republic of Kazakhstan;**

Actuality. Osteoporosis (OP) is the most common skeletal metabolic disorder that affects postmenopausal women and includes microarchitectural disorders and decreased bone mineral density (BMD) caused by estrogen deficiency associated with menopause and increasing age. Osteoporosis and overweight are two important aspects of bone health and

metabolism. There is a close relationship between body weight and BMD, which is manifested through the influence of various body components such as muscle and fat mass.

The aim to study the relationship between bone mineral density and body mass index in middle-aged and elderly people.

Materials and Methods. The study was conducted from July 2023 to March 2024 in two stages. The study participants were recruited at the Semey Medical University University Hospital in the regional center of the Abai region, Semey city. Basic information for the first stage of the research and questionnaires were collected from 408 respondents. At the second stage, the BMD of the study participants was measured using DXA. Groups with normal and low BMD were formed

Results. The average age in the group with normal BMD was 55.9±7.61 years and in the group with low BMD 58.8±7.6 years. Data analysis between the two groups showed the static significance of BMI (p<0.001) and fractures after minor injuries and falls (p=0.003). To determine the relationship between BMI and BMD, we performed regression analysis, which revealed a number of indicators related to the probability of bone preservation: age (AOR 1.04; 95% CI from 1.01 to 1.07; p <0.006), body mass index (AOR 0.90; 95% CI from 0.86 to 0.94; p <0.000), fracture history (AOR 1.67; 95% CI from 1.05 to 2.66; p <0.030).

Conclusion. Our study has shown that the solution to the problem of reducing BMD in old age should be aimed at controlling risk factors such as body mass index, dieting, and sufficient physical activity. These activities should be initiated in middle age and regardless of the gender of the patients.

Keywords: *osteoporosis, bone mineral density, X-ray osteodensitometry, BMI.*

Түйіндеме

ОРТА ЖАСТАҒЫ ЖӘНЕ ЕГДЕ ЖАСТАҒЫ АДАМДАРДАҒЫ ДЕНЕ САЛМАҒЫ ИНДЕКСІ МЕН СҮЙЕКТІҢ МИНЕРАЛДЫ ТЫҒЫЗДЫҒЫ АРАСЫНДАҒЫ БАЙЛАНЫС

Мадина Мадиева[1], https://orcid.org/0000-0001-6431-9713
Нургуль Культуманова[1], https://orcid.org/0009-0005-2475-2009
Кайрат Альмисаев[1], https://orcid.org/0009-0005-6519-2319
Арай Муканова[1], https://orcid.org/0000-0001-5603-0207
Данияр Раисов[1], https://orcid.org/0000-0002-3872-1263
Гульжан Берсимбекова[1], https://orcid.org/0000-0002-9416-5054
Гульнур Канапиянова[1],https://orcid.org/0000-0002-8102-5220

[1] **«Семей медицина университеті» КеАҚ, Семей қ., Қазақстан Республикасы.**

Кіріспе. Остеопороз (ОП) – бұл менопаузадан кейінгі әйелдерге әсер ететін және менопаузаға байланысты эстроген тапшылығы мен жасының ұлғаюынан туындаған микроархитектуралық бұзылулар мен сүйек минералды тығыздығының төмендеуін (BMD) қамтитын қаңқа метаболизмінің ең көп таралған бұзылуы.Остеопороз және артық дене салмағы сүйек жүйесімен зат алмасудың екі негізгі аспектісі болып табылады. Дене салмағы мен сүйектің минеральды тығыздығы арасында бұлшықет және май бөліктері тәрізді дененің әртүрлі компоненттеріне әсер етуі арқылы көрініс беретін тығыз байланыс бар.

Зерттеу мақсаты: орта жастағы және егде жастағы адамдарда сүйектің минералды тығыздығы мен дене салмағының индексі арасындағы байланысты зерттеу.

Әдістері.Зерттеу 2023 жылдың шілдесінен 2024 жылдың наурызына дейін екі кезеңде жүргізілді. Зерттеуге қатысушылар Абай өңірінің облыстық орталығы, Семей қаласындағы "Семей медицина университеті" КеАҚ университеттік госпиталінде қабылданды. Зерттеудің бірінші кезеңіне арналған негізгі ақпарат пен сауалнамалар 408 респонденттен жиналды. Екінші кезеңде зерттеуге қатысушылардың сүйектің минеральды тығыздығы DXA көмегімен өлшенді. Қалыпты және төмен BMD топтары құрылды..

Нәтижелер.Қалыпты СМТтобындағыорташажас 55.9±7.61 және СМТтөмен тобында 58.8±7.6 жасты құрады. Екі топ арасындағы деректерді талдау ДСИ статикалық маңыздылығын көрсетті (p<0.001) және жеңіл жарақаттармен құлаулардан кейінгі сынықтар (p=0.003). ДСИ мен СМТарасындағыбайланысты анықтау үшін біз сүйектің сақталуына байланысты бірқатар көрсеткіштерд іанықтайтын регрессиялық талдау жүргіздік: жасы (AOR 1.04; 95% CI 1.01-ден 1.07-гедейін; p<0.006), дене салмағының индексі (AOR 0.90; 95% CI 0.86-дан 0.94-кедейін; p<0.000), сынутарихы (AOR 1.67; 95% CI 1.05 - тен 2.66-ғадейін; p<0.030).

Қорытынды. Біздің зерттеуіміз егде жастағы адамдарда сүйектің минеральды тығыздығын төмендету мәселесін шешу дене салмағының индексін бақылауға бағытталуы керек екенін көрсетті, бұл диета, жеткілікті физикалық белсенділік кезінде мүмкін. Бұл іс-шаралар орта жаста және науқастардың жынысына қарамастан басталуы керек.

Түйінді сөздер: *остеопороз, сүйектің минеральды тығыздығы, рентгендік остеоденситометрия, дене салмағының индексі.*

Для цитирования / For citation / Дәйек сөз үшін:

Мадиева М., Культуманова Н., Альмисаев К., Муканова А., Раисов Д., Берсимбекова Г., Канапиянова Г. Взаимосвязь между индексом массы тела и минеральной плотностью кости у населения среднего и пожилого возраста // Наука и Здравоохранение. 2024. Т.26 (6). С. 88-93. *doi 10.34689/SH.2024.26.6.011*

Madiyeva M., Kultumanova N., Almisaev K., Mukanova A., Raissov D., Bersimbekova G., Kanapiyanova G. The relationship between body mass index and bone mineral density in the middle-aged and elderly population // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2024. Vol.26 (6), pp. 88-93. *doi 10.34689/SH.2024.26.6.011*

Мадиева М., Культуманова Н., Альмисаев К., Муканова А., Раисов Д., Берсимбекова Г., Канапиянова Г. Орта жастағы және егде жастағы адамдардағы дене салмағы индексімен сүйектің минералды тығыздығы арасындағы байланыс // ғылым және Денсаулық сақтау. 2024. Т.26 (6). Б. 88-93. *doi 10.34689/SH.2024.26.6.011*

Актуальность.

Остеопороз (ОП) является наиболее распространенным нарушением метаболизма скелета, которое поражает женщин в постменопаузе и включает в себя микроархитектурные нарушения и снижение минеральной плотности костной ткани (МПК), вызванные дефицитом эстрогена, связанным с менопаузой, и увеличением возраста. Женщины в постменопаузе с ОП имеют высокую восприимчивость к переломам из-за хрупкости [6]. Из-за тенденции к прогрессирующему старению населения заболеваемость и смертность от ОП и связанных с ним переломов растут из года в год, создавая постоянно растущую нагрузку на клинические ресурсы и экономические расходы [12].

Остеопороз и избыточная масса тела являются двумя важными аспектами здоровья костной системы и обмена веществ. В последние годы наблюдается рост интереса к их взаимосвязи, поскольку оба эти состояния оказывают влияние на риск переломов, качество жизни и общую заболеваемость [3]. Существует тесная взаимосвязь между массой тела и МПК, которая проявляется через влияние различных компонентов тела, таких как мышечная и жировая масса. Увеличение мышечной массы способствует повышению минеральной плотности костей. Это связано с тем, что мышцы, прикрепляясь к костям, создают механическую нагрузку, стимулирующую костную ткань к укреплению и минерализации. Жировая масса также оказывает влияние на МПК, однако ее эффект менее выражен по сравнению с мышечной массой. Увеличение жировой массы может приводить к незначительному повышению минеральной плотности костей. Это может быть связано с дополнительной нагрузкой на скелет из-за увеличения массы тела, а также с метаболическими факторами, связанными с жировой тканью. Однако избыточная жировая масса может быть связана с другими рисками для здоровья, поэтому важно поддерживать баланс между различными компонентами тела [13]. Индекс массы тела (ИМТ) является легкодоступным показателем, который можно рассчитать, измерив рост и вес пациента. ИМТ хорошо зарекомендовал себя в качестве международного стандарта для оценки ожирения и здоровья у людей. Кроме того, ИМТ также показал положительную связь с МПК [1]. Тестирование плотности костной ткани с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA) является широко используемым и общепринятым методом оценки МПК и считается золотым стандартом из-за низкой дозы облучения и высокой точности. На основании результатов предыдущего исследования в Европе всем женщинам моложе 60 лет с низким ИМТ (<20 кг/м2) рекомендовано пройти ДХА для измерения МПК [11]. Однако обоснованность ИМТ как инструмента скрининга ОП остается неопределенной. В Казахстане оценку минеральной плотности кости, измеренную с применением метода DXA и ее корреляции с индексом массы тела до настоящего времени не проводилось.

Цель: изучить взаимосвязь между минеральной плотностью кости и индексом массы тела у лиц среднего и пожилого возраста.

Материалы и методы.

Группы исследования.

Исследование проведено с июля 2023 года по март 2024 года. Набор участников исследования проводился в Университетском госпитале НАО «Медицинский университет Семей» в областном центре Абай региона, городе Семей. Основная информация и анкеты были собраны у 408 респондентов (367 женщин и 41 мужчин), которые согласились участвовать в исследовании, и подписали информированное согласие. *Критерии включения:* возраст участников - от 45 лет и старше, без врожденной патологии костно-мышечной системы и, согласие на проведение DXA для измерения МПК. Исследование имело несколько критериев исключения, в том числе: анамнез замены тазобедренного сустава или операции на поясничном отделе позвоночника, невозможность пройти DXA по какой-либо причине, возраст до 45 лет, жители других регионов Казахстана, лица, не желающие участвовать в исследовании и не способные подписывать информированное согласие самостоятельно. Набор групп исследования проходил в два этапа. На первом этапе участники исследования в соответствии с возрастом были ранжированы на 3 группы: от 45 до 55 лет, от 56 до 65 лет, от 66 лет и старше. На втором этапе были сформированы две группы на основе данных DXA – лица с нормальной МПК и лица с низкой МПК.

Анкетирование участников проводилось членами исследовательской команды оффлайн. Анкеты-опросники заполняли с обязательным указанием личного ИИН и контактного номера телефона. Анкеты были разработаны при помощи международного опросника диагностики остеопороза, который доступен бесплатно на сайте IOFwww.osteoporosis (International Osteoporosis Foundation). Вопросы анкеты были на русском/казахском языках и включали в себя основную

информацию о специфических факторах риска остеопороза, такие как, пол, рост, вес, менопауза, семейный анамнез остеопороза, диетические предпочтения. Чтобы оценить достоверность анкет, те же респонденты были повторно протестированы и был оценен процент расхождений в ответах. Была проведена проверка достоверности 30 анкет. Надежность анкет оценивалась путем анализа внутренней согласованности, а достоверность содержания - на этапе разработки анкеты.

Данное исследование было одобрено Локальным Этическим Комитетом (ЛЭК) НАО «Медицинский университет Семей» (Протокол №7; 07.11.2022 г.).

Проведение DXA.

МПК измеряли с помощью DXA (Osteosys, 2020, Сеул, Республика Корея). Мы измерили плотность костной ткани поясничного отдела позвоночника (L1–L4) в соответствии с руководством по исследованию плотности костной ткани, основанным на рекомендациях Международного общества клинической денситометрии (ISCD) от 2007 года [4]. Интересующая область кости определялась вручную, а иногда и автоматически. Остеопороз определяется на основании следующих показателей плотности костной ткани: Т-критерий от -2,5 SD и ниже указывают на наличие остеопороза; от -1,0 SD до -2,5 SD указывают на снижение костной массы (остеопению), а значение, превышающее -1,0 SD, считается показателем нормальной плотности костной ткани [2]. Показатели минеральной плотности костной ткани были интерпретированы квалифицированным рентгенологом.

Статистическая обработка данных.

Частоты сравнивались с использованием либо критерия хи-квадрат Пирсона, либо точного критерия Фишера (применялся, когда ожидаемые значения ячеек были равны пяти или меньше). Непрерывные переменные сравнивались с использованием U-критерия Манна-Уитни, а их ненормальное распределение было подтверждено с помощью тестов Шапиро-Уилка и Крускала–Уоллиса. Был проведен логистический регрессионный анализ для оценки связи между низкой МПК и ключевыми демографическими характеристиками, вышеупомянутыми факторами образа жизни и привычками питания. В ходе многомерного анализа были представлены нескорректированные и скорректированные коэффициенты вероятности. Анализ проводился с использованием IBMSPSS версии 22 (IBMCorp.).

Результаты.

В таблице 1 представлена общая характеристика данных анкет при проведении первого этапа исследования. Все участники были разделены на три группы в промежутке 10 лет. Всего 408 участников, из которых 90% составили женщины и 10 % - мужчины.

Таблица 1.

Характеристика участников исследования

(Table 1. Characteristics of study participants).

Parameter	Всего (n=408)	45-55 лет (n=190)	56-65 лет (n=153)	66 и старше (n=65)	χ^2	p-value
Женщины, n (%)	367 (90.0)	173(91.1)	136 (88.9)	58(89.2)	0.48	0.785
Мужчины, n (%)	41 (10.0)	17 (8.9)	17 (11.1)	7(10.8)		
ИМТ (кг/м2)	28.35±7.49	26.50 ±7.77	29.70±6.96	28.38±11.20	4.73	0.09
Возраст менопаузы	46.50±6.30	47.00±6.30	47.00±7.30	43.50±8.30	29.29	0.000
Переломы после незначительных травм и падений, n (%)	126 (30.9)	50 (26.3)	45 (29.4)	31(47.7)	10.62	0.005
Частые падения или страх падений, n (%)	115 (28.2)	41 (21.6)	52 (34.0)	22(33.8)	7.67	0.022
Уменьшение роста более чем на 3 см, n (%)	79 (19.4)	25 (13.2)	33 (21.6)	21(32.3)	12.14	0.002
Денситометрия					20.66	0.000
Здоров, n (%)	229(56.1)	124(65.3)	79(51.6)	26(40.0)		
Остеопения, n (%)	100(24.5)	45(23.7)	35(22.9)	20(30.8)		
Остеопороз, n (%)	79(19.4)	21(11.1)	39(25.5)	19(29.2)		
Поведенческие факторы риска развития ОП						
Физическаяактивность, n (%)	296 (72.5)	141 (74.2)	116 (75.8)	39(60.0)	6.22	0.045
Пребывание на свежем воздухе, n (%)	334 (81.9)	157 (82.6)	125 (81.7)	52(80.0)	0.230	0.891
Семейныйостеопороз, n (%)	58 (14.2)	32 (16.8)	22 (14.4)	4(6.2)	4.54	0.103
Переломы у родителей, n (%)	49 (12.0)	26 (13.7)	17 (11.1)	6(9.2)	1.10	0.578

Как видно из таблицы 1, такие показатели как ИМТ, переломы в анамнезе, уменьшение роста на 3 см и больше, а также низкая физическая активность были статистически значимыми.

Следуя целям второго этапа нашего исследования, мы сформировали две группы на основании данных рентгенденситометрии: группа с нормальной МПК и группа с низкой МПК. Средний возраст в группе с нормальной МПК составил 55.9±7.61 лет и в группе с низкой МПК 58.8±7.6 лет. Общая характеристика исследуемых параметров в группах с низкой МПК и нормальной МПК показаны в таблице 2.

Таблица 2.

Характеристика отдельных параметров в группе с низкой и нормальной МПК.
(Table 2. Characteristics of risk factors in the group with low and normal BMD).

Параметр	Всего (n=408)	Нормальное МПК	Снижение МПК	χ^2	p-value
Женщины, n (%)	376(90.0)	200(87.3)	167(93.3)	3.948	0.47
Мужчины, n (%)	41(10.0)	29(12.7)	12(6.7)		
ИМТ (кг/м2)	28.35±7.49	28.25±7.18	29.05±9.12	13533.5	<0.001
Менопауза, n (%)	46.50±6.30	45.50±6.30	48.50±6.80	9248	0.063
Переломы после незначительных травм и падений, n (%)	57(24.9)	69(38.5)	126(30.9)	8.78	0.003
Частые падения или страх падений, n (%)	115(28.2)	59(25.8)	56(31.3)	1.52	0.219
Уменьшение роста более чем на 3 см, n (%)	79(19.4)	40(17.5)	39(21.8)	1.20	0.273

Анализ данных в двух группах исследования показал статическую значимость ИМТ (p<0.001) и история переломов после незначительных травм и падений (p=0.003). Для определения связи между МПК и исследуемых параметров нами был проведен регрессионный анализ, который выявил ряд показателей, связанных с вероятностью сохранения кости: возраст (AOR 1.04; 95% CI от 1.01 до 1.07; p <0.006), индекс массы тела (AOR 0.90; 95% CI от 0.86 до 0.94; p <0.000), история переломов (AOR 1.67; 95% CI от 1.05 до 2.66; p <0.030).

Обсуждение.

В этом исследовании изучалась взаимосвязь между МПК и ИМТ. Влияние массы тела и ее компонентов на МПК может варьироваться в зависимости от возраста и пола. Группы были сформированы из участников 45 лет и старше для изучения факторов риска, влияющих на минерализацию кости, истоки которых лежат в более молодом возрасте. Известно, что пожизненный риск получения остеопоротического перелома составляет приблизительно 50% для женщин и 20% для мужчин к возрасту 50 лет [8]. У женщин в постменопаузальном периоде наблюдается снижение МПК, что связано с гормональными изменениями. В этой группе как мышечная, так и жировая масса оказывают влияние на минеральную плотность костей, при этом жировая масса может играть более значимую роль. У мужчин влияние мышечной массы на МПК остается значимым на протяжении всей жизни, однако с возрастом также наблюдается снижение минеральной плотности костей.
Лишь небольшое число мужчин приняли участие в исследовании и прошли скрининг на DXA в связи с нежеланием участвовать в скринингах. Это согласуется с исследованием, проведенным *Rinonapoli G. et al.* (2021) [9]. Количество мужчин в нашем исследовании было всего 10%. Проведенный нами опрос респондентов по определению факторов риска показал, что в 3-х возрастных группах история переломов, частые падения, уменьшение роста имели тенденцию к повышению с увеличением возраста, и были статистически значимыми (таблица 1). Остеопороз диагностируется на основе измерения МПК с помощью двойной рентгеновской абсорбциометрии (DXA). Из 408 участников исследования у 19.4% был диагностирован остеопороз и у 24.5% остеопения. 60.0% участников в возрасте 65+ имели низкую плотность кости по сравнению с более молодыми участниками - 48.4 % (55-65 лет) (p=0.000). Самая высокая распространенность снижения МПК наблюдалась у лиц старше 55 лет, что согласуется с результатами многочисленных исследований, в которых сообщалось, что у лиц старше 55 лет вероятность развития остеопороза в пять раз выше, чем у населения в целом [13].

Была выявлена тесная отрицательная связь между ИМТ и МПК, чем меньше ИМТ, тем больше потеря МПК (AOR: 0.9; p<0.000) (таблица 2). В исследовании *Li Y. (*2022) сообщалось, что увеличение ИМТ может быть полезным для развития МПК, в то время как чрезмерно высокий ИМТ может быть вреден для здоровья костей у женщин. Причиной данного явления авторы называют расовую принадлежность, возраст и постменопаузальный период [7]. Аналогичные выводы были сделаны и в других исследованиях. Результаты анализа L. *Jia et al.* (2021) 128 женщин в постменопаузе с остеопоротическими переломами показали, что чем меньше значение ИМТ, тем больше потеря МПК [5]. Следовательно, мероприятия, направленные на замедление развития ОП, должны быть сосредоточены на сохранении нормального ИМТ у старшего и пожилого населения Казахстана и в равной степени сосредоточены на мужчинах и женщинах.

Регулирование ИМТ у пожилых требует комплексного индивидуализированного подхода, поскольку с возрастом происходят не только изменения в общем весе, но и существенные сдвиги в составе тела – снижется мышечная масса (что может привести к саркопении) и нередко увеличивается доля жировой ткани. Комплексный подход, включающий сбалансированное питание, регулярную физическую активность и мониторинг состава тела, позволяет оптимизировать ИМТ у лиц старшего и пожилого возраста и способствует сохранению функциональной независимости и качества жизни.

Наше исследование имеет важное клиническое значение и для общественного здравоохранения. Мы обнаружили высокую распространенность остеопороза (19.4%) и остеопении (24.5%) у населения Абай региона Казахстана, находящихся в старшем и пожилом возрасте. Также нами установлено, что низкий ИМТ повышает риск развития остеопороза у этой категории лиц, что согласуется с результатами других авторов [8,15].

Заключение.

Наше исследование показало, что решение проблемы снижения МПК у лиц пожилого возраста должно быть направлено на контроль индекса массы

тела, что возможно при соблюдении диеты, достаточной физической активности. Эти мероприятия необходимо начинать в среднем возрасте и вне зависимости от пола пациентов.

***Конфликт интересов**: Авторы заявляют, что конфликта интересов нет, и что ни одна часть этой статьи не была опубликована в открытой печати и не находится на рассмотрении других издателей.*

***Вклад авторов:** Концептуализация - Мадиева Мадина; методология - Муканова Арай и Культуманова Нургуль; валидация – Берсимбекова Гульжан и Канапиянова Гульнур; исследование - Раисов Данияр; ресурсы – Канапиянова Гульнур; сбор данных – Берсимбекова Гульжан; подготовка оригинального проекта, написание-рецензирование и редактирование, администрация проекта - Мадиева М. Все авторы ознакомились с опубликованной версией рукописи и согласились с ней.*

***Финансирование:** Данное исследование было профинансировано Комитетом науки Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан (грант № AP19680262 «Клинико-эпидемиологическая характеристика факторов риска распространенности остеопороза в разные возрастные периоды с оценкой количественного состава костной ткани с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии»).*

Литература:

1. *Evans A.L., Paggiosi M.A., Eastell R., Walsh J.S.* Bone density, microstructure and strength in obese and normal weight men and women in younger and older adulthood. J Bone Miner Res. 2015 May.30(5):920-8. doi: 10.1002/jbmr.2407.
2. *GargM.K., KharbS.*Dual energy X-ray absorptiometry: Pitfalls in measurement and interpretation of bone mineral density. Indian J. Endocrinol. Metab. 2013, 17, 203–210.https://doi.org/10.4103/2230-8210.109659
3. *Gkastaris K., Goulis D.G., Potoupnis M., Anastasilakis A.D., Kapetanos G.* Obesity, osteoporosis and bone metabolism. J Musculoskelet Neuronal Interact. 2020 Sep 1. 20(3):372-381
4. InternationalSocietyforClinicalDensitometry.Availabl eonline:https://iscd.org/official-positions-2023. (accessedon15April2024).
5. *Jia L., Cheng M.* Correlation analysis between risk factors, BMD and serum osteocalcin, CatheK, PINP, β-crosslaps, TRAP, lipid metabolism and BMI in 128 patients with postmenopausal osteoporotic fractures. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2022 Nov. 26(21):7955-7959. doi: 10.26355/eurrev_202211_30147.
6. *Kanis J.A., Cooper C., Rizzoli R., Reginster J.Y.* Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporos Int. 2019 Jan. 30(1):3-44. doi: 10.1007/s00198-018-4704-5.
7. *Li Y.* Association between obesity and bone mineral density in middle-aged adults. J Orthop Surg Res. 2022 May 14. 17(1):268. doi: 10.1186/s13018-022-03161-x
8. *Madeira E., Mafort T.T., Madeira M., Guedes E.P., Moreira R.O., de Mendonça L.M., Lima I.C., de Pinho P.R., Lopes A.J., Farias M.L.* Lean mass as a predictor of bone density and microarchitecture in adult obese individuals with metabolic syndrome. Bone. 2014 Feb. 59:89-92. doi: 10.1016/j.bone.2013.11.004.
9. *Rinonapoli G., Ruggiero C., Meccariello L., Bisaccia M., Ceccarini P., Caraffa A. Osteoporosis in Men: A Review of an Underestimated Bone Condition. Int J Mol Sci. 2021. 22(4):2105. doi: 10.3390/ijms22042105.*
10. *Rizzoli R.* Postmenopausal osteoporosis: Assessment and management. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2018. 32:739–75.
11. *Saarelainen J., Kiviniemi V., Kröger H., Tuppurainen M., Niskanen L., Jurvelin J., Honkanen R.* Body mass index and bone loss among postmenopausal women: the 10-year follow-up of the OSTPRE cohort. J Bone Miner Metab. 2012 Mar. 30(2):208-16. doi: 10.1007/s00774-011-0305-5.
12. United Nations.World Population Prospects: The 2017 Revision, World Population 2017 Wallchart; Department of Economic and Social Affairs: New York, USA, 2017.
13. *Wang L., Yu W., Yin X., et al.* Prevalence of Osteoporosis and Fracture in China: The China Osteoporosis Prevalence Study. JAMA Netw Open. 2021. 4(8):e2121106.doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.21106
14. *Wang X., Zhang C., Zhao G., Yang K., Tao L.* Obesity and lipid metabolism in the development of osteoporosis (Review). Int J Mol Med. 2024 Jul. 54(1):61. doi: 10.3892/ijmm.2024.5385. Epub 2024 May 31.
15. *Xie R., Huang X., Zhang Y., Liu Q., Liu M.* High Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels are Associated with Osteoporosis Among Adults 20-59 Years of Age. Int J Gen Med. 2022 Feb 28. 15:2261-2270. doi: 10.2147/IJGM.S353531.

Автор - корреспондент:
Берсимбекова Гульжан Балтабековна – докторант 1-го года обучения по специальности «Медицина» НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.
Почтовый адрес: 071410, Республика Казахстан, г. Семей, ул. Танирбергенова 25-57.
E-mail: gulzhan.bersimbekova@smu.edu.kz
Телефон: 87023728412.

Получена: 13 Мая 2024 / Принята: 29 Октября 2024 / Опубликована online: 30 Декабря 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.6.012

УДК 616.8-056.76

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРИЧИНЫ ЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ЭНЦЕФАЛОПАТИЙ, НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И КОМПЛЕКСНЫХ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ФЕНОТИПОВ У ДЕТЕЙ В ТУРКЕСТАНСКОМ РЕГИОНЕ

Нигара Х. Ерходжаева[1], https://orcid.org/0009-0008-2829-5070
Назира А. Жаркинбекова[2], https://orcid.org/0000-0002-5069-1562
Совет А. Ажаев[1], https://orcid.org/0009-0007-2289-8076
Сандугаш А. Рустемова[1], https://orcid.org/0000-0003-3032-2513
Лалахан К. Сайфуллаева[4], https://orcid.org/0009-0007-6821-678X
Эляр Б. Рашидов[5], https://orcid.org/0009-0009-0945-036X
Айгуль Г. Сандыбаева[6], https://orcid.org/0009-0002-5615-2233
Рауан Б. Кайыржанов[2,3], https://orcid.org/0000-0003-1640-4010

[1] **Международный Казахско-Турецкий Университет им. Х.А. Ясави, г. Туркестан, Республика Казахстан;**
[2] **Южно-Казахстанская медицинская академия, г. Шымкент, Республика Казахстан;**
[3] **Институт Неврологии Университетского Колледжа Лондона, г. Лондон, Великобритания;**
[4] **Туркестанская городская детская больница, Реабилитационный центр Қамқорлық, г. Туркестан, Республика Казахстан;**
[5] **Учреждение «Больница Акмарал», г. Туркестан, Республика Казахстан;**
[6] **Туркестанская городская поликлиника, г. Туркестан, Республика Казахстан.**

Резюме

Введение. Труднодиагностируемые неврологические заболевания у детей, включая эпилептические энцефалопатии (ЭЭ), нейродегенеративные заболевания (НДЗ) и комплексные неврологические фенотипы (КНФ), характеризуются высокой генетической гетерогенностью и клиническим полиморфизмом. Глубокое фенотипирование в сочетании с экзомным секвенированием может повысить точность диагностики и выявления молекулярно-генетических причин этих патологий.

Целью настоящей работы является глубокое фенотипирование пациентов с ЭЭ, НДЗ, КНФ и выявление молекулярно-генетических причин их путем экзомного секвенирования среди детей Туркестанского региона для совершенствования диагностики.

Методы. Проведено многоцентровое кросс-секционное исследование 79 детей с предположительно наследственной патологией, отобранных из 250 пациентов с труднодиагностируемыми неврологическими нарушениями. Диагностика включала клинико-неврологическое обследование, глубокое фенотипирование (точный и всесторонний анализ фенотипических отклонений) с использованием HPO и Phenomizer, экзомное секвенирование для выявления однонуклеотидных вариантов (SNV) и вариаций числа копий (CNV). Произведен частотный анализ - расчет описательных статистик для дискретных данных (средние величины - среднее арифметическое, относительные величины – интенсивный показатель) с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics 29.0.1.0.

Результаты. Экзомное секвенирование выявило генетические вариации у 51,9% пациентов: 87,8% SNV и 12,2% CNV. Патогенные и вероятно патогенные SNV составили 75%. Глубокое фенотипирование позволило классифицировать пациентов на группы: ЭЭ (15,2%), НДЗ (49,4%), КНФ (35,4%) и выявить частые клинические проявления (судорожный синдром – 68,3%, малые аномалии развития – 60,7%, тяжелые двигательные расстройства – 46,2%). Обратное фенотипирование подтвердило клиническую значимость выявленных мутаций.

Выводы: Результаты показывают важность глубокого фенотипирования и экзомного секвенирования в диагностике редких неврологических заболеваний. Включение этих методов в клиническую практику повышает точность диагностики и способствует выявлению молекулярных механизмов патологий, особенно в регионах с ограниченным доступом к молекулярно-генетическим исследованиям. Исследование вносит вклад в глобальную геномику, расширяя представления о молекулярных основах редких неврологических заболеваний.

Ключевые слова: *эпилептические энцефалопатии, нейродегенеративные заболевания, комплексные неврологические фенотипы, экзомное секвенирование, однонуклеотидные варианты, глубокое фенотипирование.*

Abstract

INVESTIGATION OF MOLECULAR GENETIC CAUSES OF EPILEPTIC ENCEPHALOPATHIES, NEURODEGENERATIVE DISEASES AND COMPLEX NEUROLOGICAL PHENOTYPES IN CHILDREN IN THE TURKESTAN REGION

Nigara H. Yerkhojayeva[1], https://orcid.org/0009-0008-2829-5070
Nazira A. Zharkinbekova[2], https://orcid.org/0000-0002-5069-1562
Sovet A. Azhayev[1], https://orcid.org/0009-0007-2289-8076
Sandugash A. Rustemova[1], https://orcid.org/0000-0003-3032-2513
Lalakhan K. Saifullaeva[4], https://orcid.org/0009-0007-6821-678X
Elyar B. Rashidov [5], https://orcid.org/0009-0009-0945-036X
Aigul G. Sandybayeva[6], https://orcid.org/0009-0002-5615-2233
Rauan B. Kaiyrzhanov[2,3], https://orcid.org/0000-0003-1640-4010

[1] Khoja Akhmet Yassawi International Kazakh-Turkish University, Turkistan, Republic of Kazakhstan;
[2] South Kazakhstan Medical Academy, Shymkent, Republic of Kazakhstan;
[3] Institute of Neurology, University College London, London, United Kingdom;
[4] Turkestan City Children's Hospital, "Qamqorlyk" Rehabilitation Center, Turkestan, Republic of Kazakhstan;
[5] "Akmarl Hospital" Institution, Turkestan, Kazakhstan;
[6] Turkestan City Polyclinic, Turkestan, Kazakhstan.

Introduction. Hard-to-diagnose neurological disorders in children, including epileptic encephalopathies (EE), neurodegenerative diseases (NDD), and complex neurological phenotypes (CNP), are characterized by high genetic heterogeneity and clinical polymorphism. Deep phenotyping combined with exome sequencing can improve diagnostic accuracy and the identification of the molecular-genetic causes of these pathologies.

This study aims to improve diagnostics by conducting deep phenotyping of patients with EE, NDD, and CNP and identifying their molecular-genetic causes through exome sequencing among children in the Turkestan region.

Materials and Methods. A multicenter cross-sectional study was conducted on 79 children with suspected hereditary pathology, selected from a cohort of 250 patients with hard-to-diagnose neurological disorders. The diagnostic approach included clinical-neurological examination, deep phenotyping (precise and comprehensive analysis of phenotypic abnormalities) using HPO and Phenomizer, and exome sequencing to identify single nucleotide variants (SNVs) and copy number variations (CNVs). A frequency analysis was performed, calculating descriptive statistics for discrete data (mean values – arithmetic mean, relative values – intensive indicator) using IBM SPSS Statistics 29.0.1.0 software.

Results. Exome sequencing revealed genetic variations in 51.9% of patients: 87.8% SNVs and 12.2% CNVs. Pathogenic and likely pathogenic SNVs accounted for 75%. Deep phenotyping enabled the classification of patients into groups: EE (15.2%), NDD (49.4%), and CNP (35.4%) and identified common clinical manifestations (seizure syndrome – 68.3%, minor developmental anomalies – 60.7%, severe motor impairments – 46.2%). Reverse phenotyping confirmed the clinical significance of the identified mutations.

Conclusions. The results highlight the importance of deep phenotyping and exome sequencing in diagnosing hard-to-diagnose neurological disorders. The integration of these methods into clinical practice enhances diagnostic accuracy. It contributes to identifying the molecular mechanisms underlying pathologies, particularly in regions with limited access to molecular-genetic studies. This study contributes to global genomics by expanding the understanding of the molecular basis of rare neurological disorders.

Keywords: *epileptic encephalopathies, neurodegenerative diseases, complex neurological phenotypes, whole-exome sequencing, single nucleotide variants, deep phenotyping.*

Түйіндеме

ТҮРКІСТАН АЙМАҒЫНДАҒЫ БАЛАЛАРДА ЭПИЛЕПТИКАЛЫҚ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯЛАРДЫҢ, НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВТІ АУРУЛАРДЫҢ ЖӘНЕ КОМПЛЕКСТІ НЕВРОЛОГИЯЛЫҚ ФЕНОТИПТЕРДІҢ МОЛЕКУЛЯРЛЫҚ-ГЕНЕТИКАЛЫҚ СЕБЕПТЕРІН ЗЕРТТЕУ

Нигара Х. Ерходжаева[1], https://orcid.org/0009-0008-2829-5070
Назира А. Жаркинбекова[2], https://orcid.org/0000-0002-5069-1562
Совет А. Ажаев[1], https://orcid.org/0009-0007-2289-8076
Сандугаш А. Рустемова[1], https://orcid.org/0000-0003-3032-2513

Лалахан К. Сайфуллаева[4], https://orcid.org/0009-0007-6821-678X
Эляр Б. Рашидов[5], https://orcid.org/0009-0009-0945-036X
Айгуль Г. Сандыбаева[6], https://orcid.org/0009-0002-5615-2233
Рауан Б. Кайыржанов[2,3], https://orcid.org/0000-0003-1640-4010

[1] Қ.А. Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университеті, Түркістан, Қазақстан Республикасы.
[2] Оңтүстік Қазақстан медициналық академиясы, Шымкент, Қазақстан Республикасы.
[3] Неврология институты, Лондон университеттік колледжі, Ұлыбритания.
[4] Түркістан қалалық балалар ауруханасы, «Қамқорлық» оңалту орталығы, Түркістан, Қазақстан Республикасы.
[5] «Ақмарал ауруханасы» мекемесі, Түркістан, Қазақстан Республикасы.
[6] Түркістан қалалық емханасы, Түркістан, Қазақстан Республикасы.

Кіріспе. Балалардың диагностикалауға қиын неврологиялық аурулары, соның ішінде эпилепсиялық энцефалопатиялар (ЭЭ), нейродегенеративті аурулар (НДА) және кешенді неврологиялық фенотиптер (КНФ), жоғары генетикалық гетерогенділікпен және клиникалық полиморфизммен сипатталады. Экзомдық секвенирлеуді терең фенотиптеумен үйлестіру бұл аурулардың диагнозын қоюдың және молекулалық-генетикалық себептерін табудың дәлдігін жасқсарта алады.

Жұмыстың мақсаты. Түркістан өңіріндегі балалар арасында ЭЭ, НДА, КНФ бар науқастардың терең фенотиптеуі мен олардағы молекулалық-генетикалық себептерді экзомдық секвенирлеу арқылы анықтау, диагностика сапасын жақсарту.

Материалдар мен әдістер. Диагностикалауы қиын неврологиялық бұзылымы бар 250 бала арасынан тұқым қуалайтын патологиясы болуы мүмкін деп таңдап алынған 79 балаға көпорталықты кросс-секциялық зерттеу жүргізілді. Диагностика клиникалық-неврологиялық тексеруді, HPO және Phenomizer пайдаланыммен (с использованием) терең фенотиптеуді (түбегейлі және жан-жақты фенотиптік ауытқуларды талдау), бірнуклеотидті варианттарды (SNV) және көшірме санының вариацияларын (CNV) табу үшін экзомдық секвенирлеуді қамтыды. Жиілік талдауы жүргізілді – дискретті деректер үшін сипаттамалық статистиканы есептеу (орташа мәндер – арифметикалық орта, салыстырмалы мәндер – қарқындылық көрсеткіші) IBM SPSS Statistics 29.0.1.0 бағдарламалық жасақтамасын пайдалану арқылы орындалды.

Нәтижелер. Экзомдық секвенирлеу 51,9% пациентте генетикалық вариацияларды айқындады: олардың 87,8%-ы SNV, 12,2%-ы CNV. Патогенді және патогендігі ықтимал SNV үлесі 75%-ды құрады. Түбегейлі фенотиптеу пациенттерді ЭЭ (15,2%), НДЗ (49,4%) және КНФ (35,4%) топтастыруға (классифицировать, группировать) және жиі кездесетін клиникалық көріністерді (проявления) (құрысу синдромы – 68,3%, дамудың ұсақ аномалиялары – 60,7%, қатты қозғалыс бұзылыстары – 46,2%) айқындауға мүмкіндік берді. Кері фенотиптеу айқындалған мутациялардың клиникалық маңыздылығын растады.

Қорытынды. Зерттеу нәтижелері түбегейлі фенотиптеу мен экзомдық секвенирлеудің сирек кездесетін неврологиялық ауруларды диагностикалаудағы маңыздылығын көрсетеді. Бұл әдістерді клиникалық тәжірибеге енгізу диагностиканың дәлдігін жақсартады және патологиялардың молекулалық механизмдерін айқындауға мүмкіндік туғызады, әсіресе молекулалық-генетикалық зерттеулерге қолжетімділігі шектеулі аймақтарда. Зерттеу сирек кездесетін неврологиялық аурулардың молекулалық негіздері жөнінде түсініктерді арттырып, жаңандық геномикаға үлесін қосады.

Түйінді сөздер: *эпилепсиялық энцефалопатиялар, нейродегенеративті аурулар, кешенді неврологиялық фенотиптер, экзомдық секвенирлеу, бірнуклеотидті варианттар, терең фенотиптеу.*

Для цитирования / For citation / Дәйек сөз үшін:

Ерходжаева Н.Х., Жаркинбекова Н.А., Ажаев С.А., Рустемова С.А., Сайфуллаева Л.К., Рашидов Э.Б., Сандыбаева А.Г., Кайыржанов Р.Б. Молекулярно-генетические причины эпилептических энцефалопатий, нейродегенеративных заболеваний и комплексных неврологических фенотипов у детей в Туркестанском регионе // Наука и Здравоохранение. 2024. Т.26 (6). С. 94-105. *doi 10.34689/SH.2024.26.6.012*

Yerkhojayeva N.H., Zharkinbekova N.A., Azhayev S.A., Rustemova S.A., Saifullaeva L.K., Rashidov E.B., Sandybayeva A.G., Kaiyrzhanov R.B. Investigation of molecular genetic causes of epileptic encephalopathies, neurodegenerative diseases and complex neurological phenotypes in children in the Turkestan region // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2024. Vol.26 (6), pp. 94-105. *doi 10.34689/SH.2024.26.6.012*

Ерходжаева Н.Х., Жаркинбекова Н.А., Ажаев С.А., Рустемова С.А., Сайфуллаева Л.К., Рашидов Э.Б., Сандыбаева А.Г., Кайыржанов Р.Б. Түркістан аймағындағы балаларда эпилептикалық энцефалопатиялардың, нейродегенеративті аурулардың және комплексті неврологиялық фенотиптердің молекулярлық-генетикалық себептерін зерттеу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2024. Т.26 (6). Б. 94-105. *doi 10.34689/SH.2024.26.6.012*

Введение

Понятия «эпилептические энцефалопатии» (ЭЭ) и «нейродегенеративные заболевания» (НДЗ) у детей широко используются в медицинской литературе, тогда как термин «комплексные неврологические фенотипы» (КНФ) встречается редко, преимущественно в англоязычных источниках. КНФ включают расстройства нервной системы с тремя и более первичными нарушениями, каждое из которых определяет фенотипы аномального развития [2]. Например, гомозиготная мутация в гене FDX2 может проявляться атрофией диска зрительного нерва, обратимой лейкоэнцефалопатией, митохондриальной миопатией и полинейропатией [16]. Взаимодействие компонентов таких нарушений приводит к отрицательному совокупному эффекту [2].

ЭЭ, НДЗ, КНФ относятся к орфанным неврологическим заболеваниям, социально-экономическое бремя которых очень велико в связи с тяжелым инвалидизирующим течением, неблагоприятным прогнозом и ранней детской смертностью [19].

Определение орфанных заболеваний варьируется в разных странах. В ЕС редкими считаются заболевания с частотой менее 5 случаев на 10 000 человек, что соответствует около 246 000 пациентов на нозологию и 27–36 миллионов пациентов (6–8% населения) при учете всех 8000 форм [15, 21]. В России порог выше — до 10 случаев на 100 000 человек. Перечень Минздрава РФ включает 273 нозологии, а общее число пациентов, по данным Медико-генетического научного центра, достигает 1,5 миллиона [4, 10].

В Казахстане орфанными считаются заболевания с частотой 1 случай на 10 000 человек [7], а перечень Минздрава включает 66 нозологий [5]. В 2020 году в «Электронном регистре диспансерных больных» зарегистрировано 13 863 ребенка с орфанными заболеваниями, из них 8 175 - с патологиями нервной системы [6]. Различия в показателях между странами связаны с доступностью высокоточной диагностики. По данным Orphanet, 71,9% орфанных заболеваний имеют генетическую природу, 69,9% проявляются в детском возрасте [21].

Что касается ЭЭ, НДЗ, КНФ, то они характеризуются рядом признаков, общих с наследственными патологиями: особенностями клинических проявлений, клиническим полиморфизмом и генетической гетерогенностью, что позволяет предположить роль наследственных факторов в их этиологии и патогенезе.

К особенностям клинической картины ЭЭ, НДЗ, КНФ относятся многообразие проявлений, которое заключается в сочетанных поражениях мозжечка, пирамидных путей, подкорковых ганглиев, нейроретинальных дегенераций, а также в их комплексе с эпилептическими синдромами, когнитивными и психическими дисфункциями. Так же, как и для наследственных болезней, для них присущи семейный характер заболевания, варьирующий возраст манифестации заболевания, прогрессирующая клиническая картина, хроническое и тяжелое течение, которые приводят к инвалидизации с раннего детства и ранней смертности [1].

Клинический полиморфизм ЭЭ, НДЗ, КНФ проявляется разной степенью выраженности нарушений, т. е. полнотой и тяжестью патологического процесса (от изолированных моторных или психических до комплексных психомоторных), степенью инвалидизации, резистентностью к стандартным методам терапии.

Генетическая гетерогенность ЭЭ, НДЗ, КНФ обусловлена мутациями в разных локусах или вариациями в одном локусе. Например, синдром Драве (ЭЭ) в 80% случаев связан с мутацией в SCN1A, но также ассоциируется с изменениями в STXBP1 и GABRA1 [13].

Применение в повседневной врачебной практике только клинических и инструментальных методов диагностики, недостаточность генетической подготовки врачей, а также недоступность методов молекулярно-генетического тестирования, затрудняют выявление конкретных генетических дефектов, приводящих к ЭЭ, НДЗ и КНФ. Как правило, наследственные формы этих заболеваний скрываются под масками идиопатических эпилепсий, церебральных параличей и множественных стигм дизэмбриогенеза, что усложняет постановку точного диагноза, а следовательно, выбор эффективных методов лечения и профилактики [12].

Одним из доступных подходов к предварительной диагностике наследственных болезней является глубокое фенотипирование, т. е. точный и всесторонний анализ фенотипических отклонений, при котором наблюдаются и описываются отдельные компоненты фенотипа [23]. В целях осуществления объективного глубокого фенотипирования применяют «The Human Phenotype Ontology» (HPO, https://hpo.jax.org) - стандартизированный словарь клинически значимых фенотипов, аннотаций фенотипов, связанных с более чем 7000 орфанными заболеваниями. HPO интегрирован с информационно-справочными системами Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM, www.omim.org) и Orphanet (www.orpha.net). Таким образом, глубокое фенотипирование на основе использования ресурсов HPO обладает огромным потенциалом для понимания всего клинического спектра и наследственной природы орфанных заболеваний. Глубокое фенотипирование - необходимый этап диагностики наследственной патологии - чем оно тщательнее осуществлено, тем эффективнее отбор для последующего молекулярно-генетического тестирования.

Один из методов секвенирования нового поколения (Next Generation Sequencing, или NGS) - экзомное секвенирование (ПЭС) дает возможность расшифровать одновременно структуру экзонов около 20 000 генов. Экзоны - кодирующие участки ДНК, составляя 1-2% от всего генома, чаще подвержены мутациям с патогенными эффектами. В современной литературе в качестве замены термина «мутации» применяют термины «варианты нуклеотидной последовательности» и «варианты числа копий» [24]. Поскольку 85% всех вариантов нуклеотидных

последовательностей, приводящих к заболеваниям, расположены именно в экзонах, то это делает ПЭС экономически эффективной альтернативой более дорогостоящему полногеномному секвенированию [13].

Роли генетических факторов в развитии изучаемых нами групп заболеваний посвящены ряд исследований. *Т.В. Кожановой с соавт.* [8] показана диагностическая эффективность методов секвенирования при исследовании 52 пациентов с эпилепсиями с задержкой психоречевого развития - мутации в генах выявлены в 57,7% случаев. Авторами не был запланирован дизайн клинического исследования и не проводилось глубокое фенотипирование в соответствии с HPO, что, по нашему мнению, необходимо для оптимизации долабораторного отбора пациентов.

В исследовании *Lindy A. S. et al.* [18] метод NGS с мультигенной панелью для 70 генов применен на выборке из 8565 пациентов с эпилепсией и нарушениями нервно-психического развития, выявив наследственную патологию у 15,4% случаев. Низкую эффективность панельного секвенирования можно объяснить отсутствием долабораторного отбора с использованием глубокого фенотипирования и метода экзомного секвенирования.

В работе *Мишиной И.А.,* 2020 г. [11] проведен клинико-генетический анализ пациентов с направляющим диагнозом «эпилепсия». В результате исследования методом ПЭС у 352 пациентов подтверждена наследственная природа их патологии. Среди них диагносцированы исследуемые нами болезни (ЭЭ, НДЗ), а также 5 групп заболеваний, которые в литературных источниках объединяются в КНФ [2]. Причем у 118 пациентов с ЭЭ выявлены 20 генетических вариантов. Не обнаружив у этих пациентов специфического симптомокомплекса, характерного для определенного генетического варианта ЭЭ, автор делает вывод о необходимости полноэкзомного секвенирования как оптимального метода точной диагностики ЭЭ. Использованный автором подход - поиск уникальных проявлений генетических вариантов ЭЭ - содержит в себе элементы метода глубокого фенотипирования. Однако, исследователи применили этот метод не для долабораторного отбора, а для дифференциальной диагностики установленных генетических вариантов ЭЭ.

Проблема недиагностированных неврологических заболеваний в Казахстане остается актуальной. Сложные состояния часто воспринимаются как множество сопутствующих диагнозов, вместо распознавания их как единого синдрома, что приводит к неточной диагностике, неэффективному лечению и росту расходов на здравоохранение. Молекулярно-генетические исследования ЭЭ, НДЗ, КНФ и других орфанных заболеваний в РК до сих пор не проводились, а регион недостаточно представлен в геномных исследованиях [17].

Настоящая работа выполнена в рамках проекта Генетического консорциума по редким детским неврологическим заболеваниям в странах Центральной Азии и Закавказья (CAT-RPND, https://www.cat-genomics.com/). Участие в данном проекте предоставило семьям с ЭЭ, НДЗ, КНФ доступ к молекулярной диагностике методом экзомного секвенирования на безвозмездной основе [17].

Целью настоящей работы является глубокое фенотипирование пациентов с ЭЭ, НДЗ, КНФ и выявление молекулярно-генетических причин их путем экзомного секвенирования среди детей Туркестанского региона для повышения точности диагностики.

Материалы и методы

Дизайн исследования: многоцентровое, кросс-секционное. Исследование проводилось в период с 10.06.2023г по 20.12.2023г. В 11 лечебно-профилактических медицинских учреждениях Туркестанской области были обследованы 250 детей до 18 лет, представленные детскими неврологами как труднодиагностируемые неврологические нарушения. Обследование включало сбор анамнеза, жалоб, наследственного анамнеза, физикальный и неврологический осмотр, а также анализ данных МРТ, КТ и ЭЭГ, описание признаков. В последующем из этой группы с учетом общих признаков наследственных болезней [1] и нижеследующих критериев включения и исключения формировалась окончательная выборка (n=79) с предположительно наследственной патологией. Критериями включения явились неврологические нарушения в разных сочетаниях следующих фенотипических отклонений: поражения мозжечка, пирамидных путей и подкорковых ганглиев, нейроретинальные дегенерации, множественные пороки развития, эпилептические синдромы, когнитивные и психические дисфункции. Критериями исключения являлись подтвержденная симптоматическая эпилепсия, изолированная эпилепсия, нейромышечные заболевания.

Для достижения цели применялись клинико-генеалогический, молекулярно-генетический и статистические методы. Клинико-генеалогический анализ включал сбор анамнеза и клинико-неврологическое обследование с глубоким фенотипированием, а также, составление и анализ родословной пробанда для определения наследственной природы заболевания. Глубокое фенотипирование проводилось с использованием базы данных HPO и ее инструмента Phenomizer, что позволило разделить пациентов на 3 группы: ЭЭ, НДЗ и КНФ. Оценка уровня нарушений моторных функций проводилась по шкале GMFCS [22], а степень умственной отсталости – согласно диагностическим критериям Протокола МЗ РК диагностики и лечения умственной отсталости от 05.10.2017г.

Молекулярно-генетическая диагностика осуществлялась методом экзомного секвенирования в лаборатории 3billion (г. Сеул, Южная Корея) для выявления однонуклеотидных вариантов (SNV), т. е. изменений в ДНК на уровне одного основания или нуклеотида в последовательности генома. Материалом для исследования послужила периферическая кровь пациентов. Геномную ДНК выделяли по стандартному протоколу, захват экзома проводился с использованием xGen Exome Research Panel v2, дополненной панелью Human mtDNA xGen и xGen Custom Hyb Panel v1 Integrated DNA Technologies (США). Секвенирование

выполнено на приборе NovaSeq 6000 Illumina (США). Интерпретация нуклеотидных вариантов осуществлялась с использованием компьютерной программы Evidence, созданной лабораторией 3billion в соответствии с Руководством Американского колледжа медицинской генетики и геномики и Ассоциации молекулярной патологии [24]. При этом учитывались следующие их клинически значимые характеристики: патогенный; вероятно, патогенный; неопределенного значения.

Результаты глубокого фенотипирования пациента с установленными SNV и CNV сравнивались с клиническим спектром, описанным в базах данных OMIM, Orphanet. Такое реверсивное (обратное) фенотипирование позволяет подтвердить или отвергнуть выявленные SNV / CNV как молекулярно-генетическую причину данного заболевания. Оценка вариантов неопределенного значения как причин заболевания проводилась путем коллегиального обсуждения в составе неврологов и нейрогенетиков.

Статистическая обработка результатов исследования проводились с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics 29.0.1.0. Произведен частотный анализ - расчет описательных статистик для дискретных данных (средние величины - среднее арифметическое, относительные величины – интенсивный показатель). При этом номинальные качественные данные преобразованы в порядковые числовые.

Структура и методы исследования были одобрены этическим комитетом Международного казахско-турецкого университета имени Х. А. Ясави, г. Туркестан, протокол № 16, от 08 июня 2023 г.

Результаты

В итоге обследования 250 детей с труднодиагностируемыми неврологическими нарушениями на основе критериев включения и исключения отобраны 79 детей предположительно с ЭЭ, НДЗ и КНФ. В отобранной группе 47 пациентов (59,5%) составили мальчики, 32 (40,5%) – девочки, средний возраст которых был равен 7,6 ±4,7 года. При этом 54 пациента (68,4%) имели диагноз «церебральный паралич», тогда как оставшиеся 25 пациентов (31,6%) - различные заболевания с множеством сопутствующих диагнозов. В соответствии с результатами клинико-неврологического обследования с глубоким фенотипированием и использованием Phenomizer-а в исследуемой выборке 12 (15,2%) детей составили группу с ЭЭ, 39 (49,4%) - с НДЗ, 28 (35,4%) – с КНФ. Количество компонентов фенотипа у отдельных индивидов в исследуемой выборке в соответствии с HPO варьировало от 2 до 33. Среди них наиболее часто встречающимися были следующие: судорожный синдром – у 54 (68,3%), стигмы дисэмбриогенеза (малые аномалии развития) - у 48 (60,7 %) пробандов. Пробанды были распределены на пять групп как по уровням развития крупных моторных функций по шкале GMFCS, так и по степени умственной отсталости (диаграммы 1 и 2 соответственно).

По итогам экзомного секвенирования в исследуемой группе из 79 пациентов у 41 (51,9%) выявлены геномные вариации, в том числе SNV - у 36 (87,8%), вариации числа копий (CNV) - у 5 (12,2%). Средний возраст пациентов с выявленными геномными вариациями составил 7,5 ±3.9 года. Распределение по полу составило: 21 девочка и 20 мальчиков. Причем, среди пациентов с диагнозом «церебральный паралич» геномные вариации выявлены у 27 из 54 пробандов (50,0%), а в группе с другими заболеваниями с множественными сопутствующими диагнозами – у из 25 (56,0%). У детей с ЭЭ обнаружены SNV/CNV у 8 из 12 (66,7%); с НДЗ – у 19 из 39 (48,7%); с КНФ - у 14 из 28 (50,0%). По результатам обратного фенотипирования из 4 пациентов, изначально отнесенных к группе ЭЭ, у одного оказалось CNV, у трех – SNV, ассоциированные с НДЗ, а в группах НДЗ и КНФ - по 2 вариаций числа копий. Таким образом, SNV у 36 пациентов в исследуемых группах распределились следующим образом: в группе с ЭЭ - 4 (11,1 %), НДЗ – 19 (52,8 %), КНФ – 13 (36,1 %). В соответствии с классификацией ACMG, однонуклеотидные варианты интерпретировались следующим образом: патогенные – 16 (44,4%), вероятно патогенные – 11 (30,6%), варианты неопределённого значения (VUS) – 9 (25,0%). Обратное фенотипирование подтвердило соответствие фенотипов пациентов клиническим данным из OMIM и Orphanet, что в сочетании с коллегиальным обсуждением, позволило оценить выявленные геномные вариации как причинные.

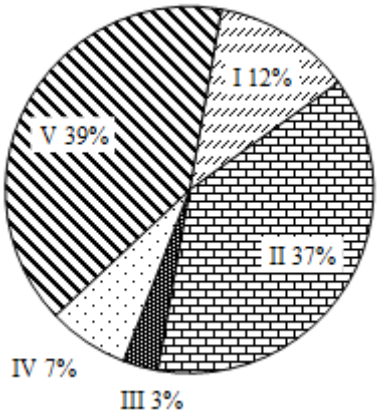


Диаграмма 1. Распределение пробандов по шкале GMFCS.
(Diagram 1: Distribution of probands according to GMFCS scale).

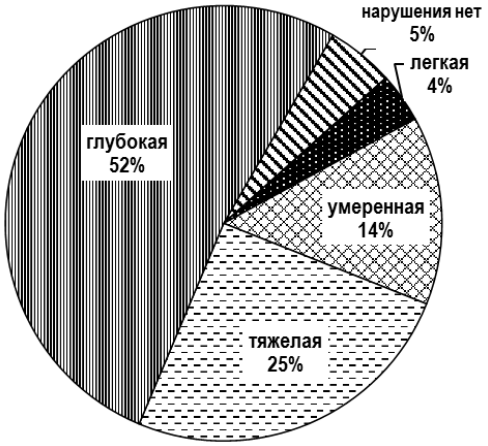


Диаграмма 2. Распределение пробандов по степени умственной отсталости / *Diagram 2: Distribution of probands by degree of intellectual disability*

Выявленные SNV у пациентов с ЭЭ относились к миссенс-, нонсенс- мутациям и мутациям со сдвигом рамки считывания и были ассоциированы с каналопатиями (Таблица 1).

Таблица 1.

Клинико-генетическая характеристика выявленных геномных вариаций.

(Table 1. Clinical and Genetic Characteristics of Identified Genomic Variations).

Пациент	Возраст	Пол	GMFCS	Умственная отсталость	Судорожный синдром	SNV / CNV	Тип мутации	Ассоциированный фенотип (OMIM / Orphanet)	Характеристика SNV по ACMG
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Эпилептические энцефалопатии									
1	7	Жен	II	Умеренная	Есть	KCNQ2	Нонсенс (stop-gained)	Developmental and epileptic encephalopathy 7	Вероятно патогенный
2	3	Жен	V	Глубокая	Есть	SCN8A	Миссенс	Developmental and epileptic encephalopathy 13	*Вариант неопределенного значения (VUS)*
3	10	Жен	II	Глубокая	Есть	CDKL5	Сдвиг рамки	Developmental and epileptic encephalopathy 2	Вероятно патогенный
4	3	Муж	II	Умеренная	Есть	SCN1A	Миссенс	Dravet syndrome	Вероятно патогенный
Нейродегенеративные заболевания									
5	10	Муж	I	Умеренная	Есть	KDM6B	Нонсенс (stop-gained)	Neurodevelopmental disorder with coarse facies and mild distal skeletal abnormalities	Вероятно патогенный
6	14	Жен	I	Умеренная	Есть	UBAP2L	Нонсенс (stop-gained)	Neurodevelopmental disorder with impaired language, behavioral abnormalities, and dysmorphic facies	Вероятно патогенный
7	5	Жен	II	Глубокая	Есть	TSC2	Нонсенс (stop-gained)	Tuberous sclerosis-2	Патогенный
8	10	Муж	IV	Тяжелая	Есть	FAR1	Миссенс	Cataracts, spastic paraparesis, and speech delay	Патогенный
9	5	Муж	I	Легкая	Есть	TSC1	Канонический сайт сплайсинга	Tuberous sclerosis-1	Патогенный
10	5	Муж	II	Умеренная	Есть	KLHL20	Миссенс	KLHL20-related disorder	Вероятно патогенный
11	4	Муж	V	Тяжелая	Есть	ANO3	Миссенс	Dystonia 24	Патогенный
12	3	Жен	V	Тяжелая	Нет	BRAT1	Сдвиг рамки	Neurodevelopmental disorder with cerebellar atrophy and with or without seizures	Вероятно патогенный
13	17	Жен	I	нет	Есть	TSC2	Сплайсинг	Tuberous sclerosis-2	*VUS*
14	14	Муж	III	Тяжелая	Есть	SCN1A	Миссенс	SCN1A-related disorder	*VUS*
15	5	Муж	V	Тяжелая	Нет	PRICKLE2	Интронный вариант	PRICKLE2-related neurodevelopmental disorder	*VUS*
16	6	Жен	V	Глубокая	Нет	SLC17A5	Миссенс	Salla disease	*Патогенный*
17	14	Жен	II	Легкая	Нет	MTHFS	Сдвиг рамки	Neurodevelopmental disorder with microcephaly, epilepsy, and hypomyelination	Вероятно патогенный
18	6	Жен	II	Глубокая	Есть	KCND2	Миссенс	KCND2-related neurodevelopmental disorder	Вероятно патогенный
19	7	Жен	V	Глубокая	Есть	FRA10AC1	Делеция	Neurodevelopmental disorder with growth retardation, dysmorphic facies, and corpus callosum abnormalities	Патогенный

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
20	12	Муж	II	Умеренная	Нет	LAMA1	Сдвиг рамки	Poretti-Boltshauser syndrome	Вероятно патогенный
21	6	Жен	V	Тяжелая	Есть	TRIO	Миссенс	Intellectual developmental disorder, autosomal dominant 44, with microcephaly	*VUS*
22	5	Муж	V	Глубокая	Есть	CUL4B/ GRIK2	Миссенс / миссенс	Intellectual developmental disorder, X-linked syndromic, Cabezas type / Intellectual developmental disorder, autosomal recessive 6	*VUS/VUS*
23	4	Жен	I	Тяжелая	Есть	DYRK1A	Сдвиг рамки	Intellectual developmental disorder, autosomal dominant 7	Патогенный
Комплексные неврологические фенотипы									
24	17	Жен	I	Тяжелая	Есть	3q29	Микроделеция	Chromosome 3q29 microdeletion syndrome	-
25	3	Жен	IV	Тяжелая	Есть	ARID1B	Сдвиг рамки	Coffin-Siris syndrome 1	Вероятно патогенный
26	10	Муж	II	Тяжелая	Нет	VPS13B	Нонсенс (stop-gained)	Cohen syndrome	Патогенный
27	13	Муж	II	Тяжелая	Нет	ITPR1	Миссенс	Gillespie syndrome	VUS
28	15	Жен	II	Умеренная	Есть	L2HGDH	Нонсенс (stop-gained)	L2-hydroxyglutaric aciduria	Патогенный
29	4	Муж	V	Глубокая	Нет	OCRL	Миссенс	Lowe syndrome	VUS
30	1	Жен	V	Глубокая	Нет	HRAS	Миссенс	Costello syndrome	Патогенный
31	5	Муж	II	Тяжелая	Нет	MKKS / IDS	Вариант усечения белка	Bardet-Biedl syndrome 6 / Mucopolysaccharidosis II	Патогенный/ Патогенный
32	5	Муж	V	Тяжелая	Есть	MTTL1	Митохондриальный вариант	Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes	Патогенный
33	8	Муж	II	Умеренная	Есть	FGFR2	Синонимный вариант	Crouzon syndrome	Патогенный
34	7	Жен	II	Тяжелая	Есть	KMT2D	Нонсенс (stop-gained)	Kabuki syndrome 1	Патогенный
35	6	Муж	II	Тяжелая	Нет	ARID1B	Сдвиг рамки	Coffin-Siris syndrome 1	Патогенный
36	11	Жен	IV	Тяжелая	Нет	WDFY3	Миссенс	Microcephaly 18, primary, autosomal dominant	VUS
37	9	Муж	I	Тяжелая	Есть	17p11.2	Делеция	Smith-Magenis syndrome	Патогенный
38	4	Жен	II	Тяжелая	Есть	17q12	Делеция	Chromosome 17q12 deletion syndrome	Патогенный
39	13	Муж	II	Умеренная	Есть	9p24.3p22.2	Дупликация	Связь с какими-либо специфическими синдромами не установлена.	Вероятно патогенный
40	6	Муж	II	Тяжелая	Нет	5p15.33p14	Делеция	Cri-du-chat syndrome	Патогенный
41	7	Жен	II	Глубокая	Есть	9p24.3p21.2	Дупликация	Trisomy 9p syndrome	Патогенный

В группе с НДЗ наряду со сдвигом рамки считывания, миссенс, нонсенс мутациями, были выявлены такие мутации как, канонический сайт сплайсинга, сплайсинг, интронный вариант. 12 из 19 пациентов (63,2%) этой группы оказались с нарушениями развития нервной системы (Developmental disorders), 3 пациента - с туберозным склерозом первого и второго типа. Причем, у пациента 22 с Developmental disorder были выявлены два SNV в генах CUL4B и GRIK2. У остальных пациентов были диагносцированы катаракта, спастический парапарез и задержка речи, дистония 24, болезнь Салла, синдром Поретти-Больцхаузера. (Таблица 1).

В группе с КНФ выявленные SNV включали следующие типы мутаций: миссенс, нонсенс, сдвиг рамки считывания, варианты усечения белка, митохондриальный и синонимный варианты. Все SNV в данной группе ассоциированы с редкими синдромами: Коффина-Сириса 1, Коэна, Гиллеспи, Лоу, Костелло, Барде-Бидля, Крузона, Кабуки 1, Смита-Магениса. У пациента 31 с синдромом Барде-Бидля выявлен также SNV, ассоциированный с мукополисахаридозом II типа. Кроме того, в этой группе выявлены пациенты с митохондриальным заболеванием и микроцефалией 18. Все CNV, отнесенные в группу КНФ по итогам обратного фенотипирования, включали: дупликации (удвоение участка хромосомы) - 9p24.3p21.2, 9p24.3p22.2; делеции (утрата участка хромосомы) - 3q29, 5p15.33p14.3, 17q12.

Подробная клинико-генетическая характеристика всех пациентов с молекулярно-генетическим диагнозом представлена в таблице 1.

Обсуждение результатов

Результаты нашего исследования показывают высокую гетерогенность группы детей с труднодиагностируемыми неврологическими нарушениями. 68% из 79 детей составили пациенты с различными формами ранее установленного диагноза «церебральный паралич» и остальные 32 % - другие заболевания, сопровождающиеся множественными сопутствующими состояниями, что подчеркивает сложности и возможные трудности в точности постановки диагноза. Проведенное глубокое фенотипирование с использованием инструмента Phenomizer позволило класифицировать этих пациентов на 3 группы: ЭЭ, НДЗ, КНФ. Наиболее частыми компонентами фенотипа в данных группах были судорожный синдром (68,3%), стигмы дисэмбриогенеза (60%) и 46,2% - тяжелые нарушения моторных функций (по шкале GMFCS IV и V уровни). Исследование когнитивных функций выявило преобладание тяжелой умственной отсталости (52%), что подтверждает высокий уровень инвалидизации. Таким образом, эти признаки, выявленные у пациентов путем глубокого фенотипирования на основе применения HPO, могут служить ориентиром для практического врача при предварительной диагностике на этапе долабораторного отбора.

Выявление геномных вариаций у 51,8% пациентов показывают высокую значимость генетических факторов в патогенезе труднодиагностируемых неврологических нарушений, что подтверждает необходимость включения экзомного секвенирования в стандартные алгоритмы для диагностики таких заболеваний. По данным мировой литературы диагностическая эффективность экзомного секвенирования у пациентов с неврологическими фенотипами без избирательного характера составляет 25 % [25]. Следовательно, использованное нами долабораторное глубокое фенотипирование повышает диагностическую эффективность экзомного секвенирования. Полученные данные о частоте наследственной компоненты в исследуемых группах согласуются с европейским регистром Orphanet [20].

Преобладание SNV среди выявленных геномных вариаций (87,8%) демонстрирует ведущую роль точечных мутаций в развитии этих заболеваний, в то время как CNV составляют меньшую, но все же существенную долю (12,2%) и характерны лишь для группы КНФ. Оценка SNV по классификации ACMG показала, что значительная доля вариантов (75,0%) относится к категории патогенных и вероятно патогенных, что служит подтверждением их причинной связи с фенотипами исследуемых пациентов [24]. Варианты с неопределенным значением (VUS), которые составили 25,0%, по-видимому, отражают пробелы в современном понимании редких генетических изменений и акцентируют необходимость дальнейших исследований для уточнения их роли. При этом их клиническая значимость регулярно пересматривается, поскольку лаборатория 3billion, проводившая экзомное секвенирование, периодически выполняет реанализ выявленных нуклеотидных вариантов с целью верификации их патогенности.

Обратное фенотипирование, дополненное коллегиальным обсуждением, сыграло вспомогательную роль в уточнении диагнозов и повышения точности интерпретации генетических результатов. Этот подход оказался особенно ценным в случаях, когда исходная клиническая гипотеза не совпадала с генетическими результатами, что позволило пересмотреть диагнозы ряда пациентов, в частности, изначально отнесенных к группе ЭЭ, у которых вариации были ассоциированы с НДЗ.

Выявленные мутации в группе пациентов с ЭЭ вызывают изменения структуры и функции белков ионных каналов. Эти изменения приводят к нарушению регуляции потока ионов через клеточные мембраны, что проявляется дисбалансом мембранного потенциала. В итоге повышается нейрональная возбудимость, следствием которой является гиперактивность нервных сетей и формирование эпилептической активности, характерной для данного заболевания. К примеру, у пациента 2 обнаружена миссенс-мутация в гене SCN8A, связанная с потенциал-зависимыми натриевыми каналами, которая оказывает прямое влияние на электрическую проводимость в нейронах. Этим объясняются тяжелые проявления заболевания у данного пациента, такие как фармакорезистентные судороги, глубокая умственная отсталость и значительная задержка моторного развития.

Обнаруженные в группе с НДЗ разнообразные типы генных мутаций, включая канонические сплайсинг-сайты и интронные варианты, показывают сложность

молекулярных механизмов, которые в конечном итоге приводят к повреждению или гибели нейронов. Разнообразие диагнозов в этой группе отражает широкий спектр фенотипов, ассоциированных с этими мутациями, что указывает на неоднородность патогенетических механизмов и их влияние на клинические проявления. Наличие у пациента 22 одновременно двух SNV в генах CUL4B (X-сцепленый рецессивный) и GRIK2 (аутосомно-рецессивный), связано с близкородственным браком родителей, что подтверждается проведенным генеалогическим анализом. К тому же у брата-близнеца выявлено редкое аутосомно-рецессивное заболевание – тирозинемия I типа. Тяжелое проявление заболевания у пробанда, по-видимому, связано с синергетическим эффектом действия этих генов, что приводит к усилению патогенеза.

Выявленные генетические изменения в группе с КНФ показывают широкий диапазон молекулярных механизмов, влияющих на структуру и функции белков, что лежит в основе развития редких синдромов. Разнообразие фенотипических компонентов и наличие малых аномалий развития в совокупности с результатами молекулярно-генетического тестирования позволило идентифицировать редкие наследственные синдромы. Одновременное выявление двух SNV (MKKS - аутосомно-рецессивный, IDS – X-сцепленный) у пробанда 31 можно объяснить близкородственным браком родителей. Обнаруженная у пациента 39 дупликация в области 9p24.3p22.2 не ассоциирована с известными синдромами. Однако в литературе зарегистрированы случаи дупликаций, частично или полностью охватывающих данный геномный регион, фенотипически сходные с наблюдаемыми у нашего пациента [14]. Это делает данный случай интересным с точки зрения возможных новых ассоциаций между данной мутацией и клиническим фенотипом.

У 38 из 79 исследованных пробандов генетические отклонения не обнаружены. Это может быть связано с негенетической природой их заболеваний, наличием мутаций в интронах, а также крупных делеций и дупликаций, выявление которых требует применения технологий полногеномного секвенирования [20]. Ограничением данного исследования является невозможность таких анализов. Еще одним фактором, влияющим на полноту полученных данных, является неполное представительство «трио» (генетическое тестирование пробанда и его родителей). Это обусловлено лимитами финансирования, отсутствием контакта отцов с семьями, отказами родителей от тестирования и другими факторами."

Частота выявленных генетических дефектов в исследуемых группах подтверждает значимость клинического исследования методом глубокого фенотипирования на долабораторном этапе. Однако она также указывает на ограниченность исключительно клинических подходов к диагностике. Это свидетельствует о необходимости комплексного клинико-генетического подхода, обеспечивающего более точную и своевременную диагностику редких неврологических заболеваний.

Выводы

Наше исследование выявило высокое генетическое разнообразие у детей с труднодиагностируемыми неврологическими нарушениями, подтвердив значительную роль генетических факторов. Глубокое фенотипирование на долабораторном этапе повысило эффективность экзомного секвенирования и способствовало постановке точного диагноза, особенно в сложных клинических случаях. Преобладание SNV над CNV подчеркивает значимость точечных мутаций в данной выборке, а высокий процент патогенных и вероятно патогенных вариантов подтверждает их причинную связь с фенотипами пробандов. Результаты исследования указывают на важность внедрения глубокого фенотипирования и экзомного секвенирования в стандартные протоколы диагностики редких неврологических заболеваний в регионах с ограниченным доступом к молекулярной диагностике. Исследование, проведенное в малоизученном регионе, вносит важный вклад в развитие глобальной геномики.

Финансирование: *Данное исследование финансировалось научно-исследовательским грантом компании 3Billion Южной Кореи, на основе договора о научном сотрудничестве между Южно-Казахстанской Медицинской Академией и Институтом неврологии Университетского колледжа Лондона (Institute of Neurology UCL) в рамках проекта Генетического консорциума по редким детским неврологическим заболеваниям в странах Центральной Азии и Закавказья (CAT-RPND, https://www.cat-genomics.com/).*

Конфликт интересов: *Все авторы ознакомлены с содержанием статьи и не имеют конфликта интересов.*

Вклад авторов: *Ерходжаева Н.Х. - литературный обзор, сбор данных, статистический анализ, написание драфт версии, описательная часть, переписка с редакцией журнала.*

Ажаев С.А. - литературный обзор, статистическая обработка, написание драфт версии, описательная часть, утверждение итоговой версии.

Жаркинбекова Н.А., Кайыржанов Р.Б. - научное руководство, внесение замечаний в драфт версию, утверждение итоговой версии.

Рустемова С.А., Сайфуллаева Л.К., Рашидов Э.Б., Сандыбаева А.Г. - сбор данных, формальный анализ.

Конфликт интересов. *Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.*

Сведения о публикации: *Данный материал не был опубликован в других изданиях и не находится на рассмотрении в других издательствах.*

Литература:

1. *Бочков Н.П., Смирнихина С.А.* Клиническая генетика, 4-е издание. — М.: Изд-во ГЭОТАР-Медиа, 2020. 79–84 с.

2. *Жигорева М.В., Левченко И.Ю.* Дети с комплексными нарушениями развития: Диагностика и сопровождение. — М.: Изд-во Национальный книжный центр, 2016. - 208 с

3. *Жукова А.А., Минец М.Л.* Биометрия: пособие. В трех частях. Часть 3. Корреляция и регрессия. Минск: БГУ. 2021, 103 с.

4. *Журавлева М.В., Лебедева А.Ю.* Организация

лекарственного обеспечения пациентов с редкими заболеваниями в г. Москве, на примере легочной артериальной гипертензии. Медицинский совет 2018. 16, С. 24–31.

5. Информационно-правовая система нормативных правовых актов Республики Казахстан «Әділет», https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2000021479#z65, “Об утверждении перечня орфанных заболеваний и лекарственных средств для их лечения (орфанных) от 20 октября 2020 года”. Дата обращения на сайт 02.04.2024.

6. Информационная система РК “Электронный регистр диспансерных больных”, https://www.eisz.kz. Дата обращения на сайт 12.03.2024.

7. Казахстанский фармацевтический вестник, “Орфанные заболевания в Казахстане”. https://pharmnewskz.com/ru/article/orfannye-zabolevaniya-v-kazahstane_17938 Дата обращения на сайт 10.03.2024.

8. *Кожанова Т.В., Жилина С.С., Мещерякова Т.И., Осипова К.В., Айвазян С.О., Притыко А.Г.* Эффективность экзомного секвенирования в диагностике эпилепсии у детей. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2019; 11 (4): 379-387. DOI: 10.17749/2077-8333.2019.11.4.379-387

9. *Куликова С.Л., Лихачев С.А., Зайцев И.И., Талабаев М.В., Козырева И.В.* Эпилептические энцефалопатии при моногенных эпилепсиях у детей: современное состояние проблемы. Актуальные проблемы неврологии в Беларуси. 2018 № 1, С.37–41.

10. Министерство здравоохранения Российской Федерации, https://minzdrav.gov.ru/documents/9731-perechen-redkih-orfannyh-zabolevaniy. Дата обращения на сайт 20.02.2024.

11. *Мишина И.А.* Клинико-генетический анализ моногенных вариантов ранних эпилептических энцефалопатий: дис. … канд. мед. наук. 2020

12. *Пак Л.А., Кузенкова Л.М., Фисенко А.П., Найденко А.В.* Генетически детерминированные болезни у детей в структуре детского церебрального паралича. Российский педиатрический журнал. 2018. № 21, С.324–330.

13. *Суспицын Е.Н., Тюрин В.И., Имянитов Е.Н., Соколенко А.П.* Полноэкзомное секвенирование: принципы и диагностические возможности. Педиатр. 2016. № 4. 142–146 с.

14. *Capkova Z, Capkova P, Srovnal J, Adamova K, Prochazka M, Hajduch M.* Duplication of 9p24.3 in three unrelated patients and their phenotypes, considering affected genes, and similar recurrent variants. Mol Genet Genomic Med. 2021 Mar. 9(3):e1592. doi: 10.1002/mgg3.1592. Epub 2021 Jan 17.

15. European Commission, https://health.ec.europa.eu/european-reference-networks/rare-diseases_en. Дата обращения на сайт 04.11.2023.

16. *Gurgel-Giannetti J., Lynch D.S., Paiva A.R.B., Lucato L.T., Yamamoto G., Thomsen C., Basu S., Freua F., et al.* novel complex neurological phenotype due to a homozygous mutation in FDX2. Brain. 2018 Aug 1.141(8):2289-2298. DOI: 10.1093/brain/awy172

17. *Kaiyrzhanov R., Zharkinbekova N., Guliyeva U., Ganieva M., Tavadyan Z., Gachechiladze T., Salayev K., Guliyeva S., Isayan M., Kekenadze M., et al.* Elucidating the genomic basis of rare pediatric neurological diseases in Central Asia and Transcaucasia. Nat Genet. 2024 Nov 22. doi: 10.1038/s41588-024-02016-x.

18. *Lindy A.S., Stosser M.B., Butler E. et al.* Diagnostic outcomes for genetic testing of 70 genes in 8565 patients with epilepsy and neurodevelopmental disorders. Epilepsia. 2018. 59:1062–1071. DOI: 10.1111/epi.14074

19. *Makarova E.V., Krysanov I.S., Vasilyeva T.P., Vasiliev M.D., Zinchenko R.A.* Evaluation of orphan diseases global burden. European Journal of Translational Myology. 2021 № 2, P. 1-8. DOI: 10.4081/ejtm.2021.9610.

20. *Nisar H., Wajid B., Shahid S., Anwar F., Wajid I., Khatoon A., Sattar M.U., Sadaf S.* Whole-genome sequencing as a first-tier diagnostic framework for rare genetic diseases. Experimental Biology and Medicine 2021 № 246. P. 2610–2617. DOI: 10.1177/15353702211040046.

21. *Nguengang Wakap S., Lambert D.M., Olry A., Rodwell C., Gueydan C., Lanneau V., Murphy D., Le Cam Y, Rath A.* Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database. European Journal of Human Genetics. 2020. № 28. P. 165–173. DOI: 10.1038/s41431-019-0508-0.

22. *Palisano G.R., Rosenbaum P., Walter S., Russell D., Galuppi B.* Development and reliability of a system, to classify gross motor function in children with cerebral palsy, Developmental Medicine & Child Neurology. 1997. № 39-4. P. 213-283

23. *Robinson P.N.* Deep phenotyping for precision medicine. Human Mutation. 2012 № 5, P. 777–780. DOI: 10.1002/humu.22080.

24. *Richards S., Aziz N., Bale S., Bick D., Das S., Gastier-Foster J., Grody W.W., Hegde M., Lyon E., Spector E., Voelkerding K., Rehm H.L.* Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: A joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genetics in medicine. 2015 № 17-5, P. 405–424. DOI: 10.1038/gim.2015.30.

25. *Yang Y., Muzny D.M., Reid J.G., Bainbridge M.N., Willis A., Ward P.A.* Clinical whole-exome sequencing for the diagnosis of mendelian disorders. N. Engl. J. Med. 2013; 369: 1502-1511. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1306555 .

References: [1-13]

1. Bochkov N.P., Smirnihina S.A. *Klinicheskaya genetika, 4-e izdanie* [textbook Clinical genetics, 4th edition] Moscow: GEOTAR-Media, 2023. pp. 79–84. [in Russian]

2. Zhigoreva M.V., Levchenko I.Ju. *Deti s kompleksnymi narusheniyami razvitiya: Diagnostika i soprovozhdenie* [Children with Complex Developmental Disabilities: Diagnosis and Support] — M.: Nacional'nyj knizhnyj centr, 2016. - P. 208. [in Russian]

3. Zhukova A.A., Minec M.L *Biometry: Manual. In three parts. Part 3. Correlation and regression.* Minsk: BGU. 2021, P. 103. [in Russian]

4. Zhuravleva MV, Lebedeva AY. Organizatsiya lekarstvennogo obespecheniya patsientov s redkimi zabolevaniyami v g. Moskve, na primere legochnoi arterial'noi gipertenzii. [Organization of pharmacological

support of patients with rare diseases in Moscow as exemplified by pulmonary arterial hypertension]. *Meditsinskiy sovet [Medical Council]*. 2018. (16):24-31. [in Russian]

5. *Informatsionno-pravovaya sistema normativnykh pravovykh aktov Respubliki Kazakhstan «Adilet»* [Legal information system of Regulatory Legal Acts of the Republic of Kazakhstan «Әділет»], https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2000021479#z65, "On the approval of the list of orphan diseases and medicines for their treatment (orphan diseases) of 20 October 2020". (accessed 02.04.2024). [in Russian]

6. *Informatsionnaya sistema RK "Elektronnyi registr dispansernykh bol'nykh",* https://www.eisz.kz [Information system of RK "Electronic register of dispensary patients"], https://www.eisz.kz. (Accessed 12.03.2024). [in Russian]

7. *Kazakhstanskii farmatsevticheskii vestnik, "Orfannye zabolevaniya v Kazakhstane"* [Kazakhstan Pharmaceutical Bulletin, "Orphan diseases in Kazakhstan"]. https://pharmnewskz.com/ru/article/orfannye-zabolevaniya-v-kazahstane_17938. (Accessed 10.03.2024). [in Russian]

8. Kozhanova T.V., Zhilina S.S., Mescheryakova T.I., Osipova K.V., Ayvazyan S.O., Prityko A.G. Effektivnost' ekzomnogo sekvenirovaniya v diagnostike epilepsii u detei. Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya. [Significance of exome sequencing for diagnosis of epilepsy in children]. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania* [Epilepsy and Paroxysmal Conditions]. 2019; 11 4): 379-387. DOI: 10.17749/2077-8333.2019.11.4.379-387 [in Russian]

9. Kulikova S.L., Likhachev S.A., Zaitsev I.I., Talabayev M.V., Kozyreva I.V. Epilepticheskie entsefalopatii pri monogennykh epilepsiyakh u detei: sovremennoe sostoyanie problemy [Epileptic encephalopathy in monogenic epilepsies in children: the current state of the problem]. *Aktual'nye problemy nevrologii v Belarusi* [Current issues of neurology in Belarus] Meditsinskie novosti. 2018. N1. P. 36–40. [in Russian]

10. Ministerstvo zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii [Ministry of Health of the Russian Federation], https://minzdrav.gov.ru/documents/9731-perechen-redkih-orfannyh-zabolevaniy. (Accessed 20.02.2024).

11. Mishina I. A. *Kliniko-geneticheskii analiz monogennykh variantov rannikh epilepticheskikh entsefalopatii:* dis. … kand. med. nauk. [Clinical and genetic analysis of monogenic variants of developmental and epileptic encephalopathies: Dissertation of the candidate of medical sciences], 2020. [in Russian]

12. Pak L.A., Kuzenkova L.M., fisenko A.P., Naidenko A.V. Geneticheski determinirovannye bolezni u detei v strukture detskogo tserebral'nogo paralicha [Genetically determined diseases in the structure of cerebral palsy in children]. *Rossiiskii Pediatricheskii Zhurnal* [Russian Pediatric Journal]. 2018; 21(6): 324-330. DOI: http://dx.doi.org/10.18821/1560-9561-2018-21-6-324-330. [in Russian]

13. Suspitsin E.N., Tyurin V.I., Imyanitov E.N., Sokolenko A.P. Polnoekzomnoe sekvenirovanie: printsipy i diagnosticheskie vozmozhnosti [Whole exome sequencing: principles and diagnostic capabilities]. Pediatr [Pediatrician] (St Petersburg), 2016;7(4):142-146 [in Russian].

Информация об авторах:

Жаркинбекова Назира Асановна - к.м.н., профессор, заведующая кафедрой неврологии, психиатрии, реабилитологии и нейрохирургии Южно-Казахстанской медицинской академии. Главный внештатный невролог УЗ Туркестанской области. Почтовый адрес**:** 160019 г. Шымкент, пл. Аль-Фараби, 1, E-mail: nazirazhar@mail.ru, Телефон: +7 (775) 213 5887.

Каиыржанов Рауан Багданович - MD, PhD, клинический научный сотрудник, Отделение нервно-мышечных заболеваний, Институт неврологии UCL**.** Почтовый адрес: Лондон WC1N 3BG, Великобритания, E-mail: r.kaiyrzhanov@gmail.com, Телефон: +7 (705) 755 1405.

Ажаев Совет Ажаевич - к.м.н., доцент, профессор Международного Казахско-Турецкого Университета им. Х.А. Ясави. Почтовый адрес: 161200, Туркестан, ул. Б. Саттарханова 29, E-mail: sovet.azhayev@ayu.edu.kz, Телефон: +7 707 122 3959.

Рустемова Сандугаш Абдуллавна - к.м.н., зам.гл.врача КДЦ МКТУ имени Х.А.Ясави. Почтовый адрес: 161200, Туркестан, ул. Б. Саттарханова 29, E-mail: sandugash.rustemova@ayu.edu.kz; Телефон: +7 701 734 7743

Сайфуллаева Лалахан Кудратуллақызы - врач невролог, Реабилитационный центр Камкорлык. Почтовый адрес: 161200, Туркестан, ул. 160-й квартал, 6, E-mail: azari_91@mail.ru, Телефон: +7 705 849 8855.

Рашидов Эляр Бахтиярович – врач невролог, Учреждение «Больница Акмарал». Почтовый адрес: 161200, Туркестан, ул. Г. Муратбаева 24, E-mail: elyar_1990@mail.ru, Телефон: +7 702 182 9084.

Сандыбаева Айгуль Галымжановна - врач невролог, Туркестанская городская поликлиника. Почтовый адрес: 161200, Туркестан, ул. 160-й квартал, 6, E-mail: aigulya_90_25@mail.ru, Телефон: +7 701 690 6890.

Автор корреспондент:

Ерходжаева Нигара Халмахамметовна – PhD докторант третьего года обучения по специальности «Медицина», Международный Казахско-Турецкий Университет им. Х.А. Ясави, детский невропатолог КДЦ МКТУ им.Х.А.Ясави.

Почтовый адрес: 161200, Туркестан, ул. Б. Саттарханова 29,

E-mail: nigara.erkhodzhaeva@ayu.edu.kz

Телефон: +7 (702) 882 04 00.

Получена: 13 Мая 2024 / Принята: 29 Октября 2024 / Опубликована online: 30 Декабря 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.6.013

УДК 616.71-007.234

КОМОРБИДНОСТЬ ПРИ ОСТЕОАРТРИТЕ

Марал Г. Ногаева[1], https://orcid.org/0000-0003-1182-5967
Венера Б. Хабижанова[1], https://orcid.org/0000-0002-7488-0173
Айгуль Е. Тажиева[1], https://orcid.org/0000-0002-8983-1868
Майя В. Горемыкина[2], https://orcid.org/0000-0002-5433-7771
Самал М. Исаева[1], https://orcid.org/0000-0002-0020-8464
Дина С. Дильманова[1],

[1] **Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова г. Алматы, Республика Казахстан.**
[2] **НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан;**

Резюме

Введение. Коморбидная патология, сопровождающая большинство хронических неинфекционных заболеваний, не только негативно влияет на лечение пациентов, но и значительно ухудшает их качество жизни. Остеоартрит (ОА) - заболевание, ассоциированное с возрастом и характеризующееся высокой коморбидностью.

Цель исследования: выявить наиболее часто встречающиеся коморбидные состояния у пациентов с ОА.

Материалы и методы: Дизайн исследования: Исследование является проспективным, контролируемым. Период проведения исследования с 01 сентября по 01 декабря 2022г. в КГП на ПХВ «Городской поликлиники» №5. Обследовано 60 больных с достоверным диагнозом ОА, из них 12 мужчин (20%), 48 женщин (80%), средний возраст (63,37±10,1 лет), средняя длительность болезни (6,89±7,45). Все пациенты подписали информированное согласие до начала исследования. Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью программы Statistica-6, где $p<0,05$ считали их достоверными.

Результаты. В основном преобладали женщины 80%, старше 50 лет. Из 60 пациентов ОА гонартроз выявлен у 44 (73,3%), коксартроз у 4 (6,7%), генерализованная форма – у 12 (20%), с превалированием больных со II рентгенологической стадией. Сопутствующие заболевания имели все 60 пациентов с ОА, из них с наличием двух и более коморбидных патологий было 92,2%. Ведущее место в структуре коморбидности занимала патология сердечно-сосудистой системы у 31 (51,7%), в том числе артериальная гипертензия (АГ) у 18 (58%), ишемическая болезнь сердца (ИБС) - 13 (42%) пациентов, при этом преобладала стенокардия напряжения II функционального класса. Среднее систолическое давление исходно и в динамике составило 123,39±17,02 мм рт. ст., показатели диастолического давления исходно и в динамике были в пределах 82,62±5,05. На втором месте эндокринная патология у 16 (26,7%) больных. 6 (10%) пациентов имели остеопороз (ОП) и получали бисфосфонаты.

Выводы. Практически все пациенты ОА имеют коморбидную патологию, при этом в 92,2% случаев пациенты имеют два и более сопутствующих заболевания. Наиболее частыми сопутствующими патологиями являются заболевания сердечно-сосудистой системы (51,7%, в том числе АГ – у 58% пациентов), болезни эндокринной системы у 16 пациентов (26,7%), из них ожирение у 8 (50%), сахарный диабет (СД) 2 типа у 5 (31,3%), гипотиреоз – у 3 (18,7%) соответственно и ОП у 10% пациентов.

Ключевые слова: *остеоартрит, гонартроз, коморбидность, артериальная гипертензия, сахарный диабет, остеопороз.*

Abstract

COMORBIDITY IN OSTEOARTHRITIS

Maral G. Nogayeva[1], https://orcid.org/0000-0003-1182-5967
Venera B. Khabizhanova[1], https://orcid.org/0000-0002-7488-0173
Aigul E. Tazhiyeva[1], https://orcid.org/0000-0002-8983-1868
Maya V. Goremykina[2], https://orcid.org/0000-0002-5433-7771
Samal M. Issayeva[1], https://orcid.org/0000-0002-0020-8464
Dina S. Dilmanova[1]

[1] **Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan;**
[2] **NJSC «Semey Medical University», Semey, Republic of Kazakhstan.**

Introduction. Comorbid pathology, which accompanies most chronic non-communicable diseases, not only negatively affects the treatment of patients, but also significantly worsens their quality of life. Osteoarthritis (OA) is an age-related disease characterized by high comorbidity.

Aim: to identify the most common comorbid conditions in patients with OA.

Materials and methods: Study Design: The study is prospective, controlled. The study period is from September 01 to December 01, 2022. in the KGP on the REM "City Polyclinic" No. 5. 60 patients with a reliable diagnosis of OA were examined, including 12 men (20%), 48 women (80%), mean age (63.37±10.1 years), mean duration of illness (6.89±7.45). All patients signed an informed consent prior to the start of the study. Statistical processing of the obtained data was carried out using the Statistica-6 program, where p<0.05 was considered significant.

Results. Mostly dominated by women 86.7%, over 50 years old. Out of 60 patients with OA, gonarthrosis was detected in 44 (73.3%), coxarthrosis in 4 (6.7%), generalized form - in 12 (20%), with the prevalence of patients with X-ray stage II. All 60 patients with OA had concomitant diseases, of which 92.2% had two or more comorbid pathologies. The leading place in the structure of comorbidity was occupied by pathology of the cardiovascular system in 31 (51.7%) patients, including arterial hypertension (AH) in 18 (58%) patients, coronary heart disease (CHD) in 13 (42%) patients, with this was dominated by angina pectoris II functional class. The mean systolic pressure at baseline and over time was 123.39±17.02 mm Hg. Art., indicators of diastolic pressure initially and in dynamics were within 82.62±5.05. In second place is endocrine pathology in 16 (26.7%) patients. Six (10%) patients had osteoporosis (OP) and received bisphosphonates.

Conclusions. Almost all OA patients have a comorbid pathology, while in 92.2% of cases patients have two or more concomitant diseases. The most common comorbidities are diseases of the cardiovascular system (51.7%, including hypertension in 58% of patients), diseases of the endocrine system in 16 patients (26.7%), of which obesity in 8 (50%), Type 2 diabetes in 5 (31.3%), hypothyroidism in 3 (18.7%), respectively, and OP in 10% of patients.

Key words: *osteoarthritis, gonarthrosis, comorbidity, arterial hypertension, diabetes mellitus, osteoporosis.*

Түйіндеме

ОСТЕОАРТРИТ КЕЗІНДЕГІ КОМОРБИДТІ АУРУЛАР

Марал Г. Ногаева[1], https://orcid.org/0000-0003-1182-5967

Венера Б. Хабижанова[1], https://orcid.org/0000-0002-7488-0173

Айгуль Е. Тажиева[1], https://orcid.org/0000-0002-8983-1868

Майя В. Горемыкина[2], https://orcid.org/0000-0002-5433-7771

Самал М. Исаева[1], https://orcid.org/0000-0002-0020-8464

Дина С. Дильманова[1]

[1] **ҚеАҚ «С. Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті», Алматы қ., Қазақстан Республикасы;**

[2] **КеАҚ «Семей медицина университеті», Семей қ., Қазақстан Республикасы.**

Кіріспе. Созылмалы инфекциялық емес аурулардың көпшілігімен бірге жүретін коморбидті патология науқастарды емдеуге теріс әсер етіп қана қоймайды, сонымен қатар олардың өмір сүру сапасын айтарлықтай нашарлатады. Остеоартрит (ОА) - бұл жоғары коморбидті аурумен сипатталатын жасқа байланысты ауру.

Зерттеудің мақсаты: ОА бар науқастарда жиі кездесетін коморбидті жағдайларды анықтау.

Материалдар мен әдістер: Зерттеу дизайны: Зерттеу перспективті, бақыланатын болып табылады. Зерттеу мерзімі 2022 жылдың 01 қыркүйегінен 01 желтоқсанына дейін КМК ШЖҚ №5 «Қалалық емхана» жүргізілді. ОА сенімді диагнозы бар 60 науқас тексерілді, оның ішінде 12 ер (20%), 48 әйел (80%), орташа жасы (63,37±10,1 жас), аурудың орташа ұзақтығы (6,89±7,45). Барлық пациенттер зерттеу басталғанға дейін ақпараттандырылған келісімге қол қойды.

Алынған мәліметтерді статистикалық өңдеу Statistica-6 бағдарламасы арқылы жүзеге асырылды, мұнда p<0,05 маңызды деп саналды.

Нәтижелер. Көбінесе 80% әйелдер, 50 жастан асқандар. ОА-мен ауыратын 60 науқастың 44-інде (73,3%) гонартроз, 4-інде (6,7%) коксартроз, 12-де (20%) генерализденген түрі, II рентгендік сатысы бар науқастардың басымдығымен анықталды. ОА бар 60 науқастың барлығында қатар жүретін аурулар болды, олардың 92,2% -ында екі немесе одан да көп ілеспелі патологиялар болды. Қосалқы ауру құрылымында жетекші орынды 31 (51,7%) науқаста жүрек-қантамыр жүйесінің патологиясы, оның ішінде 18 (58%) науқаста артериялық гипертензия (АГ), 13 (42%) жүректің ишемиялық ауруы (ЖИА) алды, яғни науқастарда стенокардияның II функционалдық классы басым болды. Орташа систолалық қысым 123,39±17,02 мм сын.бағ. құрады. Диастолалық артериальды қан қысымның бастапқы және динамикадағы көрсеткіштері 82,62±5,05 шегінде болды. Екінші орында 16 (26,7%) науқаста эндокриндік патология. Алты (10%) пациентте остеопороз (ОП) болды және бисфосфонаттар алды.

Қорытындылар. ОА бар науқастарының барлығында дерлік ілеспелі патология кездеседі, бұл ретте 92,2% жағдайда екі немесе одан да көп қатар жүретін аурулар бар. Көбінесе қатар жүретін аурулар жүрек-қантамыр жүйесі аурулары (51,7%, оның ішінде 58% науқастарда гипертония), 16 науқаста эндокриндік жүйе аурулары (26,7%), оның ішінде семіздік - 8 (50%), 2 типті қант диабеті - 5 (31,3%), гипотиреоз – 3 (18,7%) және 10% науқастарда ОП.

Түйінді сөздер: *остеоартрит, гонартроз, қатар жүретін ауру, артериялық гипертензия, қант диабеті, остеопороз.*

Для цитирования / For citation / Дәйек сөз үшін:

Ногаева М.Г., Хабижанова В.Б., Тажиева А.Е., Горемыкина М.В., Исаева С.М., Дильманова Д.С. Коморбидность при остеоартрите // Наука и Здравоохранение. 2024. Т.26 (6). С. 106-115. *doi 10.34689/SH.2024.26.6.013*

Nogaeva M.G., Khabizhanova V.B., Tazhiyeva A.E., Goremykina M.V., Issayeva S.M., Dilmanova D.S. Comorbidity in osteoarthritis // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2024. Vol.26 (6), pp. 106-115. *doi 10.34689/SH.2024.26.6.013*

Ногаева М.Г., Хабижанова В.Б., Тажиева А.Е., Горемыкина М.В., Исаева С.М., Дильманова Д.С. Остеоартрит кезіндегі коморбидті аурулар // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2024. Т.26 (6). Б. 106-115. *doi 10.34689/SH.2024.26.6.013*

Введение

В настоящее время ОА рассматривается как сложный патофизиологический процесс, который характеризуется клеточным стрессом и деградацией экстрацеллюлярного матрикса, возникающими при макро- и микроповреждениях суставов, являясь основным источником боли и инвалидности [1, 20]. Пациенты с ОА имеют одно или несколько коморбидных заболеваний. Коморбидная патология, сопровождающая большинство хронических заболеваний, не только негативно влияет на лечение пациентов, но и значительно ухудшает их качество жизни [6, 21].

Развитие и усугубление коморбидности у пациентов с ОА может быть объяснено хроническим системным воспалением (ХСВ) и его выраженностью [3].

ХСВ – это типовой мультисиндромный патологический процесс, развивающийся при системном повреждении и характеризующийся тотальной воспалительной реактивностью эндотелиоцитов, плазменных и клеточных факторов крови, соединительной ткани, а на заключительных этапах – и микроциркуляторными расстройствами в жизненно важных органах и тканях. Микроциркуляторные расстройства являются ключевыми составляющими ХСВ, также проявляется окислительным стрессом, повышением концентраций циркулирующих цитокинов и активацией многочисленных клеток воспаления, синтезирующих собственные медиаторы [9, 11, 12]. Среди основных медиаторов ХСВ выделяют: провоспалительные интерлейкины (ИЛ) -1, 2, 6, 8, 9, 12, 18, фактор некроза опухоли (ФНО-α), С-реактивный белок (СРБ) [22, 25] и т.д.

Наиболее изученным фактором риска является СРБ, который, будучи центральным белком острой фазы воспаления, может увеличивать воспалительный каскад, усиливая продукцию провоспалительных цитокинов ИЛ-1α, ИЛ-1β, ИЛ-6 и ФНО-α периферическими мононуклеарными клетками и альвеолярными макрофагами [30].

Цель исследования: выявить наиболее часто встречающиеся коморбидные состояния у пациентов с ОА.

Материалы и методы:

Дизайн исследования: Исследование является проспективным, контролируемым.

Период проведения исследования с 01 сентября по 01 декабря 2022г. в КГП на ПХВ «Городской поликлиники» №5. Обследовано 60 больных с достоверным диагнозом ОА, из них 12 мужчин, 48 женщин, средний возраст (63,37±10,1), средняя длительность болезни (6,89±7,45) лет. Все пациенты подписали информированное согласие до начала исследования.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью программы Statistica-6, где $p<0,05$ считали достоверными.

Основа лечения ОА включает физические упражнения, снижение массы тела в сочетании с применением базисной терапии, выбор которой основывается на фенотипе заболевания и коморбидных состояний [5, 8].

Критерием включения был диагноз ОА в соответствии с критериями Американского колледжа ревматологов (ACR) [13].

Критерии исключения были, псориатический и подагрический артриты, ревматоидный артрит, системные заболевания соединительной ткани, декомпенсированные заболевания сердечно-сосудистой, дыхательной и мочевыделительной системы.

Всем пациентам был проведен комплекс клинических исследований с целью подтверждения диагноза, включающих физикальный осмотр, инструментально-лабораторные исследования. Лабораторные обследования, согласно договору, проводились в КГП на ПХВ «Городская поликлиника №5».

Оценку боли, выраженности скованности и функциональных возможностей больного проводилось с использованием визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) [2]. ВАШ предназначена для измерения интенсивности боли, которая представляет собой непрерывную шкалу в виде горизонтальной или вертикальной линии длиной 10 см (100 мм) и расположенными на ней двумя крайними точками: «отсутствие боли» и «сильнейшая боль, какую можно только представить». С помощью функционального индекса Western Ontario and McMaster Universities Ostheoarthritis Index (WOMAC) оценивали состояние суставов по трем параметрам: болевой синдром, скованность и функциональную активность суставов. Индекс WOMAC - высокоинформативный показатель, который рассчитывается с помощью опросника, состоящего из 24 вопросов. С помощью ВАШ и WOMAC имеется возможность определить состояние и степень суставной декомпенсации [14].

Лабораторные исследования включали стандартные обследования (ОАК, ОАМ, биохимические показатели липидного и углеводного обмена, аминотрансферазы); С-реактивный белок (СРБ), выполнялись рентгенологическое исследование суставов, электрокардиография, проводилось измерение артериального давления и частоты сердечных сокращений.

Результаты исследования

По данным нашего исследования коморбидные заболевания имели все 60 пациентов с ОА, из них с наличием двух и более патологий было у 92,2%. ОА в основном заболевали женщины. Частота выявленной коморбидной патологии у пациентов с ОА отражена на рисунке 1.

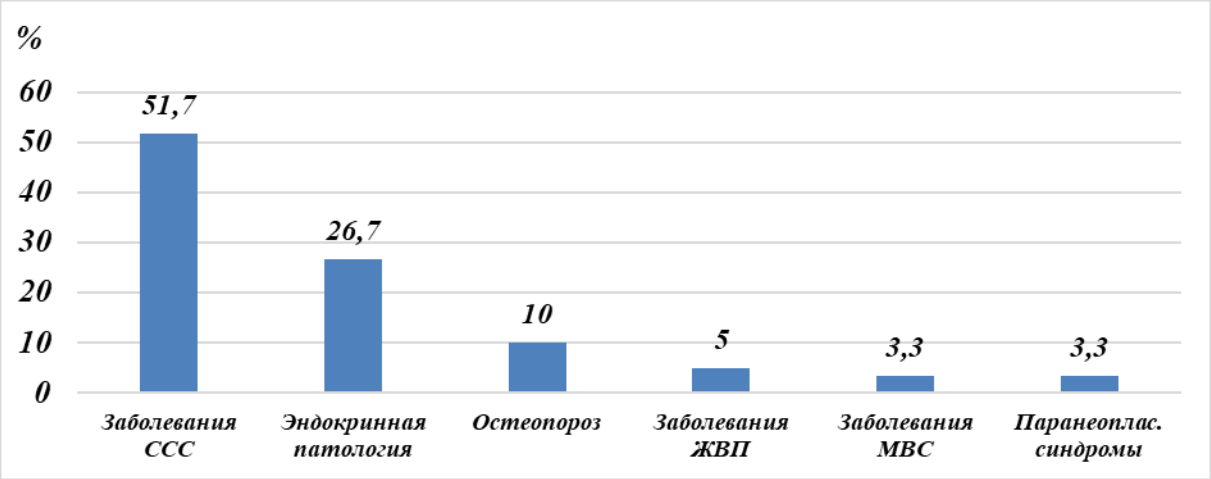


Рисунок 1. Частота выявленной коморбидной патологии у пациентов с ОА /
(Picture 1. Frequency of identified comorbid pathology in patients with OA (%)).

У 31 (51,7%) пациента среди коморбидных заболеваний ведущее место занимает патология сердечно-сосудистой системы, в том числе артериальная гипертензия (АГ) - у 18 (58%), ишемической болезни сердца (ИБС) - у 13 (42%) больных, при этом преобладала стенокардия напряжения II функционального класса.

На втором месте эндокринная патология выявлена у 16 пациентов (26,7%) больных, в том числе: у 8 (50%) - ожирение, у 5 (31,3%) сахарный диабет (СД) 2 типа, гипотиреоз – у 3 (18,7%) соответственно. У 6 (10%) пациентов остеопороз (ОП). Заболевания желчевыводящих путей (хронический холецистит) в стадии ремиссии выявлено у 3 (5%). Хронические заболевания мочевыводящих путей, выявлялись у 2 (3,3%) больных ОА. Паранеопластические синдромы у 2 (фиброаденома молочной железы у 1 (1,66%), экстирпация матки – у 1 (1,66%)) пациенток. У 66% больных первичный генерализованный ОА, в 39,4% случаев - вторичный ОА. Сочетание остеоартрита и остеопороза составило 10% случая.

В таблице 1 представлена динамика эффективности болевого синдрома, скованности и функциональной активности суставов до и после терапии. Оценка эффективности терапии у пациентов с ОА проводилась исходно, через 1 месяц и через 2 месяца лечения. До терапии у больных с ОА ВАШ составил 82,3±11,48, через один месяц 41,16±5,75, через 2 месяца 8,8±5,01, WOMAG исходно составил 110,4±15,31, через 1 месяц 55,2±7,66 и через 2 месяца 18,7±2,4, по обоим параметрам отмечается достоверное снижение показателей (p<0.01). Под влиянием терапии, отмечалось достоверное (p<0,01) снижение активности воспалительного процесса и выраженности функциональных нарушений, что свидетельствовало о снижении активности болезни до минимальной.

Таблица 1.

Динамика эффективности болевого синдрома, скованности и функциональной активности суставов до и после терапии /
(Table 1. Dynamics of the effectiveness of pain, stiffness and functional activity of joints before and after therapy)

Параметры	Выраженность боли (ВАШ) (n-30)	WOMAG Суммарный индекс (выраженности боли, скованность, функциональная недостаточность
Исходно	82,3±11,48	110,4±15,31
Через 1 месяц	41,16±5,75*	55,2±7,66*
Через 2 месяца	8,8±5,01*	18,7±2,4*
*Примечание: * - p<0.01*		

Таблица 2.

Клиническая характеристика обследованных больных ОА (n-60) /
(Table 2. Clinical characteristics of the examined OA patients (n-60))

Показатель	Число больных, n %
Женщины	48 (80%)
Мужчины	12 (20%)
Возраст, годы	63,37±10,1
Длительность заболевания	6,89±7,45
Рентгенологическая стадия	
I	8 (13,3%)
II	28 (46,7%)
III	17 (28,3%)
IV	7 (11,7%)
Терапия	
НПВП	17 (28,4%)
SYSADOA	43 (71,6%)

Из таблицы 2 следует, что в основном преобладали женщины 48 (80%), средний возраст больных составил 63,37±10,1 года, длительность заболевания около 7 лет. По данным рентгенологической картины, преобладают пациенты с II и III стадией 28 (46,7%) и 17 (28,3%) соответственно. Пациенты с гонартрозом – 43 (71,7%), коксартрозом 17 (28,3%).

При лечении пациентов с ОА и коморбидностью необходимо учитывать факторы неблагоприятных исходов ОА, и факторы риска коморбидных заболеваний. Лечение должно быть комплексным и состоять из немедикаментозного, медикаментозного и хирургического компонента [15]. Рекомендации Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза, остеоартрита и мышечно-скелетных заболеваний (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO), которые определяют приоритетность лечебных мероприятий у пациентов с ОА коленных суставов, были представлены в 2014 г., в 2019 г. с учетом новых доказательств эффективности и безопасности препаратов, используемых в лечении ОА, алгоритм был обновлен [15].

Немедикаментозное лечение проводилось в течение всего периода ведения пациента, и считается необходимым для уменьшения боли и улучшения функции суставов и качества жизни. Информирование/обучение больных, коррекция избыточной массы тела, физические упражнения - являются факторами риска ССЗ, СД, использование фиксаторов на коленные суставы, ортопедические приспособления, ортезы, ходьба с тростью корригируют оси конечностей, разгружают сустав, также препятствуют падениям за счет головокружений, неустойчивости походки, артериальной гипертензии. Необходимо проводить коррекцию гипоксии, гипергликемии, гиперхолестеринемии, гиперурикемии, как для лечения коморбидных состояний, так и для лечения ОА [4].

В 2023г. представлены обновленные рекомендации ОА, которые были сформулированы на основе научных данных и мнений экспертов для определения оптимального лечения ОА тазобедренного и коленного суставов [19]. Обновленные рекомендации были реорганизованы в два всеобъемлющих принципа и восемь рекомендаций по немедикаментозному базовому лечению остеоартрита тазобедренного и коленного суставов.

Принципы

А. У людей с ОА тазобедренного или коленного суставов использовать биопсихосоциальный подход для оценки физического и психологического состояний, повседневной активности, включая работу социальных детерминант и факторов окружающей среды.

Б. Лечение больных с ОА тазобедренного или коленного суставов должно основываться на совместном принятии решений с учетом потребностей, предпочтений и возможностей человека.

Рекомендация 1

Больным с ОА тазобедренного или коленного суставов следует предложить индивидуальный многокомпонентный план лечения, включающий рекомендуемые основные немедикаментозные подходы.

Рекомендация 2

Больным с ОА тазобедренного или коленного суставов следует предоставлять информацию по обучению самостоятельного лечения (с учетом доступных способов оказания помощи), и эти рекомендации следует включать и закреплять при последующих клинических встречах.

Рекомендация 3

Всем больным с ОА тазобедренного или коленного суставов следует предлагать программу упражнений (например, силовые, аэробные, нейромоторные) с адекватной дозировкой, адаптированной к их физическим возможностям, предпочтениям и доступным услугам.

Рекомендация 4

Способ выполнения упражнений (например, индивидуальные или групповые занятия, контролируемые или неконтролируемые, очные или с использованием цифровых технологий, наземные или водные упражнения) следует выбирать в соответствии с местной доступностью и предпочтениями пациента. Предпочтительно, чтобы упражнения были включены в индивидуальный план физической активности.

Рекомендация 5

Больным с ОА тазобедренного или коленного суставов следует предложить обучение по поддержанию веса. Людям с избыточным весом или ожирением следует снизить вес.

Рекомендация 6

Больным с ОА тазобедренного или коленного суставов следует рассмотреть возможность использования вспомогательных средств для ходьбы, вспомогательных устройств и приспособлений дома и на работе, ношение соответствующей обуви, для уменьшения боли и повышения физической активности.

Рекомендация 7

Больным с ОА тазобедренного или коленного суставов, имеющих риск потери трудоспособности, следует своевременно предоставлять консультации, связанные с их профессиональной работой, и, при необходимости, направлять на консультацию к специалисту.

Рекомендация 8

Рассмотреть возможность об изменении образа жизни (например, физическая активность, снижение веса) для людей с ОА тазобедренного или коленного суставов.

Эти рекомендации касательно необходимости изменения образа жизни у людей с ОА тазобедренного и коленного суставов, сосредоточена конкретно на физической активности и снижения веса как части здорового образа жизни, поскольку эти аспекты особенно актуальны для людей с ОА тазобедренного или коленного суставов.

Медикаментозная терапия включает в себя длительный прием (6 мес.) симптоматических препаратов замедленного действия Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis (SYSADOA) хондроитин сульфат, глюкозамин сульфат (перорально, внутримышечно), препараты гиалуроновой кислоты [10].

В период обострения суставного синдрома применение быстродействующих НПВП на 5-12 дней (парацетамол в дозе не более 3 г/сут) на фоне лечения SYSADOA.

По данным нашего исследования больные в период обострения заболевания получали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) в таблетированной форме и местно - 17 (28,3%) больных, из них мелоксикам 15 мг в сутки 10 (58,8%), клодифен гель - 7 (41,2%) пациентов в сочетании с ингибиторами протонной помпы (особенно больные с заболеваниями ЖКТ) с положительным эффектом. 43 (71,7) больных принимали глюкозамин сульфат, хондроитин сульфат вне обострения в течении 3-6 месяцев. Артериальное давление (АД) строго фиксировалось до и после терапии. Среднее систолическое давление исходно и в динамике составило 125,38±17,02 мм.рт.ст. Показатели диастолического давления исходно и в динамике были в пределах 80,62±5,05 мм.рт.ст. В динамике лечения НПВП повышения АД зафиксировано не было. ЭКГ исходно и в динамике терапии не выявило ухудшение показателей. ЧСС в среднем 76,1 ±3,01.

Таблица 3.

Динамика маркеров воспаления (n-60) до и после терапии / *(Table 3. Dynamics of inflammatory markers (n-60) before and after therapy).*

Параметры	СОЭ	СРБ
Исходно	17,7±1,2	7,6±0,2
Через 3 месяца	8,1±1,6*	3,8±0,9*
*Примечание: * - p<0.01*		

В нашем исследовании мы отразили (таблица 3) динамику маркеров воспаления больных ОА, под влиянием терапии, отмечалось достоверное (p<0,01) снижение активности воспалительного процесса, что свидетельствовало о снижении активности болезни до минимальной.

В таблице 4 представлена динамика СОЭ, СРБ у больных ОА на фоне сердечно-сосудистой патологии (АГ и ИБС).

Таблица 4.

Динамика СОЭ, СРБ до и после терапии на фоне сердечно-сосудистой патологии (АГ и ИБС) / *(Table 4. Dynamics of ESR, CRP before and after therapy against the background of cardiovascular pathology (AH and IHD).*

Исходно	
Сердечно-сосудистые заболевания	СОЭ
АГ (n-18)	19,9±2,1
ИБС (n-13)	18,7±1,9
В динамике	
АГ (n-18)	10,6±0,88**
ИБС (n-13)	9,5±0,50**
Исходно	
Сердечно-сосудистые заболевания	СРБ
АГ (n-18)	7,05±0,55
ИБС (n-13)	8,06±0,77**
В динамике	
Сердечно-сосудистые заболевания	
АГ (n-18)	2,13±0,89
ИБС (n-13)	2,83±0,12**
*Примечание: * - p<0.01*	

Из таблицы 4 следует, что уровень СОЭ у больных ОА на фоне АГ составил 19,9±2,1, при ИБС 18,7±1,9 соответственно, под влиянием терапии, отмечалось достоверное (p<0,01) снижение активности воспалительного процесса, при АГ 10,6±0,88, при ИБС 9,5±0,50.

У больных ОА на фоне АГ, СРБ составил 7,05±0,55, при ИБС 8,06±0,77 соответственно, под влиянием терапии, через 3 месяца отмечалось достоверное (p<0,01) снижение активности воспалительного процесса, на фоне АГ СРБ 2,13±0,89, при ИБС 2,83±0,12, что свидетельствовало о снижении активности болезни.

Обсуждение.

ОА является наиболее распространенным заболеванием суставов во всем мире, с растущим глобальным бременем инвалидности. Из - за старения населения, роста ожирения и различных травм суставов, связанных со спортом, заболевание распространяется еще больше.

Ведение коморбидного пациента с ОА до сих пор является сложной задачей и требует индивидуального подхода. Коморбидный фон усугубляет клиническое течение основного заболевания.

ХСВ играет важную роль в развитии патологических процессов, что указывает на ассоциацию между уровнями маркеров воспаления (СРБ, СОЭ, цитокинами, клеточными молекулами адгезии), в данном исследовании мы отразили динамику маркеров воспаления до и после терапии.

ОА считается тяжелым заболеванием и серьезным состоянием, пациенты часто испытывают боль, скованность и связанную с этим потерю функциональности. Однако большинство пациентов с ОА не получают оптимального лечения, в связи с чем необходимо уменьшить количество больных с данным заболеванием, путем повышения осведомленности служб здравоохранения и населения о важности и преимуществах лечения заболевания на основе фактических данных.

На сегодняшний день нефармакологические методы лечения ОА направлены на облегчение симптомов, улучшение и поддержания физической активности.

ОА относится к заболеваниям с высоким риском развития коморбидных патологий. В публикациях последних лет всё чаще обсуждается вопрос высокого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у лиц, страдающих ОА [16, 23, 29]. Наиболее часто заболевание сочетается с АГ, дислипидемией, ожирением, СД [31].

Результаты нашего исследования, совпадают с данными ученых ближнего и дальнего зарубежья, что ведущими хроническими состояниями, среди пациентов с ОА были АГ (50-75,8%), ожирение (57,1%), СД (11,8%), гипотиреоз (2,9%). Так, согласно результатам исследования, проведенными зарубежными исследователями у 52% пациентов с ОА выявили наличие АГ, у 21% - ОП, у 15% - СД II типа, у 9% - ИБС, у 6% - пептическую язву [16, 17, 18].

В метаанализе 42 исследований распространенность любой коморбидной патологии составила 67% у лиц с ОА [28]. Ведущими хроническими

заболеваниями среди пациентов с ОА были АГ у 50%, сердечно-сосудистые заболевания у 35%, язвенная болезнь у 16% и диабет у 14% [24, 27].

Результаты систематического обзора показывают, что наличие по крайней мере одного сопутствующего заболевания является одним из факторов, связанных с усилением боли в течение нескольких лет [26].

Препараты SYSADOA представляют собой важный класс фармакологических средств лечения ОА, облегчающие симптомы боли и функциональные нарушения. Класс SYSADOA включает множество различных лекарственных средств, в том числе глюкозамин, хондроитин, диацереин и неомыляемые соединения авокадо/сои, клиническая эффективность которых подтверждается различными данными. Метаанализ плацебо-контролируемых исследований лечения SYSADOA продолжительностью до 3-х лет свидетельствует о том, что глюкозамина сульфат (ГС), хондроитина сульфат (ХС) и диацереин оказывают положительное воздействие на течение ОА.

Анальгетический эффект данных препаратов сопоставим с действием НПВП, и клиническое действие наступает через 2-3 месяца после применения.

ХС и/или кристаллический ГС относятся к базисной терапии ОА, назначаются на длительный срок, так как они способны замедлять прогрессирование заболевания.

Основные преимущества препаратов из группы SYSADOA - это их безопасность, длительность применения, возможность постепенного снижения. При этом оценки их эффективности, доказательности хондропротективного и противовоспалительного действия, купирование суставного синдрома, значимо изменяются от года к году по мере появления новых результатов клинических исследований.

Согласно рекомендациям Ассоциации ревматологов России, Федеральным клиническим рекомендациям по лечению ОА, консенсусу экспертов по ОА, препараты данной группы должны быть обязательно назначены пациенту независимо от локализации заболевания, сразу после установления диагноза.

По мнению российских ученых противовоспалительные свойства хондропротекторов объясняются угнетением провоспалительных цитокинов: в подавлении каскада асептического воспаления вследствие активации ядерного фактора транскрипции NF-kB, в том числе экспрессии матриксных металлопротеиназ, интерлейкинов (ИЛ)-1β и-8, циклооксигеназы (ЦОГ)-2, ФНО-α, ХС и ГС ингибируют, а не активируют перечисленные процессы. Способность данных молекул снижать активность ферментов, вызывающих поражение хрящевой ткани, стимулировать синтез гликозаминогликанов и увеличивать продукцию синовиальной жидкости, можно рассматривать как репаративный эффект при ОА. Данные эффекты способствуют замедлению прогрессирования дегенеративных процессов и восстановлению структуры хрящевой ткани.

У пациентов на фоне терапии отмечается достоверное снижение ($p < 0,01$) выраженности боли по ВАШ, WOMAG, также маркеров воспаления СОЭ, СРБ (таблица 1, 3).

Выводы:

1. В 92,2% случаев пациенты с ОА имели две и более сопутствующие патологии.
2. Выявлены наиболее частые коморбидные патологии со стороны сердечно-сосудистой системы (51,7%, в том числе АГ – у 58% пациентов), болезни эндокринной системы (26,7%, из них с ожирением 50%, СД 2 типа 31,3%) соответственно. ОП у 10% пациентов.
3. На фоне терапии отмечается достоверное снижение ($p<0,01$) активности воспалительного процесса и выраженности функциональных нарушений, маркеров воспаления, что свидетельствовало о снижении активности болезни до минимальной.
4. Пациентам с ССЗ (АГ, ИБС) необходимо проводить контроль АД, ЭКГ, гемокоагуляции для своевременной коррекции доз антигипертензивных препаратов и назначения антиагрегантов.
5. Пациентам с эндокринными патологиями проводить контроль глюкозы, липидограммы, ИМТ, с своевременной коррекцией доз антигипергликемических препаратов, статинов, в сочетании с ОП прием витамина Д и кальция.

Всем пациентам с ОА должны быть рекомендованы лечебная физкультура (ЛФК), коррекция питания, при необходимости использование вспомогательных средств для ходьбы (трости, ходунки, костыли и др.), учитывая во внимание сопутствующие заболевания, предпочтения и возможности больного, информирование их о поддержания нормальной массы тела и двигательного режима.

Такой системный подход позволяет улучшить все основные показатели состояние пациента: купировать суставной и болевой синдромы, снизить маркеры воспаления (СОЭ, СРБ), повысить физическую активность, оптимизировать качество жизни в целом.

Конфликт интересов

Мы заявляем об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов: *Разработка концепции – Ногаева М.Г.*

Исполнение – Ногаева М.Г., Хабижанова В.Б., Тажиева А.Е.

Обработка результатов – Ногаева М.Г., Хабижанова В.Б., Тажиева А.Е., Горемыкина М.В.

Написание статьи - Ногаева М.Г., Хабижанова В.Б., Тажиева А.Е.

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

Финансирование: *«Отсутствует».*

Литература:

1. *Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г.* Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение. Современная ревматология. 2019. Т.13. Вып.2. С. 9-21.

2. *Баранова И.В.* Функциональное состояние суставов как критерий оценки эффективности использования озонотерапии в восстановительном лечении больных гонартрозом. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2018. Т.95. №3. С.42-48. doi.org/10.17116/kurort201895342

3. *Вёрткин А.Л., Скотников А.С., Губжокова О.М.* Коморбидность при хронической обструктивной болезни легких: роль хронического системного воспаления и

клинико-фармакологические ниши рофлумиласта. Vrach.ru. - Медицинский научно-практический портал. 2013. №9.

4. *Иванова А.В., Курбанмагомедов М.К., Фан К.Т.* Остеоартрит у коморбидных пациентов. Ученые записки Новгородского государственного университета имени Ярослава Мудрого. 2018. Т.5(17). С. 21-29.

5. *Клименко А.А., Кондрашов А.А.* Остеоартрит: нюансы базисной терапии. РМЖ. 2022. № 6. С.46-50.

6. *Колесник М.* Коморбидная патология: междисциплинарные аспекты и современный пациент. Украинский Медичний Часопис. 2018. 6(1). С. 128.

7. *Лила А.М., Алексеева Л.И., Таскина Е.А.* Современные подходы к терапии остеоартрита с учетом обновленных международных рекомендаций. Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. 2019;3(11–2):48−52.

8. *Филатова ЕС, Туровская ЕФ, Алексеева ЛИ.* Комплексная терапия хронического болевого синдрома у пациентов с остеоартритом коленных суставов. Эффективная фармакотерапия. 2018. Вып.19. С. 18-25.

9. *Урясьев О.М., Панфилов Ю.А., Гранаткин М.А., Пыко А.А.* Коморбидная патология при хронической обструктивной болезни легких. Вестник ВолгГМУ. - Выпуск 2 (74). 2020. – С. 174-177.

10. *Хабижанова В.Б., Байсеитова А.М.* Клиническая эффективность комбинированной терапии у пациентов с остеоартрозом коленных суставов. Ревматология Казахстана. 2023. 1(9). – С. 45-50.

11. *Черешнев В.А., Гусев Е.Ю., Юрченко Л.Н.* Системное воспаление – миф или реальность? // Вестник Российской академии наук. 2004. Т. 74. № 3. С. 219–227.

12. *Agusti A.* Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease: what we know and what we don't know (but should) // Proc Am Thorac Soc. 2007.Vol. 4. P. 522–525.

13. *Altman R., Alarcon G., Appelrouth D. et al.* The American College of Reumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hip. // Arthritis Rheum., 1991. V. 34. P. 505-14.

14. *Binkley J.M., Stratford P.W., Lott S.A., Riddle D.L.* The Lower Extremity Functional Scale (LEFS): Scale Development, Measurement Properties, and Clinical Application. Phys Ther. 1999. 79(4):371-383. https://doi.org/10.1093/ptj/79.4.371

15. Bruyère O., Honvo G., Veronese N. et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). Semin Arthritis Rheum. Semin Arthritis Rheum. 2019 Apr 30. pii: S0049–0172(19)30043-5. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008.

16. *Calvet J., Orellana C., Larrosa M., et al.* High prevalence of cardiovascular co-morbidities in patients with symptomatic knee or hand osteoarthritis. 2016. V.45. Iss.1. P. 41-44. doi: 10.3109/03009742.2015.1054875.

17. *Caporali R., Cimmino M.A., Sarzi-Puttini P. et al.* Comorbid conditions in the AMICA study patients: effects on the quality of life and drug prescriptions by general practitioners and specialists // Seminars in arthritis and rheumatism. 2005. V. 35. Iss.1. P. 31-37.

18. *Chan K.W., Ngai H.Y., Ip K.K. et al.* Comorbidities of patients with knee osteoarthritis. Hong Kong Med J., 2009. V.15. Iss.3. P. 168–172.

19. *Moseng T., et al.* EULAR recommendations for the nonpharmacological core management of hip and knee osteoarthritis: 2023 update //Ann Rheum Dis 2024;83:730–740. doi:10.1136/ard-2023-225041

20. *Glyn-Jones S., Palmer A.J.R., Agricola R. et al.* Osteoarthritis. Lancet. 2015. V. 386. P. 376-387. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60802-3.

21. *Fiona E. Watt, Elspeth M. Wise.* Osteoarthritis and associated comorbidities: new answers and more questions // Rheumatology. 2021. V.60. P. 3966–3968 doi:10.1093/rheumatology/keab405

22. *Franciosi L.G., Page C.P., Celli B.R.* Markers of disease severity in chronic obstructive pulmonary disease. Pulm Pharmacol Ther. 2006. 19: 189–199.

23. *Leifer V.P., Katz J.N., Losina E.* The burden of OA-health services and economics. Osteoarthritis Cartilage. 2022. V.30. Iss.1. P.10-16. DOI: 10.1016/j.joca.2021.05.007.

24. *Omorou A.L., Achit H., Wieczorek M. et al.* Impact of comorbidities and functional impairment on 5-year loss of health utility in patients with lower-limb osteoarthritis in the KHOALA cohort. Qual Life Res. 2019. V.28. P. 3047-54

25. *Pinto-Plata V.M., Müllerova H., Toso J.F.* C-reactive protein in patients with COPD, control smokers and non-smokers. Thorax. 2006. Vol. 61. P. 23–28.

26. *Previtali D., Andriolo L., Di Laura Frattura G., et al.* Pain Trajectories in Knee Osteoarthritis-A Systematic Review and Best Evidence Synthesis on Pain Predictors. J Clin Med. 2020. V. 9. Iss.9. P. 2828. doi: 10.3390/jcm9092828.

27. *Suri P., Morgenroth D.C., Hunter D.J.* Epidemiology of osteoarthritis and associated comorbidities. Pm R, 2012. V.4. S.10-19. doi:10.1016/j.pmrj.2012.01.007

28. *Swain S., Sarmanova A., Coupland C/, Doherty M, Zhang W.* Comorbidities in osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Arthritis Care Res (Hoboken). 2020. V. 72. P. 991-1000.

29. *Van der Linde D. et al.* Aggressive Cardiovascular Phenotype of Aneurysms-Osteoarthritis Syndrome Caused by Pathogenic SMAD3 Variants // J. Am Coll Cardiol. 2012. V. 60. Iss. 5. P. 397-403. doi: 10.1016/j.jacc.2011.12.052.

30. *Wewers M.D.* Cytokines and macrophages. Cytokines in health and disease. New York: Marcel Dekker, 1997. P. 339–356.

31. *Zuart-Alvarado R.* Osteoarthrosis and associated chronic pathologies in patients of a primary care unit. Rev.Med. Inst.Mex.Seguro. Soc. 2011. Vol. 49. Iss. 6. P. 637-42

References: [1-11]

1. Alekseeva L.I., Taskina E.A., Kashevarova N.G. Osteoartrit: epidemiologiya, klassifikaciya, faktory riska i progressirovaniya, klinika, diagnostika, lechenie. [Osteoarthritis: epidemiology, classification, risk factors and progression, clinic, diagnosis, treatment] *Sovremennaya revmatologiya* [Modern rheumatology]. 2019. V.13. Iss.2. pp. 9-21. [in Russian]

2. Baranova I.V. Funktsional'noe sostoyanie sustavov kak kriterii otsenki effektivnosti ispol'zovaniya ozonoterapii v vosstanovitel'nom lechenii bol'nykh gonartrozom [The

functional state of the joints as a criterion for evaluating the effectiveness of the use of ozone therapy in the rehabilitation treatment of patients with gonarthrosis]. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoi fizicheskoi kul'tury* [Issues of balneology, physiotherapy and exercise therapy]. 2018. V.95. No. 3. pp. 42-48. [in Russian]

3. Vertkin A.L., Skotnikov A.S., Gubzhokova O.M. Komorbidnost' pri khronicheskoi obstruktivnoi bolezni legkikh: rol' khronicheskogo sistemnogo vospaleniya i kliniko-farmakologicheskie nishi roflumilasta [Comorbidity in chronic obstructive pulmonary disease: the role of chronic systemic inflammation and clinical and pharmacological niches of roflumilast]. V*rach.ru. - Meditsinskii nauchno-prakticheskii portal* [Medical scientific and practical portal]. 2013. №9. [in Russian]

4. Ivanova A.V., Kurbanmagomedov M.K., Fan K.T. Osteoartrit u komorbidnykh patsientov. [Osteoarthritis in comorbid patients]. *Uchenye zapiski Novgorodskogo gosudarstvennogo universiteta imeni Yaroslava Mudrogo* [Scientific notes of Novgorod State University named after Yaroslav the Wise]. 2018. V. 5. Iss.17. pp. 1-3. [in Russian]

5. Klimenko A.A., Kondrashov A.A. *Osteoartrit: nyuansy bazisnoi terapii* [Osteoarthritis: nuances of basic therapy]. RMZH = [RMJ. 2022. No. 6. P.46-50]. [in Russian]

6. Kolesnik M. Komorbidnaya patologiya: mezhdistsiplinarnye aspekty i sovremennyi patsient [Comorbid pathology: interdisciplinary aspects and modern patient]. *Ukrainskii Medichnii Chasopis* [Ukrainian Medical Chasopis]. 2018. 6(1). S. 128]. [in Russian]

7. Lila A.M., Alekseeva L.I., Taskina E.A. Sovremennye podkhody k terapii osteoartrita s uchetom obnovlennykh mezhdunarodnykh rekomendatsii. [Modern approaches to the treatment of osteoarthritis, taking into account updated international recommendations]. *Russkii meditsinskii zhurnal. Meditsinskoe obozrenie* [*Russian medical journal.* Medical Review]. 2019;3(11-2):48–52]. [in Russ.]

8. Filatova ES, Turovskaya EF, Alekseeva LI. Kompleksnaya terapiya khronicheskogo bolevogo sindroma u patsientov s osteoartritom kolennykh sustavov. [Complex therapy of chronic pain syndrome in patients with knee osteoarthritis]. *Effektivnaya farmakoterapiya.* [Effective pharmacotherapy]. 2018. Iss.19. P.18-25]. [in Russian]

9. Uryasev O.M., Panfilov Yu.A., Granatkin M.A., Pyko A.A. Komorbidnaya patologiya pri hronicheskoj obstruktivnoj bolezni legkih. [Comorbid pathology in chronic obstructive pulmonary disease]. *Vestnik VolgGMU.* [Bulletin of VolgSMU]. Iss. 2 (74). 2020. pp. 174-177]. [in Russian]

10. Khabizhanova V.B., Baiseitova A.M. Klinicheskaya effektivnost' kombinirovannoj terapii u pacientov s osteoartrozom kolennyh sustavov. [Clinical effectiveness of combination therapy in patients with osteoarthritis of the knee joints]. *Revmatologiya Kazakhstana.* [Rheumatology of Kazakhstan]. 2023. 1(9). pp. 45-50]. [in Russian]

11. Chereshnev V.A., Gusev E.Yu., Yurchenko L.N. Sistemnoe vospalenie – mif ili real'nost'? [Systemic inflammation – myth or reality?]. *Vestnik Rossiskoi akademii nauk.* [Bulletin of the Russian Academy of Sciences]. 2004. Iss.74. № 3. pp. 219-227. [in Russian]

Контактная информация:

Ногаева Марал Газизовна - кандидат медицинских наук, ассоциированный профессор с ученым званием, профессор кафедры ревматологии, НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова» e-mail: maral.nogaeva@mail.ru, Республика Казахстан, г. Алматы, 8 (708) 184 84 08; https://orcid.org/0000-0003-1182-5967

Хабижанова Венера Болатовна - кандидат медицинских наук, профессор кафедры общей врачебной практики № 1, НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, Республика Казахстан, e-mail: habizhanova.v@kaznmu.kz8 (747) 405 50 64; https://orcid.org/0000-0002-7488-0173

Тажиева Айгуль Елгондыевна - PhD, Руководитель отдела по Управлению научными проектами и программами, НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, Республика Казахстан, e-mail: a.tazhieva@kaznmu.kz, 8 (747) 790 72 71; https://orcid.org/0000-0002-8983-1868

Горемыкина Майя Валентиновна - кандидат медицинских наук, ассоциированный профессор кафедры внутренних болезней и ревматологии НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан, e-mail: maya.goremykina@smu.edu.kz;+7 777 390 8234; https://orcid.org/0000-0002-5433-7771

Исаева Самал Мухаметкалиевна, PhD, и.о. заведующего кафедрой ревматологии, НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», e-mail: issayeva.s@kaznmu.kz, г. Алматы, 8 (777) 359 71 61. https://orcid.org/0000-0002-0020-8464

Дильманова Дина Сатыбалдиевна - кандидат медицинских наук, ассоциированный профессор кафедры ревматологии, НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», e-mail: dilmanova.d@kaznmu.kz, г. Алматы, 8 (701) 710 72 27.

Автор корреспондент:

Ногаева Марал Газизовна - кандидат медицинских наук, ассоциированный профессор с ученым званием, профессор кафедры ревматологии, НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, Республика Казахстан.

E-mail: maral.nogaeva@mail.ru

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 050012, г. Алматы, ул. Толе Би 94.

Телефон: 8 (708) 184 84 08

Received: 17 August 2024 / Accepted: 03 December 2024 / Published online: 30 December 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.6.014

UDC 616.71-007.234:612.015.31-053.8

THE ROLE OF BSMI AND APAI POLYMORPHISMS OF THE VITAMIN D RECEPTOR GENE IN THE DEVELOPMENT OF LOW BONE MINERAL DENSITY IN ADULTS. LITERATURE REVIEW

Madina Madiyeva[1], https://orcid.org/0000-0001-6431-9713

Alida Kaskabayeva[1], https://orcid.org/0000-0002-5184-214X

Nurgul Kultumanova[1], https://orcid.org/0009-0005-2475-2009

Gulzhan Bersimbekova[1], https://orcid.org/0000-0002-9416-5054

Gulnur Kanapiyanova[1], https://orcid.org/0000-0002-8102-5220

Zhanna Sarmanova[1], https://orcid.org/0009-0000-4728-511X

Makpal Sabyrkyzy[1], https://orcid.org/0009-0006-8902-7593

[1] **NCJSC «Semey Medical University»,**
Semey, Republic of Kazakhstan.

Abstract

Background. Osteoporosis is a systemic skeletal disease characterized by a decrease in bone mineral density (BMD), which leads to an increased risk of fractures and greater bone fragility [1]. The global prevalence of osteoporosis is estimated to be 18.3%. Gender and genetics are non-modifiable risk factors for osteoporosis, whereas other factors (modifiable ones) can be influenced, such as diet, physical activity, and lifestyle. Vitamin D plays a crucial role in bone metabolism and is essential for the prevention of osteoporosis (OP). In recent years, numerous studies have been conducted to explore the correlation between VDR gene variants and osteoporosis risk, suggesting the presence of ethnic differences in the genetic association with osteoporosis. However, there is still no definitive evidence confirming their impact in the studies conducted so far.

The aim was of this review is to examine the available literature on the role of vitamin D and the association of BsmI and ApaI polymorphisms in the development of low mineral density.

Search Strategy: A systematic search was conducted in the electronic databases PubMed and Google Scholar using the following keywords: “osteoporosis,” “BsmI,” “ApaI,” “VDR gene,” “bone mineral density, and “vitamin D.” The search was limited to English-language studies published between 2014 and 2024. A total of 24 sources were reviewed. The article selection for this review was conducted by the authors, who identified relevant studies and excluded those that did not meet the inclusion criteria.

Conclusion. Although some studies on various populations have identified an association between several VDR gene polymorphisms and bone mineral density (BMD), many questions in this area remain unresolved. Research on VDR gene polymorphisms has shown that their impact on low BMD can yield different results across populations.

Keywords: *osteoporosis, BsmI, ApaI, VDR gene, bone mineral density, vitamin D.*

Резюме

РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМОВ BSMI, APAI ГЕНА РЕЦЕПТОРА ВИТАМИНА D В РАЗВИТИИ НИЗКОЙ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ У ВЗРОСЛЫХ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

Мадина Мадиева[1], https://orcid.org/0000-0001-6431-9713

Алида Каскабаева[1], https://orcid.org/0000-0002-5184-214X

Нургуль Культуманова[1], https://orcid.org/0009-0005-2475-2009

Гульжан Берсимбекова[1], https://orcid.org/0000-0002-9416-5054

Гульнур Канапиянова[1], https://orcid.org/0000-0002-8102-5220

Жанна Сарманова[1], https://orcid.org/0009-0000-4728-511X

Макпал Сабыркызы[1], https://orcid.org/0009-0006-8902-7593

[1] **НАО «Медицинский университет Семей»,**
Семей, Республика Казахстан;

Актуальность. Остеопороз является системным заболеванием скелета, характеризующееся снижением минеральной плотности кости (МПК), которое приводит к риску переломов и повышенной хрупкости костей.

Глобальная распространенность остеопороза оценивается в 18,3%. Пол или генетика являются немодифицирующими факторами риска остеопороза, в то время как другие факторы (модифицирующие) могут быть изменены, например диета, физическая активность и образ жизни. Вклад генетической изменчивости VDR в патогенез ОП все еще неясен и полон пробелов. В последние годы было проведено множество исследований для изучения корреляции между вариантами гена VDR и риском остеопороза, что предполагает наличие этнических различий в генетической ассоциации с остеопорозом. Но до сих пор нет четких доказательств их влияния в проведенных исследованиях.

Целью обзора является изучение литературных данных о роли витамина D и связи полиморфизмов BsmI, ApaI в развитии снижения МПК.

Стратегия поиска: Проведен систематический поиск в электронных базах PubMed, Google Academy, по ключевым словам, как «остеопороз», «BsmI», «ApaI», «ген VDR», «минеральная плотность кости», «витамин Д». Этот поиск был ограничен англоязычными исследованиями, опубликованными с 2014 по 2024 гг. Всего изучено 24 источника. Поиск статей для обзора осуществлялся авторами, которые отбирали подходящие статьи и исключали все статьи, не соответствующие требованиям.

Выводы. Несмотря на то, что в некоторых исследованиях на различных популяциях была выявлена связь нескольких полиморфизмов гена VDR с МПК, многие вопросы в этой области до конца не изучены. Изучение полиморфизмов гена VDR показало, что в разных популяцих влияние полиморфизмов на низкую МПК может иметь разные результаты.

Ключевые слова: *остеопороз, BsmI, ApaI, ген VDR, минеральная плотность кости, витамин D.*

Түйіндеме

D ДӘРУМЕН РЕЦЕПТОРЫ BSMI, APAI ПОЛИМОРФИЗМДЕРІНІҢ ЕРЕСЕК АДАМДАРДАҒЫ СҮЙЕК ТІНІНІҢ МИНЕРАЛЬДЫ ТЫҒЫЗДЫҒЫНЫҢ ТӨМЕНДЕУІНЕ ӘСЕРІ. ӘДЕБИЕТТІК ШОЛУ.

Мадина Мадиева[1], https://orcid.org/0000-0001-6431-9713
Алида Каскабаева[1], https://orcid.org/0000-0002-5184-214X
Нургуль Культуманова[1], https://orcid.org/0009-0005-2475-2009
Гульжан Берсимбекова[1], https://orcid.org/0000-0002-9416-5054
Гульнур Канапиянова[1], https://orcid.org/0000-0002-8102-5220
Жанна Сарманова[1], https://orcid.org/0009-0000-4728-511X
Макпал Сабыркызы[1], https://orcid.org/0009-0006-8902-7593

[1] **«Семей медицина университеті» КЕАҚ,**
Семей қ., Қазақстан Республикасы.

Кіріспе. Остеопороз сыну қауіптілігі мен сүйектің жоғары сынғыштығына әкелетін, сүйектің минеральды тығыздығының төмендеуімен сипатталатын қаңқаның жүйелі ауруы болып табылады. Остеопороздың жоғары таралымы 18,3% құрайды. Жыныс пен генетика остеопороздың модифицирленбеген (өзгермейтін) қауіп факторларына жатқызылады, сонымен қатар басқа факторлар модифицирленген, яғни өзгермелі факторларға жатқызылады, мысалы, емдәм, физикалық белсенділік және өмір сүру салты. VDR генетикалық өзгергіштігінің ОП патогенезіндегі маңызы әлі толық зерттелмеген. Соңғы жылдары VDR гені мен остеопороз даму қаупі арасындағы байланысты анықтау үшін көптеген зерттеулер жүргізілді, ол остеопорозбен генетикалық байланыста этникалық айырмашылықтың болуын болжамдайды. Бірақ әлі де өткізілген зерттеулер нәтижелерінде оның әсері бойынша толық дәлел жоқ.

Шолудың мақсаты бұл D дәрумені маңыздылығы мен сүйектің минеральды тығыздығы төмендеуіне BsmI, ApaI полиморфизмдерінің байланысын анықтау.

Әдістері. Іздеу стратегиясы: PubMed, Google Academy электронды базаларында "остеопороз", "BsmI", "ApaI", "VDR гені", "сүйектің минералды тығыздығы", "D дәрумені" түйін сөздер бойынша жүйелі іздеу жүргізілді. Бұл іздеу 2014 жылдан 2024 жылға дейін жарияланған ағылшын тіліндегі зерттеулермен шектелді.Барлығы 24 мақалаға шолу жасалынды. Шолу жүргізу барысында авторлар талаптарға сай келетін мақалаларды жинақтап, сай келмейтін мақалаларды алып тастады.

Қорытынды. Әртүрлі популяцияларда жүргізілген зерттеу нәтижелерінде VDR генінің сүйектің минеральды тығыздығына әсері анықталғанымен, бұл салада туындаған көптеген сұрақтар соңына дейін зерттелмеген. VDR гені полиморфизмдерін зерттеу әртүрлі популяцияларда сүйектің минеральды тығыздығына әсерін анықтау әр алуан нәтиже көрсетуі мүмкін екені дәлелденген.

Түйін сөздер: *остеопороз, BSMI, ApaI, VDR гені, сүйектің минералды тығыздығы, D дәрумені.*

For citation / Для цитирования / Дәйексөз үшін:

Madiyeva M., Kaskabayeva A., Kultumanova N., Bersimbekova G., Kanapiyanova G., Sarmanova Zh., Sabyrkyzy M. The Role of BsmI and ApaI Polymorphisms of the Vitamin D Receptor Gene in the Development of Low Bone Mineral Density in Adults. Literature Review // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2024. Vol.26 (6), pp. 115-121. *doi 10.34689/SH.2024.26.6.014*

Мадиева М., Каскабаева А., Культуманова Н., Берсимбекова Г., Канапиянова Г., Сарманова Ж., Сабыркызы М. Роль полиморфизмов BsmI, ApaI гена рецептора витамина D в развитии низкой минеральной плотности костной ткани у взрослых. Обзор литературы // Наука и Здравоохранение. 2024. Т.26 (6). С. 115-121. *doi 10.34689/SH.2024.26.6.014*

Мадиева М., Каскабаева А., Культуманова Н., Берсимбекова Г., Канапиянова Г., Сарманова Ж., Сабыркызы М. D дәрумен рецепторы BsmI, ApaI полиморфизмдерінің ересек адамдардағы сүйек тінінің минеральды тығыздығының төмендеуіне әсері. Әдебиеттік шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2024. Т.26 (6). Б. 115-121. *doi 10.34689/SH.2024.26.6.014*

Introduction

Osteoporosis is a systemic skeletal disease characterized by a decrease in bone mineral density (BMD), which leads to an increased risk of fractures and greater bone fragility [11]. The global prevalence of osteoporosis is estimated to be 18.3%. The World Health Organization (WHO) has projected that by 2025, there will be approximately three million hip fractures annually due to osteoporosis [21]. Assessing genetic predisposition to osteoporosis is particularly important because the disease is asymptomatic; in most cases, the first clinical manifestation is a low-energy fracture. Additionally, the number of elderly individuals at high risk of fractures due to bone fragility is increasing [12]. Since the population of most Asian countries is aging, the frequency of fractures caused by osteoporosis is also rising in these regions. Forecasts suggest that by 2050, more than 50% of hip fractures will occur in Asian countries [16]. Gender and genetics are non-modifiable risk factors for osteoporosis, whereas other factors (modifiable ones) can be influenced, such as diet, physical activity, and lifestyle. Vitamin D plays a crucial role in bone metabolism and is essential for the prevention of osteoporosis (OP). One of its primary functions is regulating calcium (Ca^{2+}) absorption efficiency [5]. The biological activity of vitamin D is mediated through its receptor, which is encoded by the VDR gene [1]. The vitamin D receptor (VDR) has been proposed and continues to be studied by researchers worldwide as a candidate gene for osteoporosis [23]. However, the contribution of VDR genetic variability to OP pathogenesis remains unclear and full of gaps. Variations in literature findings may be explained by several factors, including differences in allele distribution among ethnic groups, which are critical for determining disease susceptibility [10]. The potential influence of the vitamin D receptor (VDR) on bone mineral homeostasis has attracted significant scientific interest due to its essential role in cellular metabolism and bone structure remodeling [2]. In recent years, numerous studies have been conducted to explore the correlation between VDR gene variants and osteoporosis risk, suggesting the presence of ethnic differences in the genetic association with osteoporosis. However, there is still no definitive evidence confirming their impact in the studies conducted so far [13,24].

The aim was of this review is to examine the available literature on the role of vitamin D and the association of BsmI and ApaI polymorphisms in the development of decreased BMD.

Keywords: osteoporosis; BsmI; ApaI; VDR gene; bone mineral density; vitamin D.

Methods. Search Strategy: A systematic search was conducted in the electronic databases PubMed and Google Scholar using the following keywords: «osteoporosis», «BsmI», «ApaI», «VDR gene», «bone mineral density», and «vitamin D». The search was limited to English-language studies published between 2014 and 2024. A total of 23 sources were reviewed.

Inclusion Criteria: Studies were included in the review based on the following criteria: (1) data on the global prevalence of osteoporosis, (2) data on risk factors for osteoporosis development in adults, (3) studies published in English, (4) research on the role of vitamin D receptor gene polymorphisms (BsmI, ApaI) in osteoporosis development.

Exclusion Criteria. The following exclusion criteria were applied: (1) studies describing cases in the pediatric population, (2) studies where full-text access was unavailable for review, (3) case reports, case series, and commentaries, (4) studies published in languages other than English, (5) studies that did not investigate VDR gene polymorphisms, (6) studies published before 2014.

Article Selection

The article selection for this review was conducted by the authors, who identified relevant studies and excluded those that did not meet the inclusion criteria. The next stage of our research involved reviewing and analyzing the selected articles.

For the PubMed database search, three types of queries were used:

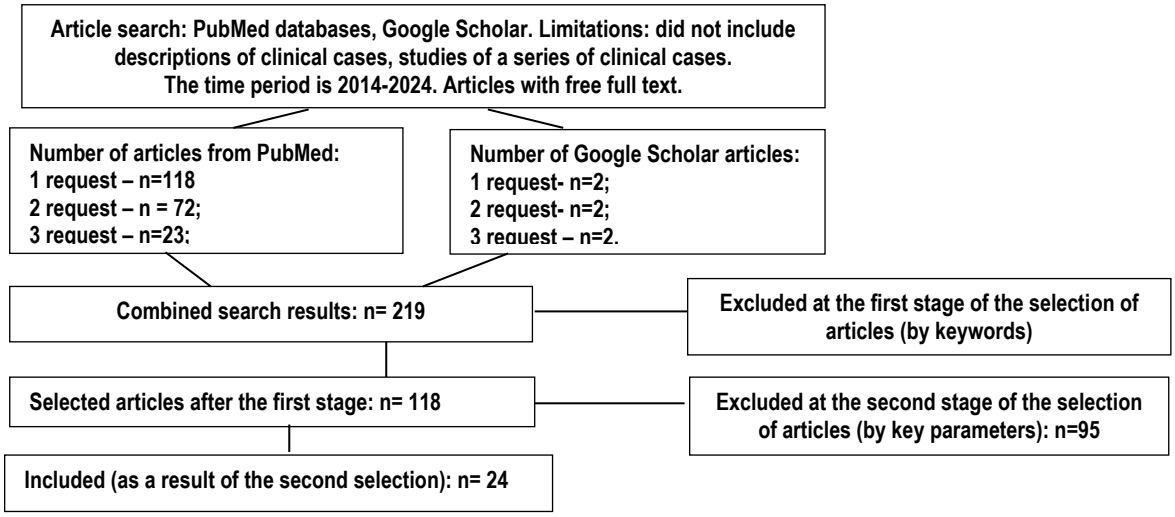
1. "Osteoporosis and VDR"
2. "Osteoporosis and VDR polymorphisms"
3. "Osteoporosis and vitamin D receptor polymorphisms in women"

For the Google Scholar database search, three types of queries were applied:

1. Allintitle: Osteoporosis and VDR
2. Allintitle: Osteoporosis and VDR polymorphisms
3. Allintitle: Osteoporosis and vitamin D receptor polymorphisms in women.

Ethical Statement

Our analysis is based on studies previously conducted by other authors; therefore, no ethical committee approval or patient informed consent was required for this review.



Discussion

Postmenopausal osteoporosis (PMO) is the most common form of primary osteoporosis, affecting women during menopause. The clinical significance of osteoporosis lies in its severe complications, such as low-energy fractures, which significantly increase the risk of morbidity and mortality, particularly in elderly individuals. The impact of osteoporosis on human health is substantial, with more than 9 million osteoporotic fractures recorded worldwide each year [11].

The pathogenesis of osteoporosis is complex, involving multiple factors, among which genetic factors play a particularly important role. It is estimated that up to 90% of osteoporosis predisposition may be genetically determined [24].

Table 1.

Association of the ApaI (rs7975232) Polymorphism of Vitamin D in Different Populations (2014–2024).

№	Author, year of publication	Country	Total sample	Genotype	AOR	p-value
1	Marozik P. et al. 2021	Belarus	602	A/A	1,9 (1,2–3,1)	< 0,05
2	Ansari M.G.A. et al. 2021	UAE	600	A/C	1,6 (1,1–2,3)	< 0,023
3	Yaghoobi M.M. et al. 2024	Iran	82	A/A	0.9 (0.471-1.742)	< 0.767
4	Meng D. et al. 2018	China	336	A/A	0.7(0.513-1.325)	< 0,946
5	Dehghan M. et al. 2016	Iran	200	A/A	1,8 (1,3–2,9)	> 0,05

Table 2.

Data on the association of BsmI (rs1544410) vitamin D polymorphism in Different Populations (2014-2024).

№	Author, year of publication	Country	Total Sample	Genotype	AOR	p-value
1	Marozik P. et al. 2021	Belarus	602	T/T	1,9 (1,2–3,1)	< 0,05
2	Ansari M.G.A. et al.2021	UAE	600	C/T	1,6 (1,1–2,3)	< 0,023
3	Yaghoobi M.M. et al.2024	Iran	82	A/A	0.9 (0.471-1.742)	< 0.767
4	Techapatiphandee et al. 2018	Thailand	237	A/A	0,31 (0,01–2,98)	< 0,26
5	Dehghan M. et al. 2016	Iran	200	A/A	1,7 (1,3–2,9)	> 0,05
6	Moran J.M. et al. 2015	Spain	210	A/A	1,9 (1,42–3,26)	> 0,05

The VDR ApaI polymorphism is located in the 3rd regulatory region of the VDR gene (in intron 8), leading to changes in the biological functions of vitamin D [22]. The VDR gene is located on chromosome 12q12-14 and consists of eight exons encoding the protein (exons 2–9) and six alternatively spliced untranslated exons (1a–1f). SNPs and point mutations frequently occur in introns or in the 3'untranslated region (UTR) of the VDR gene. Changes in these regions can affect transcriptional regulation, mRNA stability, or protein translation efficiency, ultimately influencing VDR protein levels [19].

The VDR receptor belongs to the nuclear receptor family of ligand-activated transcription factors and regulates downstream target genes involved in various biological functions, including calcium and phosphate homeostasis in bone metabolism. Given the importance of VDR in mediating the effects of vitamin D, its study is a crucial focus for understanding the pathogenesis of musculoskeletal diseases, particularly osteoporosis [10].

In their study, *Meng D. et al.* (2018) investigated the association between the VDR ApaI polymorphism and osteoporosis risk in postmenopausal Han Chinese women from the Xinjiang region. A total of 336 women participated in the study. No significant differences were found in the genotype frequencies of ApaI between the osteoporosis group (90 cases) and the non-osteoporosis group (246 cases) (P = 0.946). This study did not analyze the association between osteoporosis and the BsmI polymorphism. Based on their findings, the authors concluded that the VDR ApaI single nucleotide polymorphism (SNP) is associated with osteoporosis risk in women of European and African descent [13]. However, no significant association was identified between the VDR ApaI polymorphism and bone mineral density (BMD) at specific

skeletal sites in postmenopausal Han Chinese women (Table 1).

Morozik P. et al. (2021) examined the association between specific VDR gene variants and osteoporosis risk in postmenopausal Belarusian women. The study included 602 women, divided into an osteoporosis group (355 women) and a control group (247 women), followed by clinical examination and genetic testing. The study found that the BsmI (rs1544410) T/T genotype was significantly more prevalent among osteoporosis patients (27.9%) compared to the control group (17.0%) (OR = 2.4, 95% CI 1.5–3.8, P = 0.0028) (Table 2). Additionally, individuals in the osteoporosis group were more likely to carry the ApaI (rs7975232) A/A genotype (30.4%) compared to the control group (20.6%) (OR = 1.9, 95% CI 1.2–3.1, P = 0.0175) (Table 1) [11].

In 2021, Ansari MGA et al. conducted a study to investigate the role of the vitamin D receptor (VDR) gene in osteoporosis development. The study included 600 postmenopausal Saudi women (300 with osteoporosis and 300 controls), recruited from various primary healthcare centers (PHCCs) in Riyadh, Saudi Arabia. The study results showed that the heterozygous A/C genotype of ApaI (rs7975232) (OR = 1.6, 95% CI 1.1–2.3, P < 0.023) and the C/T genotype of BsmI (rs1544410) (OR = 1.6, 95% CI 1.1–2.4, P < 0.022) were significantly associated with an increased risk of osteoporosis, independent of age and BMI [2].

Yaghoobi M.M. et al. (2024) examined the potential association between six single nucleotide polymorphisms (SNPs) in the VDR gene (rs11568820, rs4516035, rs2228570, rs1544410, rs7975232, and rs731236) and the development of osteoporosis in Kerman Province, Iran [21].

The study included 82 individuals from southeastern Iran, divided into two groups: osteoporosis patients (n = 40) and control subjects (n = 42). The authors highlighted the significance of VDR genetic polymorphisms in osteoporosis risk in this specific population.

Another study from Iran, conducted by *Dehghan M. et al.* (2016), examined 200 individuals from southwestern Iran (130 patients and 70 healthy controls). Statistical analysis did not reveal a significant association between the ApaI polymorphism and bone mineral density (BMD) in the femoral neck and lumbar spine (P < 0.05). However, the distribution of BsmI genotypes among osteoporosis patients was as follows: Bb genotype: 70 (53.8%), BB genotype: 31 (23.8%), bb genotype: 29 (22.3%). In the control group, the distribution was: Aa genotype: 39 (55.7%), AA genotype: 14 (20%), aa genotype: 17 (24.3%). Statistical analysis showed a significant association between the BsmI polymorphism and BMD in the femoral neck (P < 0.05), but no significant association with BMD in the lumbar spine (P > 0.05) [23].

In the study by *Israr Ahmad et al.* (2018), the genotypic and allelic frequency distribution of VDR ApaI between osteoporosis patients and controls did not show any significant differences [9].

In 2015, *Moran J.M. et al.* conducted a study involving 150 postmenopausal Spanish women with osteoporosis, 30 women with osteopenia, and 30 healthy controls. The objective was to assess the association between the VDR BsmI polymorphism and bone mineral density (BMD) [14].

The study concluded that the BsmI polymorphism in the VDR gene was not associated with BMD in Spanish women [17].

Postmenopausal osteoporosis (PMO) is a common condition requiring intensive treatment, with effects measurable only over a long period, and its primary goal is to prevent bone fractures [20]. The key mechanisms of genetic variability in the vitamin D receptor (VDR) associated with bone mineral density (BMD) and osteoporosis remain unclear [8]. Genetic factors primarily influence bone size, mass, structure, microstructure, and intrinsic characteristics, with 60–80% of peak bone mass determined by genetic factors [7]. Numerous studies, including meta-analyses, have investigated the relationship between VDR gene polymorphisms and osteoporosis diagnosed using dual-energy X-ray absorptiometry (DXA). BMD assessment via DXA is the gold standard for diagnosing osteoporosis, as recommended by the World Health Organization (WHO) [3].

Several other VDR gene polymorphisms have also been identified. The VDR gene contains allelic variants recognized by restriction endonucleases: ApaI (allele A/a CA), TaqI (allele T/t TC), BsmI (allele B/b GA), and FokI (allele F/f CT), which have been reported to be associated with BMD [17]. In a study by Techapatiphandee M. et al., the association of three SNPs in VDR (TaqI, BsmI, and FokI) with osteoporosis was evaluated. The study found that the VDR TT genotype in the FokI SNP was a risk factor for osteoporosis, whereas no significant association was found between the TaqI and BsmI SNPs and osteoporosis among Thai patients. Similarly, studies have reported inconsistent results regarding the associations of VDR FokI and BsmI polymorphisms with osteoporosis risk. These discrepancies may be attributed to small sample sizes, racial differences, regional variations, and sampling methods. Other meta-analyses [6] have reported an association between VDR BsmI, FokI, and Cdx2 polymorphisms and osteoporosis risk [18].

A meta-analysis conducted by *Mu Y. et al.* (2022) found no significant association between the VDR BsmI polymorphism and the risk of osteoporotic fractures (p > 0.05) across all genetic models [15]. The study did not establish a link between the VDR BsmI polymorphism and osteoporosis and could not determine whether the VDR ApaI polymorphism significantly increases the risk of osteoporotic fractures (p > 0.05 in all genetic models) among Europeans.

To date, no studies have analyzed the association between VDR gene polymorphisms and osteoporosis in the Kazakh population.

Conclusion

Although some studies on various populations have identified an association between several VDR gene polymorphisms and bone mineral density (BMD), many questions in this area remain unresolved. Research on VDR gene polymorphisms has shown that their impact on low BMD can yield different results across populations.

Identifying VDR gene polymorphisms could help identify individuals at high risk for osteoporosis (OP) in the Kazakh population. Such genetic studies could assist in diagnosing the risk of OP development in pre- and postmenopausal women, formulating a comprehensive prevention strategy

for at-risk groups, and assessing the effectiveness of therapy.

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 – Kaskabayeva Alida; validation – Bersimbekova Gulzhan; investigation – Kanapiyanova Gulnur; resources – Sarmanova Zhanna; data curation – Bersimbekova Gulzhan; writingoriginal draft preparation - Madiyeva Madina and Bersimbekova Gulzhan; 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. *Ahmad I., Jafar T., Mahdi F. et al.* Association of Vitamin D Receptor (FokI and BsmI) Gene Polymorphism with Bone Mineral Density and Their Effect on 25-Hydroxyvitamin D Level in North Indian Postmenopausal Women with Osteoporosis. Indian J Clin Biochem. 2018. 33(4):429-437. https://doi.org/10.1007/s12291-017-0706-x

2. *Ansari M.G.A., Mohammed A.K., Wani K.A., Hussain S.D., Alnaami A.M., Abdi S., Aljohani N.J., Al-Daghri N.M.. Vitamin D.* Receptor Gene Variants Susceptible to Osteoporosis in Arab Post-Menopausal Women. Curr Issues Mol Biol. 2021 Sep 27. 43(3):1325-1334. https://doi.org/10.3390/cimb43030094

3. *Chen B., Zhu W.F., Mu Y.Y., Liu B., Li H.Z., He X.F.* Association between vitamin D receptor BsmI, FokI, and Cdx2 polymorphisms and osteoporosis risk: an updated meta-analysis. Biosci Rep. 2020 Jul 31.40(7):BSR20201200. doi: 10.1042/BSR20201200.

4. *Dehghan M., Pourahmad-Jaktaji R.* The Effect of Some Polymorphisms in Vitamin D Receptor Gene in Menopausal Women with Osteoporosis. J Clin Diagn Res. 2016 Jun. 10(6):RC06-10. doi: 10.7860/JCDR/2016/17147.8006

5. *Fleet J.C.* Vitamin D-Mediated Regulation of Intestinal Calcium Absorption. Nutrients. 2022 Aug 16.14(16):3351. https://doi.org/10.3390/nu14163351.

6. *Gao J., Wang L., Zhu J.* Influence of BsmI polymorphism in vitamin D receptor gene on the risk of fracture in Caucasian populations: a meta-analysis. Int J Clin Exp Med. 2015 Jan 15;8(1):589-97.

7. *Gasperini B., Visconti V.V., Ciccacci C., Falvino A., Gasbarra E., Iundusi R., Brandi M.L., Botta A., Tarantino U.* Role of the Vitamin D Receptor (VDR) in the Pathogenesis of Osteoporosis: A Genetic, Epigenetic and Molecular Pilot Study. Genes (Basel). 2023 Feb 21.14(3):542. https://doi.org/10.3390/genes14030542

8. *Huang Y., Qiu N., Wang Y., Ouyang W., Liang M.* Gene detection of VDR BsmI locus and its approteins, genes and growthplication in rational drug use in patients with osteoporosis. Per Med. 2024.21(4):219-225 https://doi.org/10.1080/17410541.2024.2366152

9. *Israr Ahmad, Tabrez Jafar, Farzana Mahdi, Keerti Ameta, Md. Arshad, Siddharth Kumar Das, Shah Waliullah, Imran Rizvi, Abbas Ali Mahdi.* Association of vitamin D receptor gene polymorphism (TaqI and Apa1) with bone mineral density in North Indian postmenopausal women. Gene, Volume 659, 2018, Pages 123-127, ISSN 0378-1119, https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.03.052.

10. *Kanis J.A., McCloskey E.V., Harvey N.C., Johansson H., Leslie W.D.* Intervention Thresholds and the Diagnosis of Osteoporosis. J Bone Miner Res. 2015 Oct.30(10):1747-53. doi: 10.1002/jbmr.2531.

11. *Marozik P., Rudenka A., Kobets K., Rudenka E. Vitamin D.* Status, Bone Mineral Density, and VDR Gene Polymorphism in a Cohort of Belarusian Postmenopausal Women. Nutrients. 2021.13(3):837. Published 2021 Mar 4. https://doi.org/10.3390/nu13030837

12. *Marozik P.M., Tamulaitiene M., Rudenka E. et al.* Association of Vitamin D Receptor Gene Variation With Osteoporosis Risk in Belarusian and Lithuanian Postmenopausal Women. Front Endocrinol (Lausanne). 2018. 9:305. Published 2018 Jun 5. https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00305

13. *Meng D., Ding X., Lan J., et al.* Association of vitamin D receptor ApaI gene polymorphism with osteoporosis susceptibility in postmenopausal Han Chinese women in Xinjiang. Biomed Rep. 2018. 9(6):483-490. https://www.spandidos-publications.com/10.3892/br.2018. doi.org/10.3892/br.2018.1155

14. *Moran J.M., Pedrera-Canal M., Rodriguez-Velasco F.J., Vera V., Lavado-Garcia J.M., Fernandez P., Pedrera-Zamorano J.D.* Lack of association of vitamin D receptor BsmI gene polymorphism with bone mineral density in Spanish postmenopausal women. PeerJ. 2015 Jul 2. 3:e953. doi: 10.7717/peerj.953.

15. *Mu Y.Y., Liu B., Chen B., Zhu W.F., Ye X.H., Li H.Z., He X.F.* Evaluation of Association Studies and an Updated Meta-Analysis of VDR Polymorphisms in Osteoporotic Fracture Risk. Front Genet. 2022 Jan 7.12:791368. doi: 10.3389/fgene.2021.791368.

16. *Rashki Kemmak A., Rezapour A., Jahangiri R., Nikjoo S., Farabi H., Soleimanpour S.* Economic burden of osteoporosis in the world: A systematic review. Med J Islam Repub Iran. 2020 Nov 12. 34:154 https://doi.org/10.34171/mjiri.34.154

17. *Techapatiphandee M., Tammachote N., Tammachote R., Wongkularb A., Yanatatsaneejit P.* "VDR and TNFSF11 polymorphisms are associated with osteoporosis in Thai patients". Biomedical Reports 9, no. 4 (2018): 350-356. https://doi.org/10.3892/br.2018.1137

18. *Wang Q., Zhao Sh., Zhou Ya., Zhang Ch.* Lack of association between vitamin D receptor genes BsmI as well as ApaI polymorphisms and osteoporosis risk: A pooled analysis on Chinese individuals. https://doi.org/10.1111/1756-185X.13282

19. *Wawrzyniak A., Skrzypczak-Zielińska M., Michalak M., Kaczmarek-Ryś M., Ratajczak A.E., Rychter A.M., Skoracka K., Marcinkowska M., Słomski R., Dobrowolska A., Krela-Kaźmierczak I.* Does the *VDR* gene polymorphism influence the efficacy of denosumab therapy in postmenopausal osteoporosis? Front Endocrinol (Lausanne). 2023 Jan 13. 13:1063762. https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1063762

20. *Wu F., Zhou D., Shen G., Cui Y., Lv Q., Wei F.* Association of VDR and OPG gene polymorphism with osteoporosis risk in Chinese postmenopausal women. Climacteric. 2019 Apr. 22(2):208-212. https://doi.org/10.1080/13697137.2018.1554643.

21. *Yaghoobi M.M., Samare Gholami A.* Association of rs4516035 Polymorphism with Osteoporosis in the Southeastern Iranian Population: A Case-Control Study. J Res Health Sci. 2024. 24(1):e00603. https://doi.org/10.34172/jrhs.2024.138

22. *Yang L., Wu L., Fan Y., Ma J.* Associations among four polymorphisms (BsmI, FokI, TaqI and ApaI) of vitamin D receptor gene and end-stage renal disease: a meta-analysis. Arch Med Res. 2015 Jan. 46(1):1-7. https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2014.11.017

23. *Yu M., Chen G.Q., Yu F.* Lack of association between vitamin D receptor polymorphisms ApaI (rs7975232) and BsmI (rs1544410) and osteoporosis among the Han Chinese population: A meta-analysis. Kaohsiung J Med Sci. 2016. 32(12):599-606. https://doi.org/10.1016/j.kjms.2016.10.002

24. *Zhang L., Yin X., Wang J., Xu D., Wang Y., Yang J., Tao Y., Zhang S., Feng X., Yan C.* Associations between VDR Gene Polymorphisms and Osteoporosis Risk and Bone Mineral Density in Postmenopausal Women: A systematic review and Meta-Analysis. Sci Rep. 2018 Jan 17. 8(1):981. https://doi.org/10.1038/s41598-017-18670-7

Coresponding Author:
Bersimbekova Gulzhan Baltabekovna - doctoral student of the 1st year of study in the specialty "Medicine" of the NCJSC «Semey Medical University», Semey, Republic of Kazakhstan
Mailing Address: 071410, Republic of Kazakhstan, Semey, Tanirbergenova str. 25-57.
E-mail: gulzhan.bersimbekova@smu.edu.kz
Phone: 87023728412.

Получена: 17 Мая 2024 / Принята: 29 Октября 2024 / Опубликована online: 30 Декабря 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.6.015

UDC 617-089.844

STUDY OF THE GUT MICROBIOTA COMPOSITION ROLE IN THE CONTEXT OF CHRONIC HEART FAILURE DEVELOPMENT: REVIEW OF CURRENT DATA

Makhabbat S. Bekbosynova[1], https://orcid.org/0000-0003-2834-617X
Saltanat K. Jetybayeva[1], https://orcid.org/0000-0003-3442-3223
Baurzhan R. Aipov[1], https://orcid.org/0000-0003-2124-0065
Kassiyet R. Nurlan[1], https://orcid.org/0000-0007-7389-2811
Aliya I. Sailybaeva[1], https://orcid.org/0000-0002-1489-3837
Ainur T. Taukelova[1], https://orcid.org/0000-0002-4237-9835
Islambek A. Laiskanov[1], https://orcid.org/0009-0001-6406-3209
Zhumazhan Zh. Aldanysh[1], https://orcid.org/0009-0000-9451-3867
Almagul R. Kushugulova[1], https://orcid.org/0000-0001-9479-0899

[1] **"University Medical Center" Corporate Fund, Astana, Republic of Kazakhstan.**

Abstract

Background. Chronic heart failure (CHF) is a global health issue with high mortality rates. According to statistical data, in Kazakhstan, 4.7% of the population suffers from CHF, which amounts to approximately 320,000 people. In the United States, 6.7 million individuals are affected, with projections rising to 8.5 million by 2030. Despite advancements in treatment, mortality rates remain high. Recent studies highlight the role of gut microbiota in systemic inflammation, a key factor in cardiovascular diseases. Exploring the gut microbiota offers a novel perspective for understanding CHF pathogenesis and potential therapeutic interventions.

Aim. The review aims to explore the role of gut microbiota in the development and progression of CHF and examine new methods to improve the clinical status of patients through gut microbiota modulation.

Search strategy. A literature review was conducted using PubMed, Medline, Cochrane Central register of Controlled Trials database, Web of Science, Scopus, https://elibrary.ru, and Google Scholar over the past 10 years, providing information on the role of the gut microbiota in the development and progression of CHF. The review includes works published in Russian and English

Results. Disruption of the intestinal barrier allows endotoxins and microbial metabolites to enter systemic circulation, triggering systemic inflammation and endothelial dysfunction, exacerbating CHF. Gut hypoperfusion and increased permeability further contribute to the disease's progression. Microbial metabolites, such as trimethylamine-N-oxide (TMAO) and short-chain fatty acids (SCFAs), influence systemic inflammation. Elevated TMAO levels are linked to cardiovascular events, while SCFAs have protective effects but are reduced in CHF patients. Gut dysbiosis is prevalent in CHF, marked by altered microbiota composition, including decreased beneficial bacteria and increased pathogenic species. These changes correlate with systemic inflammation and disease severity.

Conclusions. The gut microbiota significantly impacts CHF pathogenesis through its influence on systemic inflammation and metabolic pathways. Modulating gut microbiota presents promising therapeutic opportunities, including dietary adjustments, probiotics, prebiotics, and fecal microbiota transplantation. Further research is essential to optimize interventions and explore the gut-heart axis's role in CHF progression and comorbidities.

***Keywords**: cardiology, chronic heart failure, gut microbiome, TMAO, SCFAs, systemic inflammatory response.*

Резюме

ИССЛЕДОВАНИЕ РОЛИ СОСТАВА МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА В КОНТЕКСТЕ РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: ОБЗОР СОВРЕМЕННЫХ ДАННЫХ

Махаббат С. Бекбосынова[1], https://orcid.org/0000-0003-2834-617X
Салтанат К. Джетыбаева[1], https://orcid.org/0000-0003-3442-3223
Бауржан Р. Аипов[1], https://orcid.org/0000-0003-2124-0065
Касиет Р. Нурлан[1], https://orcid.org/0000-0007-7389-2811
Алия И. Сайлыбаева[1], https://orcid.org/0000-0002-1489-3837
Айнур Т. Тауекелова[1], https://orcid.org/0000-0002-4237-9835

Исламбек А. Лаисканов[1], https://orcid.org/0009-0001-6406-3209
Жумажан Ж. Алданыш[1], https://orcid.org/0009-0000-9451-3867
Алмагуль Р. Кушугулова[1], https://orcid.org/0000-0001-9479-0899
[1] **Корпоративный фонд «University Medical Center», г. Астана, Республика Казахстан.**

Введение. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) представляет собой глобальную проблему здравоохранения с высокой смертностью. Согласно статистическим данным в Казахстане 4,7 % населения страдает от ХСН, что составляет примерно 320 тыс. чел. В США страдают ХСН 6,7 млн человек, к 2030 году прогнозируется увеличение числа пациентов до 8,5 млн. В целом глобальная распространенность ХСН варьируется от 100 до 900 случаев на 100 тыс. человеко-лет в зависимости от используемых диагностических критериев и исследуемой популяции. Несмотря на достижения в лечении ХСН, сохраняются высокая частота госпитализаций и смертность. Новые исследования уделяют внимание роли кишечной микробиоты в развитии системного воспаления, которое играет важную роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. Изучение микробиоты открывает новые перспективы в понимании патогенеза ХСН и разработке терапевтических подходов.

Цель исследования. Исследовать роль кишечной микробиоты в развитии и прогрессировании ХСН, а также рассмотреть новые методы коррекции клинического состояния пациентов путем модуляции микробиоты.

Стратегия поиска. Поиск литературы проводился с использованием ресурсов PubMed, Medline, Центрального реестра контролируемых испытаний Cochrane, Web of Science, Scopus, https://elibrary.ru и Google Scholar за последние 10 лет, предоставляющий информацию о роли микробиоты кишечника в развитии и прогрессировании ХСН. Обзор включает работы, опубликованные на русском и английском языках.

Результаты. Нарушение барьерной функции кишечника способствует проникновению эндотоксинов и микробных метаболитов в системный кровоток, что вызывает системное воспаление и эндотелиальную дисфункцию, ухудшающую течение ХСН. Гипоперфузия кишечника и увеличение его проницаемости усугубляют прогрессирование заболевания. Метаболиты микробиоты, такие как триметиламин-N-оксид (ТМАО) и короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), участвуют в развитии системного воспаления. Высокий уровень ТМАО ассоциирован с сердечно-сосудистыми событиями, тогда как КЦЖК обладают защитным эффектом, но их уровень снижен у пациентов с ХСН. У пациентов с ХСН наблюдается дисбиоз кишечника, характеризующийся снижением числа полезных бактерий и увеличением патогенной флоры. Эти изменения коррелируют с системным воспалением и тяжестью заболевания.

Выводы. Кишечная микробиота играет значительную роль в патогенезе ХСН через влияние на системное воспаление и метаболические процессы. Модуляция микробиоты открывает перспективные терапевтические возможности, включая диетическую коррекцию, пробиотики, пребиотики и трансплантацию кишечной микробиоты. Для оптимизации подходов и дальнейшего изучения влияния «кишечник–сердце» требуется проведение дополнительных исследований.

Ключевые слова: *кардиология, хроническая сердечная недостаточность, кишечный микробиом, ТМА, ТМАО, КЦЖК, системная воспалительная реакция.*

Түйіндеме

СОЗЫЛМАЛЫ ЖҮРЕК ЖЕТІСПЕУШІЛІГІНІҢ ДАМУЫНДАҒЫ ІШЕК МИКРОБИОТАСЫ ДИНАМИКАСЫНЫҢ МӘНІ: ЗАМАНАУИ ЗЕРТТЕУЛЕР ШОЛУЫ

Махаббат С. Бекбосынова[1], https://orcid.org/0000-0003-2834-617X
Салтанат К. Джетыбаева[1], https://orcid.org/0000-0003-3442-3223
Бауржан Р. Аипов[1], https://orcid.org/0000-0003-2124-0065
Касиет Р. Нурлан[1], https://orcid.org/0000-0007-7389-2811
Алия И. Сайлыбаева[1], https://orcid.org/0000-0002-1489-3837
Айнур Т. Тауекелова[1], https://orcid.org/0000-0002-4237-9835
Исламбек А. Лаисканов[1], https://orcid.org/0009-0001-6406-3209
Жумажан Ж. Алданыш[1], https://orcid.org/0009-0000-9451-3867
Алмагуль Р. Кушугулова[1], https://orcid.org/0000-0001-9479-0899
[1] **«University Medical Center» Корпоративтік қоры, Астана қ., Қазақстан Республикасы.**

Кіріспе. Созылмалы жүрек жеткіліксіздігі (СЖЖ) – жоғары өлім-жітім көрсеткіштерімен сипатталатын жаһандық денсаулық сақтау мәселесі. Статистикалық мәліметтерге сәйкес, Қазақстанда халықтың 4,7%-ы СЖЖ-мен ауырады, бұл шамамен 320 мың адамды құрайды. АҚШ-та 6,7 миллион адам осы дертке шалдыққан, ал 2030 жылға қарай бұл көрсеткіш 8,5 миллионға жетеді деп болжануда. Заманауи емдеу әдістерінің жетістіктеріне қарамастан, ауруханаға жатқызу және өлім-жітім деңгейі әлі де жоғары. Соңғы зерттеулер ішек микробиотасының жүйелік қабыну, жүрек-қан тамырлары ауруларының маңызды факторына айналған рөлін атап өтуде. Ішек микробиотасын зерттеу СЖЖ патогенезін түсіну мен жаңа емдеу әдістерін іздеуде жаңа бағыт ұсынады.

Мақсаты. Ішек микробиотасының созылмалы жүрек жеткіліксіздігі дамуындағы рөлін зерттеп, пациенттердің клиникалық жағдайын жақсартудың жаңа әдістерін қарастыру.

Іздестіру стратегиясы. PubMed, Medline, Cochrane орталық бақыланатын сынақтар тізілімі, Web of Science, Scopus, https://elibrary.ru және Google Scholar ресурстары арқылы соңғы 10 жыл аралығындағы әдебиеттерге шолу жасалды. Орыс және ағылшын тілдерінде рецензияланған мақалалар арнайы іріктеу және шығару критерийлері негізінде қаралды.

Нәтижелер. Ішек тосқауылының бұзылуы эндотоксиндер мен микробтық метаболиттердің жүйелік қан айналымына енуіне, нәтижесінде жүйелік қабынуға және эндотелий дисфункциясына әкеледі, бұл СЖЖ-ны нашарлатады. Ішектегі гипоперфузия мен өткізгіштіктің жоғарылауы аурудың асқынуына қосымша әсер етеді. Микробтық метаболиттер, мысалы, триметиламин-N-оксид (ТМАО) және қысқа тізбекті май қышқылдары (ҚТМҚ), жүйелік қабынуға әсер етеді. ТМАО деңгейінің жоғарылауы жүрек-қан тамырлары оқиғаларымен байланысты, ал ҚТМҚ қорғаныс қасиеттерге ие, бірақ СЖЖ пациенттерінде төмен деңгейде анықталған. СЖЖ пациенттерінде ішек дисбиозы жиі кездеседі, пайдалы бактериялардың азаюымен және патогендік түрлердің көбеюімен сипатталады. Бұл өзгерістер жүйелік қабынумен және аурудың ауырлығымен байланысты.

Қорытынды. Ішек микробиотасы жүйелік қабыну және метаболикалық жолдар арқылы СЖЖ патогенезіне айтарлықтай әсер етеді. Ішек микробиотасын модуляциялау диеталық түзетулер, пробиотиктер, пребиотиктер және нәжіс микробиотасын трансплантациялау сияқты перспективалы емдеу әдістерін ұсынады. Бұл бағыт бойынша қосымша зерттеулер жүргізу қажет, сонымен қатар ішек-жүрек осінің СЖЖ және қатар жүретін аурулардың дамуына ықпалын зерттеу маңызды.

***Түйінді* сөздер**: *кардиология, созылмалы жүрек жеткіліксіздігі, ішек микробиомасы, ТМАО, ҚТМҚ, жүйелік қабыну реакциясы.*

For citation / Для цитирования / Дәйексөз үшін:

Bekbosynova M.S., Jetybaeva S.K., Aipov B.R., Nurlan K.R., Sailybaeva A.I., Taukelova A.T., Laiskanov I.A., Aldanysh Zh.Zh., Kushugulova A.R. Study of the Gut Microbiota Composition Role in the Context of Chronic Heart Failure Development: Review of Current Data // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2024. Vol.26 (6), pp. 122-131. *doi 10.34689/SH.2024.26.6.015*

Бекбосынова М.С., Джетыбаева С.К., Аипов Б.Р., Нурлан К.Р., Сайлыбаева А.И., Тауекелова А.Т., Лаисканов И.А., Алданыш Ж.Ж., Кушугулова А.Р. Исследование роли состава микробиоты кишечника в контексте развития хронической сердечной недостаточности: обзор современных данных // Наука и Здравоохранение. 2024. Т.26 (6). С. 122-131. *doi 10.34689/SH.2024.26.6.015*

Бекбосынова М.С., Джетыбаева С.К., Аипов Б.Р., Нурлан К.Р., Сайлыбаева А.И., Тауекелова А.Т., Лаисканов И.А., Алданыш Ж.Ж., Кушугулова А.Р. Созылмалы жүрек жетіспеушілігінің дамуындағы ішек микробиотасы динамикасының мәні: заманауи зерттеулер шолуы // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2024. Т.26 (6). Б. 122-131. *doi 10.34689/SH.2024.26.6.015*

Introduction

Over the past few decades, cardiovascular diseases (CVDs) have been recognized as the leading global cause of death with the highest morbidity and mortality rates worldwide [8,21,27,30,51,53]. According to the World Health Organization, in 2019, approximately 17.9 million deaths were attributed to cardiovascular diseases, accounting for 32% of total mortality, and this number is projected to increase [9,13,71]. Epidemiological data indicate a steady increase in the prevalence of CHF, reaching 1–2% in the general population and exceeding 10% among individuals over 70 years old [63].

Heart failure (HF) is a multifaceted clinical condition caused by various factors and underlying physiological mechanisms, characterized by dyspnea or limited tolerance to physical exertion due to impaired cardiac ventricular contractility [1]. HF manifests as a syndrome with specific symptoms and indicators resulting from heart function impairment, ultimately leading to reduced life expectancy. The pathophysiology of HF is typically described as myocardial dysfunction, which can be systolic, diastolic, or both. This dysfunction is often a consequence of underlying conditions such as coronary artery disease, hypertension, diabetes, dyslipidemia, and obesity [49]. HF can manifest in acute and chronic forms. The acute form of HF is associated with various markers of inflammation, while chronic heart failure is characterized by an abnormal inflammatory state involving pro-inflammatory agents that are considered key in the development of this condition [7,61].

Despite comprehensive attention from researchers and the effectiveness of modern treatment methods, there is still a high prevalence and socioeconomic significance of this disease. This trend highlights the need for comprehensive management strategies that not only incorporate advances in pharmacological therapy but also deepen our understanding of the underlying mechanisms of heart failure. One of the emerging approaches to understanding this issue is exploring the role of gut microbiota and its metabolites [29].

Currently, one of the new directions in studying the development of chronic heart failure is the investigation of the compositional makeup of the human gut and the products of their metabolism. Many authors increasingly mention the gut microbiota (GM) as one of the potentially modifiable factors involved in the pathogenesis of various diseases, including cardiovascular diseases [8,17,70]. The gut microbiota is the collection of microorganisms colonizing the gastrointestinal tract. The gut microbiota actively participates in the production of various metabolites acting as signaling molecules and regulators of vital processes [28]. Nowadays, changes in the compositional makeup of the microbiota and the role of gut flora metabolites in the pathogenesis of chronic systemic diseases and the

formation of various "axes" between the gut and the function of other internal organs are being increasingly studied [50,58]. Special attention is paid to the products of the intestinal flora metabolism such as trimethylamine-N-oxide (TMAO), lipopolysaccharide (LPS), and short-chain fatty acids (SCFAs) in the development of chronic systemic inflammatory reactions, the various concentrations of which can act as independent predictors or markers [45,60].

It is known that changes in the quantitative and qualitative composition of the gut microbiota are associated with the clinical course of various diseases - obesity, diabetes mellitus, bronchial asthma, and other allergic diseases, behavioral disorders, and nervous system development, as well as in the development and course of cardiovascular diseases [2,5,41].

The gut microbiota acts as one of the potentially modifiable factors involved in the pathogenesis of HF development. In everyday life, the microbiome contributes to the absorption of essential nutrients, acting as a barrier, participating in flora composition regulation, and suppressing excessive growth and colonization of potentially pathogenic bacteria. The composition of the gut microbiota can be influenced by many factors, including ethnic background, age, medication use, harmful habits, diet, obesity, comorbidities, and even in some studies, a correlation between emotional background and gut microbiota status is described [24,32,34]. Accordingly, potential therapeutic opportunities are opening up, including diet correction, probiotic and prebiotic use, fecal microbiota transplantation, and lifestyle changes - providing new possibilities for modulating the gut microbiota, thereby preventing the development or correcting chronic systemic inflammatory processes that affect multiple axes in the human body [19].

Aim of this review is to provide an understanding of the role of the gut microbiota in the development and progression of chronic heart failure (HF), as well as to explore new methods of correcting the clinical status of patients with HF.

Search strategy

The publication search was conducted using keywords relevant to the topic, utilizing resources such as PubMed, Medline, Cochrane Central register of Controlled Trials database, Web of Science, Scopus, https://elibrary.ru, and Google Scholar over the past 10 years, providing information on the role of the gut microbiota in the development and progression of CHF. However, articles from earlier years were included in the literature review due to their fundamental contribution to the study of this topic.

For this literature review, articles containing evidence-based experimental and clinical data on the most contemporary issues regarding the composition of the gut microbiome and its relationship with the development of chronic heart failure were used. The following keywords were used in the search process: "cardiology", "chronic heart failure", "gut microbiome", "trimethylamine N-oxide (TMAO)", "short-chain fatty acids (SCFAs)", "metabolites", "systemic inflammatory response".

All peer-reviewed published articles with relevant materials on the connection between the gut microbiota and CHF were considered suitable for inclusion. The review includes works published in Russian and English languages and specific inclusion and exclusion criteria are depicted in Figure 1.

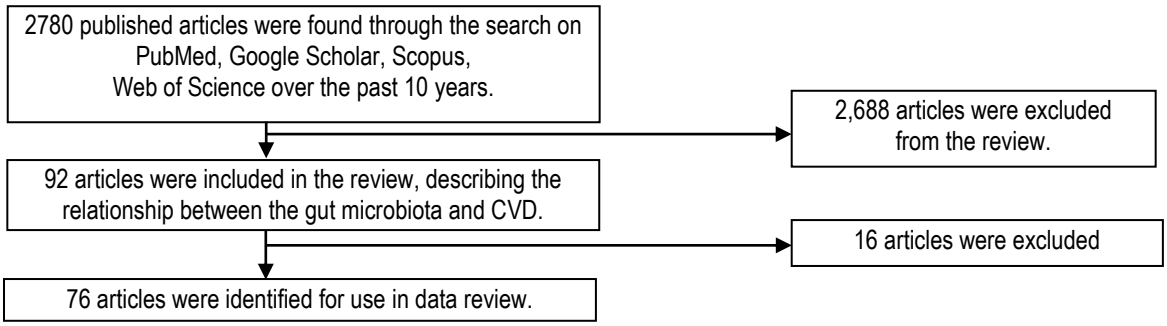


Figure 1. Data review.

Results

The Role of Intestinal Barrier in Heart Failure ("Barrier Hypothesis").

The mucosal multilayered epithelium of the intestine, together with the colonizing microbiome and some immune cells in the lamina propria of the intestine, are collectively referred to as the intestinal barrier, demonstrating some fundamental evidence of maintaining intestinal homeostasis [15]. The intestinal epithelium forms a critical protective boundary - a single-cell layer that separates the body from the contents of the intestines. This cellular barrier plays a vital role in defending against pathogens and preventing inflammatory responses, acting as the body's frontline defense system in the gut. [33]. In addition, the integrity of intercellular connections, the activity of cotransporters and various receptors are actively involved in strengthening and integrity of the intestinal barrier. [47].

Some studies emphasize the particular role of the intestinal barrier function, whereby the influence of mechanical and biological factors disrupts the barrier's integrity, leading to the penetration of endotoxins and microbial metabolites directly into the systemic circulation, resulting in the development of endotoxemia and, consequently, the amplification of cascades in the progression of chronic systemic inflammation [42,52]. Thus, the chain associated with disruption of the intestinal barrier function creates a vicious cycle by developing multiple complex immune-mediated pathways [50]. Microorganism migration through the intestinal wall is accompanied by the entry into the systemic circulation of endotoxins such as lipopolysaccharide (LPS) found in the outer membrane of many gram-negative bacteria, which in turn, through Toll-like receptor 4 (TLR4) of macrophages, adipocytes, and dendritic cells, induces the synthesis of pro-inflammatory

molecules (IL-6, TNF-α, IL-1, CRP, etc.), participating in the development of systemic inflammatory reactions and the formation of endothelial dysfunction, which plays a significant role in the development of cardiovascular diseases [64].

It is assumed that with a decrease in cardiac perfusion function, the hemodynamic balance is disturbed, leading to hypoperfusion of the gastrointestinal tract and stasis of blood flow, which causes hypoxia and stasis of the intestinal wall, especially the villi, which are more prone to ischemia. This condition of intestinal hypoperfusion leads to distortion of the intestinal mucosa and, ultimately, worsens the integrity of the intestinal barrier, resulting in the development of edema-ascitic syndrome [50, 57, 59, 72]. The presence of edema-ascitic syndrome in patients with HF, collagenous and thick mucous membrane deficiency, has shown higher concentrations of endotoxins and pro-inflammatory cytokines in the blood plasma, thereby leading to further increased intestinal permeability [50,59].

In many works, thickening of the intestinal mucosa wall, due to hypoxia, and the content of collagen proportionally correlated with the severity of HF and were characteristic features of this patient group [6,64].

On the other hand, with the development of hemodynamic imbalance, there is an increase in intestinal wall permeability, which creates an additional load on the pump function of the heart, due to the activity of the sodium-hydrogen exchanger-3 (NHE-3), when sodium and water absorption occurs through the transporter, thereby overloading the volume of the cardiac chamber, ultimately leading to earlier progression of heart failure [56].

An interesting regularity is described in one of the literature reviews, which note a correlation between the quantitative and qualitative compositions of the gut microbiota, the occurrence of small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) syndrome, and the integrity of the intestinal mucosa [3]. The article mentions the work of E.C. *Lauritano E.C. et al.* [35], where increased intestinal permeability was observed in 11 out of 20 patients with SIBO, while in the control group; only 1 out of 21 patients had increased permeability. The development of this syndrome plays an important role in the growth of pathogenic microflora. A specific feature was identified in intestinal dysbiosis with an increase in the number of certain groups of microorganisms, in particular, species of Shigella, *Salmonella*, *Yersinia*, and *Candida* [55]. Moreover, in some studies, a significant decrease in the composition of normal flora was noted, including families *Coriobacteriaceae*, *Erysipelotrichaceae*, and *Ruminococcaceae*, as well as *Blautia*, *Collinsella*, uncultured *Erysipelotrichaceae*, uncultured Ruminococcaceae, described in the works of *Huang Z et al.* when studying the microbial composition of patients with HF with preserved ejection fraction [26].

The statistical analysis of the microbial composition based on 16S rDNA revealed a decrease in the number of bacteria producing *Eubacterium Rectale* and *Dorea longicatena* in twenty-two hospitalized patients with HF [16,62].

Thus, another link in the chain of effects is revealed, where correction at the stage of heart failure onset will allow a comprehensive consideration of possible therapeutic approaches, thereby having the opportunity to break the vicious cycle of "gut-heart".

As previously mentioned, the current understanding of the heart-gut axis is incomplete, and there remains a lack of understanding of how gut dysbiosis and other related metabolic disturbances in gut microbiota contribute to both HF disease progression and the promotion of risk factors such as atherosclerosis and hypertension [42,46].

Intestinal Metabolites as Biomarkers of Systemic Inflammatory Response.

To date, the focus of study in the "gut-heart" axis has shifted towards metabolites in the development of neuroendocrine and metabolic disorders. In addition to the migration of endotoxins through the thin mucosal barrier of the intestine into the systemic circulation, the increasing attention is being paid to microbial metabolism products comprising the gut microbiome. The modern understanding of the role of the intestinal microbiome in the pathogenesis of HF is represented by the activity of such metabolites as Trimethylamine-N-Oxide (TMAO), short-chain fatty acids (SCFAs), and bile acids, which constitute the main groups of microbial products in the human intestine. Gut microbiota can transform various dietary nutrients into trimethylamine (TMA). [66,74].

Trimethylamine-N-Oxide (TMAO) is a metabolite of exogenous choline, phosphatidylcholine (lecithin), and L-carnitine, synthesized from trimethylamine (TMA), which is produced as a result of the metabolism of choline-rich foods such as egg yolk and red meat. TMA is secreted by the gut microbiota and then enters the bloodstream, where it is oxidized in the liver to TMAO. Previous studies have shown that TMAO can accumulate in the heart, kidneys, and other tissues, influencing various biological processes. These include promoting platelet aggregation, enhancing foam cell formation, triggering inflammatory responses, and impairing reverse cholesterol transport. Most part of TMAO eliminates by the kidneys, while the rest is reducing by the enzyme TMAO reductase in the gut to TMA [68]. TMAO has several ways which can cardiovascular system and heart function. TMAO can directly influence myocardial hypertrophy and fibrosis by activating the Smad3 signaling pathway [40]. Additionally, TMAO directly triggers an inflammatory response by activating signaling pathways like NF-κB and upregulating the expression of pro-inflammatory cytokines and chemokines [54]. Moreover, TMAO can promote the accumulation of mitochondrial reactive oxygen species (mtROS) by inhibiting sirtuin 3 (SIRT3) and superoxide dismutase 2 (SOD2). This, in turn, activates NLRP3 inflammasomes, leading to endothelial inflammation [12]. Additionally, TMAO has a significant impact on mitochondrial function. Prolonged exposure disrupts cardiac energy metabolism by impairing pyruvate and fatty acid oxidation, ultimately contributing to ventricular remodeling and the progression of heart failure [44]. The meta-analysis reported by *Heianza Y.* and colleagues in 2017, included with the results of 19 clinical trials, shows that elevated levels of TMAO may increase the risk of cardiovascular diseases, exacerbating atherosclerosis by activating inflammatory processes and impairing endothelial function. Elevated concentrations of TMAO and its precursors were associated with increased risks of MACE and all-cause mortality independently of traditional risk factors. These results were consistent across all populations studied [22]. According to literature data, TMAO exerts a pro-atherogenic

effect by affecting the reverse cholesterol transport from macrophages. Another meta-analysis in 2020, represents those random effects model analyses indicated that higher TMAO level also was associated with greater risk of MACEs in patients with heart failure and associated with poorer long-term prognosis for patients with heart failure, even after adjusting for renal dysfunction. However, the precise mechanism of this action is not fully understood. Increased circulating TMAO levels have been repeatedly associated with an increased risk of cardiovascular events (death, myocardial infarction, and stroke) [25,36,37,39]. However, the exact mechanisms involving TMAO in HF pathophysiology are not fully understood. *W.H. Wilson Tang* in 2014 first described the relationship between TMAO levels and mortality risk among HF patients [64,65]. *Li X. and* colleagues in 2019 described that the gut microbiota composition in people with heart failure differs from that in healthy Individuals, also mentioning the role of elevated TMAO levels in fibrosis, myocardial inflammation, and diastolic dysfunction. They also noted that a decrease in the number of microorganisms producing short-chain fatty acids may serve as an early predictor of HF development [38,75]. In one meta-analysis of 12 studies, was shown that an increase of Trimethylamine-N-Oxide levels may be a prognostic indicator and some kind of new marker of an unfavorable prognosis for patients with HF [73]. However, the obtained data demonstrate a certain "window of opportunity" for correcting the clinical condition and improving the prognosis of HF patients. Elevated TMAO levels in HF with reduced ejection fraction (HFrEF) have been significant both for diagnosis and prognosis, as observed by *Salzano A et al.* [58]. According to this, serum TMAO levels can be a pharmacological and dietary target for preventing HF progression [10,74].

A perspective direction is to stimulate the gut microbiota towards the formation of "beneficial" metabolic products. This group includes SCFAs and secondary bile acids, which are end products of dietary fiber fermentation. Short-chain fatty acids (SCFAs) are organic acids produced by the gut microbiota during the fermentation of dietary fiber. They play a role in various physiological processes and are known to have anti-inflammatory and metabolic properties. They are the most common products whose formation depends on the functioning of the gut microbiota in the intestinal lumen and serve as the main source of nutrition for colonocytes. SCFAs play a role in maintaining and altering the structure of the gut microbiota and influence the body's immune and metabolic processes. SCFAs are predominantly represented by acetate, propionate, and butyrate [11].

Significantly low levels of SCFAs were established among the first recruited patients with chronic heart failure, which is also associated with changes in the intestinal microbiome. Clinical application of SCFAs in various forms may be beneficial in inflammatory bowel diseases, providing protection of the intestinal mucosa and reducing intestinal inflammation [67]. One of the interesting remarkable results described in one article, which represents that the application of SCFA, protects against myocardial ischemia and reperfusion injury by inhibiting high mobility group box 1 protein in rats and particularly reduced infarct size [23].

Several studies have described the association of gut microbiota metabolites with various pathologies, including hypertension, atherosclerosis, HF, obesity, chronic kidney disease, and type 2 diabetes. These metabolites can be considered as biomarkers of gut dysbiosis and may serve as early predictors of systemic inflammatory reactions [16].

Key Representatives of the Gut Microbiome.

The gut microbiome is dynamic and constantly evolving, consisting of a multitude of bacteria from many taxonomic classifications. The main types observed in the healthy human intestine are predominantly constituted by the phyla *Firmicutes* and *Bacteroidetes*, although there is also a smaller contribution from other taxa such as Proteobacteria, *Actinobacteria*, and *Verrucomicrobia* [4,28,62]. Within these taxonomic groups, numerous genera and species perform various functions in maintaining gastrointestinal balance.

Representatives of *Bacteroides* are known for their important role in breaking down complex carbohydrates and synthesizing vital metabolites, such as short-chain fatty acids (SCFAs), especially butyrate [31]. *Firmicutes* carry out diverse activities, with individual species showing specialization in fermenting dietary fiber and producing SCFAs [31]. The *Prevotella* genus, typically associated with a plant-based diet, plays a significant role in carbohydrate metabolism. Conversely, *Proteobacteria* such as *Escherichia coli* can induce inflammation with an increase in their population [21,69]. *Akkermansia muciniphila* is known for its involvement in mucin breakdown and maintaining intestinal barrier integrity.

Several recent studies have identified the composition of the gut microbiome and found its association with heart failure (HF). *Hayashi T. et al*. in 2018 investigated the gut microbial composition of HF patients and an age-, sex-, and comorbidity-matched control group to assess differences between the two groups [20]. They performed 16S rRNA gene amplicon sequencing and found that HF patients had significantly increased relative abundance of the Bifidobacterium genus but decreased relative abundance of the *Megamonas genus* compared to the control group. *Bifidobacteria* are beneficial microbes with many physiological advantages, such as reducing harmful bacteria, modifying the host's immune system to prevent infection, and lowering pH and ammonia concentration in feces to improve gut environment. *Megamonas*, depleted in HF patients, produces SCFAs like propionate and acetate through glucose fermentation. Cui et al. evaluated and compared the fecal gut microbiome of chronic HF patients and healthy individuals from a control group using metagenomic analysis and observed a decrease in the abundance of *Faecalibacterium Prausnitzii* and an increase in *Ruminococcus gnavus* [14].

This finding was further supported by metabolomic analysis, which revealed gut microbial dysbiosis with decreased butyrate concentration but increased TMAO concentration in patients with ischemic heart disease [76]. Additionally, *Kamo T. et al.* in 2017 performed 16S rRNA gene sequencing from fecal samples and assessed differences in gut microbiome composition between HF patients and healthy individuals and also compared the composition of gut microbiota of 12 HF patients younger than 60 years of age with that of 10 HF patients 60 years of age or older. They found that the relative abundance of *Eubacterium rectale* and *Dorea longicatena* was lower in HF patients than in healthy individuals. Also

Faecalibacterium prausnitzii and *Clostridium clostridioforme* were less abundant in older HF patients than in younger patients. *Eubacterium rectale* and *Dorea longicatena* directly or indirectly produce the short-chain fatty acid butyrate as a major fermentation product. Butyrate exerts a variety of beneficial effects on the host, including acting as an energy source for intestinal epithelial cells, maintaining epithelial barrier integrity, and reducing both intestinal and systemic inflammation. [31,76].

Composite analysis of the gut microbiome in HF showed a predominance of *Firmicutes* and *Bacteroidetes* and a decrease in the abundance of *Actinobacteria*, *Fusobacteria*, and *Proteobacteria*. At the genus level, significantly high numbers of Streptococcus (7.0%), *Megamonas* (11.05%), and *Gemmiger* (3.2%) were observed in the patient group compared to the control group. At the class level, noteworthy changes included a significant increase in the number of Clostridia and *Coriobacteria* along with a decrease in the number of Bacilli. At the family level, significant changes occurred among members of *Ruminococcaceae*; *Rikenellaceae*; *Oscillospiraceae*; *Streptococcaceae*; *Coriobacteriaceae*; *Tannerellaceae*; *Bacteroidaceae*; *Lachnospiraceae*; *Veillonellaceae*; *Prevotellaceae* ($p \leq 0.0001$).

However, attention should also be paid to the role of external and internal factors in the development of this theory, such as various infections, medication use, diet, and acid-base imbalance, which contribute to shifting the degree of gut dysbiosis [48]. For example, in one study, it was found that medication groups such as alpha-glucosidase inhibitors and statins increased the level of molecular hydrogen in the intestinal lumen, suppressed oxidative stress reaction, thus providing additional pharmacotherapeutic effects [18]. However, a study by *Maier L. et al.* described that 24% of medications (out of 1000 studied) had the ability to alter the activity of one of the gut microbiota "representatives" in either a beneficial or detrimental direction [43]. These studies highlight important aspects of individual and more detailed approaches in patient therapy, emphasizing that the human microbiome can variably affect the effectiveness of medication use.

Conclusion

Based on the results of recent studies on the gut microbiota and its relationship with the human body, it can be concluded that the gut microbiome plays a significant role in the pathogenesis of systemic inflammatory reactions in patients with heart failure (HF), which allows us to view it as a new link and target in correcting the clinical status and treatment of HF patients. Thus, observing the complex interaction between the gut microbiota and the pathogenesis of HF can provide valuable insights into

1) prospective prevention and treatment schemes,
2) novel use of the gut microbiota as biomarkers, and
3) our understanding of HF.

Potential therapeutic opportunities include dietary interventions, such as incorporating supplements containing probiotics and prebiotics, in addition to fecal microbiota transplantation, antibiotics, and lifestyle modifications, which may contribute to modulating the gut microbiota. Furthermore, integrating such interventions into clinical practice can help revolutionize the quality of care provided to patients, thereby improving treatment outcomes for those suffering from such complex conditions. It is also important to acknowledge that understanding how medications affect the gut microbiota and the subsequent effects of such interventions can update strategies to ensure optimal treatment regimens. Further research is needed to understand how gut bacteria influence the body, how they can be controlled, and how they improve treatment outcomes for patients. More randomized controlled trials may shed light on the function of the gut microbiota in the genesis and progression of HF, as well as its interaction with cardiovascular medications. Additional research can explore the role of the gut microbiota in the etiology of various comorbidities exacerbating HF, while maintaining an understanding of the many processes involved in HF

Disclosure: *There are no conflicts of interest among all authors.*

Acknowledgments: *None.*

Funding: *This study was funded by the Committee of Science of the Ministry of Science and Higher Education of the Republic of Kazakhstan (IRN BR21882152). Sponsors played no role in the design of the study, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.*

Literature:

1. *Баширов А.У.* Эпидемиология хронической сердечной недостаточности в Казахстане и других странах. Ульяновский медико-биологический журнал. 2024. Т.3. С.17-27. DOI:10.34014/2227-1848-2024-3-17-27
2. *Демидова Т.Ю., Лобанова К.Г., Ойноткинова О.С.* Микробиота кишечника — фактор риска ожирения и сахарного диабета 2 типа. Тер Арх. 2020. 92(10):97-104. doi:10.26442/00403660.2020.10.000778
3. *Фадеева М.В., Схиртладзе М.Р., Зольникова О.Ю., Ивашкин В.Т.* Микробиота кишечника в патогенезе хронической сердечной недостаточности. Молекулярная медицина. 2022. 20(2):11-18. doi:10.29296/24999490-2022-02-02
4. *Arboleya S., Binetti A., Salazar N., et al.* Establishment and development of intestinal microbiota in preterm neonates. FEMS Microbiol Ecol. 2012. 79(3):763-772. doi:10.1111/j.1574-6941.2011.01261.x
5. *Arrieta M.C., Stiemsma L.T., Dimitriu P.A., et al.* Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma. Sci Transl Med. 2015. 7(307). doi:10.1126/scitranslmed.aab2271
6. *Arutyunov G.P., Kostyukevich O.I., Serov R.A., Rylova N.V., Bylova N.A.* Collagen accumulation and dysfunctional mucosal barrier of the small intestine in patients with chronic heart failure. Int J Cardiol. 2008. 125(2):240-245. doi:10.1016/j.ijcard.2007.11.103
7. *Avlas O., Fallach R., Shainberg A., Porat E., Hochhauser E.* Toll-Like Receptor 4 Stimulation Initiates an Inflammatory Response That Decreases Cardiomyocyte Contractility. Antioxid Redox Signal. 2011. 15(7):1895-1909. doi:10.1089/ars.2010.3728
8. *Bartolomaeus H., McParland V., Wilck N.* Gut-heart axis : How gut bacteria influence cardiovascular diseases. Herz. 2020. 45(2):134-141. doi:10.1007/s00059-020-04897-0
9. *Benjamin E.J., Muntner P., Alonso A., et al.* Heart Disease and Stroke Statistics - 2019 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation. 2019. 139(10). doi:10.1161/CIR.0000000000000659

10. *Callender C., Attaye I., Nieuwdorp M.* The Interaction between the Gut Microbiome and Bile Acids in Cardiometabolic Diseases. Metabolites. 2022. 12(1):65. doi:10.3390/metabo12010065

11. *Chambers E.S., Preston T., Frost G., Morrison D.J.* Role of Gut Microbiota-Generated Short-Chain Fatty Acids in Metabolic and Cardiovascular Health. Curr Nutr Rep. 2018. 7(4):198-206. doi:10.1007/s13668-018-0248-8.

12. Chen M.L., Zhu X.H., Ran L., Lang H.D., Yi L., Mi M.T. Trimethylamine-N-Oxide Induces Vascular Inflammation by Activating the NLRP3 Inflammasome Through the SIRT3-SOD2-mtROS Signaling Pathway. J Am Heart Assoc. 2017 Sep 4;6(9):e006347. doi: 10.1161/JAHA.117.006347. Erratum in: J Am Heart Assoc. 2017 Nov 8;6(11):e002238. doi: 10.1161/JAHA.117.002238. PMID: 28871042; PMCID: PMC5634285.

13. *Cho J.H.* Sudden Death and Ventricular Arrhythmias in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. Korean Circ J. 2022. 52(4):251. doi:10.4070/kcj.2021.0420.

14. *Cui X., Ye L., Li J. et al.* Metagenomic and metabolomic analyses unveil dysbiosis of gut microbiota in chronic heart failure patients. Sci Rep. 2018. 8(1):635. doi:10.1038/s41598-017-18756-2

15. *Di Tommaso N., Gasbarrini A., Ponziani F.R.* Intestinal Barrier in Human Health and Disease. Int J Environ Res Public Health. 2021. 18(23):12836. doi:10.3390/ijerph182312836

16. *Francisqueti-Ferron F.V., Nakandakare-Maia E.T., Siqueira J.S., et al.* The role of gut dysbiosis-associated inflammation in heart failure. Rev Assoc Med Bras. 2022, 68(8):1120-1124. doi:10.1590/1806-9282.20220197

17. *Gholizadeh P., Mahallei M., Pormohammad A., et al.* Microbial balance in the intestinal microbiota and its association with diabetes, obesity and allergic disease. Microb Pathog. 2019. 127:48-55. doi:10.1016/j.micpath.2018.11.031

18. *Gottlieb K., Wacher V., Sliman J., Pimentel M.* Review article: inhibition of methanogenic archaea by statins as a targeted management strategy for constipation and related disorders. Aliment Pharmacol Ther. 2016. 43(2):197-212. doi:10.1111/apt.13469

19. *Green J.E., Davis J.A., Berk M., Hair C., Loughman A., Castle D., Athan E., Nierenberg A.A., Cryan J.F., Jacka F. et al.* Efficacy and safety of fecal microbiota transplantation for the treatment of diseases other than Clostridium difficile infection: a systematic review and meta-analysis. Gut Microbes. 2020. 12(1):1–25. doi: 10.1080/19490976.2020.1854640.

20. *Hayashi T., Yamashita T., Watanabe H. et al.* Gut Microbiome and Plasma Microbiome-Related Metabolites in Patients With Decompensated and Compensated Heart Failure. Circulation Journal. 2018. 83(1):182-192. doi:10.1253/circj.CJ-18-0468

21. *Haydock P.M., Flett A.S.* Management of heart failure with reduced ejection fraction. Heart. 2022. 108(19):1571-1579. doi:10.1136/heartjnl-2020-318811

22. *Heianza Y., Ma W., Manson J.E., Rexrode K.M., Qi L.* Gut Microbiota Metabolites and Risk of Major Adverse Cardiovascular Disease Events and Death: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Studies. J Am Heart Assoc. 2017. 6(7). doi:10.1161/JAHA.116.004947

23. *Hu X., Xu C., Zhou X. et al.* WITHDRAWN: Sodium butyrate protects against myocardial ischemia and reperfusion injury by inhibiting high mobility group box 1 protein in rats. Biomedicine & Pharmacotherapy. Published online September 2010. doi:10.1016/j.biopha.2010.09.005

24. *Huang F., Wu X.* Brain Neurotransmitter Modulation by Gut Microbiota in Anxiety and Depression. Front Cell Dev Biol. 2021 Mar 11;9:649103. doi: 10.3389/fcell.2021.649103. PMID: 33777957; PMCID: PMC7991717.]

25. *Huang J., Lin Y., Ding X., Lin S., Li X., Yan W., Chen M.* Alteration of the gut microbiome in patients with heart failure: A systematic review and meta-analysis. Microb Pathog. 2024 Jul;192:106647. doi: 10.1016/j.micpath.2024.106647. Epub 2024 May 23. PMID: 38788811.

26. *Huang Z., Mei X., Jiang Y., Chen T., Zhou Y.* Gut Microbiota in Heart Failure Patients With Preserved Ejection Fraction (GUMPTION Study). Front Cardiovasc Med. 2022. 8. doi:10.3389/fcvm.2021.803744

27. *Inamdar A.A., Inamdar A.C.* Heart failure: Diagnosis, management and utilization. J Clin Med. 2016. 5(7). doi:10.3390/jcm5070062.

28. *Jandhyala S.M.* Role of the normal gut microbiota. World J Gastroenterol. 2015. 21(29):8787. doi:10.3748/wjg.v21.i29.8787

29. *Jia Q., Li H., Zhou H., Zhang X., Zhang A., Xie Y., Li Y., Lv S., Zhang J.* Role and Effective Therapeutic Target of Gut Microbiota in Heart Failure. Cardiovascular Therapeutics, 2019, 1–10. https://doi.org/10.1155/2019/5164298

30. *Jia Q., Wang L., Zhang X., et al.* Prevention and treatment of chronic heart failure through traditional Chinese medicine: Role of the gut microbiota. Pharmacol Res. 2020. 151:104552. doi:10.1016/j.phrs.2019.104552

31. *Kamo T., Akazawa H., Suda W., et al*. Dysbiosis and compositional alterations with aging in the gut microbiota of patients with heart failure. PLoS One. 2017. 12(3):e0174099. doi:10.1371/journal.pone.0174099

32. *Kelly J.R., Minuto C., Cryan J.F., Clarke G., Dinan T.G.* Cross Talk: The Microbiota and Neurodevelopmental Disorders. Front Neurosci. 2017. 11. doi:10.3389/fnins.2017.00490

33. *Kitai T., Kirsop J., Tang W.H.* Exploring the Microbiome in Heart Failure. Curr Heart Fail Rep. 2016 Apr. 13(2):103-9. doi: 10.1007/s11897-016-0285-9. PMID: 26886380; PMCID: PMC4791185.

34. *Kumar A., Pramanik J., Goyal N., et al.* Gut Microbiota in Anxiety and Depression: Unveiling the Relationships and Management Options. Pharmaceuticals. 2023.16(4):565. doi:10.3390/ph16040565

35. *Lauritano E.C., Valenza V., Sparano L. et al.* Small intestinal bacterial overgrowth and intestinal permeability. Scand J Gastroenterol. 2010. 45(9):1131-1132. doi:10.3109/00365521.2010.485325

36. *Lee H.Y., Lim S., Park S*. Role of Inflammation in Arterial Calcification. Korean Circ J. 2021. 51(2):114. doi:10.4070/kcj.2020.0517

37. *Li W., Huang A., Zhu H., Liu X., Huang X., Huang Y., Cai X., Lu J., Huang Y.* Gut microbiota-derived trimethylamine N-oxide is associated with poor prognosis in patients with heart failure. Med J Aust. 2020

Oct;213(8):374-379. doi: 10.5694/mja2.50781. Epub 2020 Sep 22. PMID: 32959366.

38. *Li X, Geng J, Zhao J, Ni Q, Zhao C, Zheng Y, Chen X, Wang L.* Trimethylamine N-Oxide Exacerbates Cardiac Fibrosis via Activating the NLRP3 Inflammasome. Front Physiol. 2019 Jul 9.10:866. doi: 10.3389/fphys.2019.00866. PMID: 31354519. PMCID: PMC6634262.

39. *Li X.S., Obeid S., Klingenberg R. et al.* Gut microbiota-dependent trimethylamine N-oxide in acute coronary syndromes: a prognostic marker for incident cardiovascular events beyond traditional risk factors. Eur Heart J. Published online January 11, 2017:ehw 582. doi:10.1093/eurheartj/ehw582

40. *Li Z, Wu Z, Yan J, Liu H, Liu Q, Deng Y, Ou C, Chen M.* Gut microbe-derived metabolite trimethylamine N-oxide induces cardiac hypertrophy and fibrosis. Lab Invest. 2019 Mar;99(3):346-357. doi: 10.1038/s41374-018-0091-y. Epub 2018 Aug 1. PMID: 30068915.

41. *Lu J., Synowiec S., Lu L., et al.* Microbiota influence the development of the brain and behaviors in C57BL/6J mice. PLoS One. 2018. 13(8):e0201829. doi:10.1371/journal.pone.0201829

42. *Mahenthiran A., Wilcox J., Tang W.H.W.* Heart Failure: a Punch from the Gut. Curr Heart Fail Rep. 2024 Apr. 21(2):73-80. doi: 10.1007/s11897-024-00648-y. Epub 2024 Feb 1. PMID: 38300390, PMCID: PMC10924029.

43. Maier L., Pruteanu M., Kuhn M., et al. Extensive impact of non-antibiotic drugs on human gut bacteria. Nature. 2018. 555(7698):623-628. doi:10.1038/nature25979

44. Makrecka-Kuka M, Volska K, Antone U, Vilskersts R, Grinberga S, Bandere D, Liepinsh E, Dambrova M. Trimethylamine N-oxide impairs pyruvate and fatty acid oxidation in cardiac mitochondria. Toxicol Lett. 2017 Feb 5;267:32-38. doi: 10.1016/j.toxlet.2016.12.017. Epub 2016 Dec 31. PMID: 28049038.

45. *Mamic P., Chaikijurajai T., Tang W.H.W.* Gut microbiome - A potential mediator of pathogenesis in heart failure and its comorbidities: State-of-the-art review. J Mol Cell Cardiol. 2021 Mar. 152:105-117. doi: 10.1016/j.yjmcc.2020.12.001. Epub 2020 Dec 9. PMID: 33307092; PMCID: PMC7981261.

46. *Mamic P., Snyder M., Tang W.H.W.* Gut Microbiome-Based Management of Patients With Heart Failure: JACC Review Topic of the Week. J Am Coll Cardiol. 2023 May 2. 81(17):1729-1739. doi: 10.1016/j.jacc.2023.02.045. PMID: 37100490.

47. *Martel J., Chang S.H., Ko Y.F., Hwang T.L., Young J.D., Ojcius D.M.* Gut barrier disruption and chronic disease. Trends in Endocrinology & Metabolism. 2022. 33(4):247-265.

48. *Masenga S.K., Povia J.P., Lwiindi P.C., Kirabo A.* Recent Advances in Microbiota-Associated Metabolites in Heart Failure. Biomedicines. 2023. 11(8):2313. doi:10.3390/biomedicines11082313

49. Matacchione G, Piacenza F, Pimpini L, Rosati Y, Marcozzi S. The role of the gut microbiota in the onset and progression of heart failure: insights into epigenetic mechanisms and aging. Clin Epigenetics. 2024 Nov 29;16(1):175. doi: 10.1186/s13148-024-01786-9. PMID: 39614396; PMCID: PMC11607950.

50. *Matsiras D., Bezati S., Ventoulis I., Verras C., Parissis J., Polyzogopoulou E.* Gut Failure: A Review of the Pathophysiology and Therapeutic Potentials in the Gut–Heart Axis. J Clin Med. 2023. 12(7):2567. doi:10.3390/jcm12072567

51. *Mc Namara K., Alzubaidi H., Jackson J.K.* Cardiovascular disease as a leading cause of death: how are pharmacists getting involved? Integr Pharm Res Pract. 2019. Volume 8:1-11. doi:10.2147/IPRP.S133088

52. *Nagatomo Y., Tang W.H.W.* Intersections Between Microbiome and Heart Failure: Revisiting the Gut Hypothesis. J Card Fail. 2015. 21(12):973-980. doi:10.1016/j.cardfail.2015.09.017

53. *Norhammar A., Bodegard J., Vanderheyden M., et al.* Prevalence, outcomes and costs of a contemporary, multinational population with heart failure. Heart. Published online February 13, 2023: heartjnl-2022-321702. doi:10.1136/heartjnl-2022-321702

54. *Parolini C., Amedei A.* Editorial: Gut Microbiota and Inflammation: Relevance in Cancer and Cardiovascular Disease. Front Pharmacol. 2020 Dec 23. 11:613511. doi: 10.3389/fphar.2020.613511. PMID: 33424614; PMCID: PMC7786398.

55. *Pasini E., Aquilani R., Testa C. et al.* Pathogenic Gut Flora in Patients With Chronic Heart Failure. JACC Heart Fail. 2016. 4(3):220-227. doi:10.1016/j.jchf.2015.10.009

56. *Polsinelli V.B., Marteau L., Shah S.J.* The role of splanchnic congestion and the intestinal microenvironment in the pathogenesis of advanced heart failure. Curr Opin Support Palliat Care. 2019. 13(1):24-30. doi:10.1097/SPC.0000000000000414

57. *Rahman M.M., Islam F., Or-Rashid M., et al.* The Gut Microbiota (Microbiome) in Cardiovascular Disease and Its Therapeutic Regulation. Front Cell Infect Microbiol. 2022. 12. doi:10.3389/fcimb.2022.903570

58. *Salzano A., Cassambai S., Yazaki Y., et al.* The Gut Axis Involvement in Heart Failure. Cardiol Clin. 2022. 40(2):161-169. doi:10.1016/j.ccl.2021.12.004

59. *Sandek A., Bauditz J., Swidsinski A., et al.* Altered Intestinal Function in Patients With Chronic Heart Failure. J Am Coll Cardiol. 2007. 50(16):1561-1569. doi:10.1016/j.jacc.2007.07.016

60. *Shafi T., Powe N.R., Meyer T.W., Hwang S., Hai X., Melamed M.L., Banerjee T., Coresh J., Hostetter T.H.* Trimethylamine N-Oxide and Cardiovascular Events in Hemodialysis Patients. J Am Soc Nephrol. 2017 Jan. 28(1):321-331. doi: 10.1681/ASN.2016030374. Epub 2016 Jul 19. PMID: 27436853. PMCID: PMC5198291.

61. *Shirazi L.F., Bissett J., Romeo F., Mehta J.L.* Role of Inflammation in Heart Failure. Curr Atheroscler Rep. 2017. 19(6):27. doi:10.1007/s11883-017-0660-3

62. *Sun W., Du D., Fu T., Han Y., Li P., Ju H.* Alterations of the Gut Microbiota in Patients With Severe Chronic Heart Failure. Front Microbiol. 2022. 12. doi:10.3389/fmicb.2021.813289

63. *Tang W.H., Kitai T., Hazen S.L.* Gut Microbiota in Cardiovascular Health and Disease. Circ Res. 2017 Mar 31. 120(7):1183-1196. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.309715.

64. *Tang W.H.W., Li D.Y,. Hazen S.L.* Dietary metabolism, the gut microbiome, and heart failure. Nat Rev Cardiol. 2019. 16(3):137-154. doi:10.1038/s41569-018-0108-7

65. *Tang W.H.W., Wang Z., Fan Y., et al.* Prognostic Value of Elevated Levels of Intestinal Microbe-Generated Metabolite Trimethylamine-N-Oxide in Patients With Heart Failure. J Am Coll Cardiol. 2014. 64(18):1908-1914. doi:10.1016/j.jacc.2014.02.617

66. *Tarride J.E., Lim M., DesMeules M., et al.* A review of the cost of cardiovascular disease. Canadian Journal of Cardiology. 2009. 25(6):e195-e202. doi:10.1016/S0828-282X(09)70098-4

67. *Vinolo M.A.R., Rodrigues H.G., Nachbar R.T., Curi R.* Regulation of Inflammation by Short Chain Fatty Acids. Nutrients. 2011. 3(10):858-876. doi:10.3390/nu3100858.

68. W.H. Wilson Tang, Fredrik Bäckhed, Ulf Landmesser, Stanley L. Hazen, Intestinal Microbiota in Cardiovascular Health and Disease: JACC State-of-the-Art Review, Journal of the American College of Cardiology, Volume 73, Issue 16, 2019, Pages 2089-2105, ISSN 0735-1097, https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.024.

69. *Walker A.W., Ince J., Duncan S.H., et al.* Dominant and diet-responsive groups of bacteria within the human colonic microbiota. ISME J. 2011. 5(2):220-230. doi:10.1038/ismej.2010.118

70. *Witkowski M., Weeks T.L., Hazen S.L.* Gut microbiota and cardiovascular disease. Circ Res. 2020.127(4):553-570. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.316242.

71. World Health Organization. Fact sheets. Cardiovascular diseases (CVDs) [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2021 [cited 2022 February 28]. Available from: https://www.who.int/news-room/ fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds).

72. *Xu H., Wang X., Feng W. et al.* The gut microbiota and its interactions with cardiovascular disease. Microb Biotechnol. 2020. 13(3):637-656. doi:10.1111/1751-7915.13524

73. *Yazaki Y., Aizawa K., Israr M.Z., Negishi K., Salzano A., Saitoh Y., Kimura N., et al.* Ethnic differences in association of outcomes with trimethylamine N-oxide in acute heart failure patients. ESC Heart Fail. 2020 Oct. 7(5):2373-2378. doi: 10.1002/ehf2.12777. Epub 2020 Jun 29. Erratum in: ESC Heart Fail. 2022 Apr. 9(2):1505. doi: 10.1002/ehf2.13813. PMID: 32598563. PMCID: PMC7524106.

74. *Zhang Y., Wang Y., Ke B.* JTMAO: how gut microbiota contributes to heart failure. Translational Research, 2021. 228, 109–125. https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.08.007

75. *Zhen J., Zhou Z., He M., Han H.X., Lv E.H., et al.* The gut microbial metabolite trimethylamine N-oxide and cardiovascular diseases. Front Endocrinol (Lausanne). 2023 Feb 7.14:1085041. doi: 10.3389/fendo.2023.1085041. PMID: 36824355. PMCID: PMC9941174.

76. *Zhu Q., Gao R., Zhang Y. et al.* Dysbiosis signatures of gut microbiota in coronary artery disease. Physiol Genomics. 2018. 50(10):893-903. doi:10.1152/physiolgenomics.00070.2018

References: [1-3]

1. Bashirov A.U. Epidemiologiya khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti v Kazakhstane i drugikh stranakh [Chronic heart failure epidemiology in Kazakhstan and other countries]. *Ul'yanovskii mediko-biologicheskii zhurnal* [Ulyanovsk Medico-biological Journal]. 2024. Vol. 3. pp. 17-27. DOI:10.34014/2227-1848-2024-3-17-27

2. Demidova T.Y., Lobanova K.G., Oinotkinova O.S. Mikrobiota kishechnika — faktor riska ozhireniya i sakharnogo diabeta 2 tipa [Gut microbiota is a factor of risk for obesity and type 2 diabetes]. Ter Arkh. 2020. 92(10):97-104. doi:10.26442/00403660.2020.10.000778

3. Fadeeva M.V., Skhirtladze M.R., Zolnikova O.Y., Ivashkin V.T. Mikrobiota kishechnika v patogeneze khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti [Intestinal microbiota in the pathogenesis of chronic heart failure]. *Molekulyarnaya meditsina* [Molecular medicine]. 2022. 20(2):11-18. doi:10.29296/24999490-2022-02-02

Information about the authors:

Bekbosynova Makhabbat, Deputy Chairperson of the Board, Corporate Fund "University Medical Center," Astana, Kazakhstan. E-mail: m.bekbosynova@umc.org.kz. ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-2834-617X, Tel.: +7(701) 500-77-07

Jetybayeva Saltanat, Cardiologist, Corporate Fund "University Medical Center," Astana, Kazakhstan. E-mail: s.jetybayeva@umc.org.kz. ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-3442-3223, Tel.: +7(701) 965-92-65.

Aipov Baurzhan, Cardiology Resident, Corporate Fund "University Medical Center," Astana, Kazakhstan. E-mail: b.aipov@umc.org.kz. ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-2124-0065, Tel.: +7(708) 387-84-18.

Nurlan Kassiyet, Cardiology Resident, Corporate Fund "University Medical Center," Astana, Kazakhstan. E-mail: kasiet.nurlan@umc.org.kz. ORCID ID: https://orcid.org/0000-0007-7389-2811, Tel.: +7(708) 170-70-15.

Sailybaeva Aliya, Director of the Science Department, Corporate Fund "University Medical Center," Astana, Kazakhstan. E-mail: s.aliya@umc.org.kz. ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-1489-3837, Tel.: +7(701) 795-17-76.

Taukelova Ainur, Cardiologist, Corporate Fund "University Medical Center," Astana, Kazakhstan. E-mail: a.tauekelova@umc.org.kz. ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-4237-9835, Tel.: +7(701) 385-78-81.

Laiskanov Islambek, Cardiologist, Corporate Fund "University Medical Center," Astana, Kazakhstan. E-mail: i.laiskanov@umc.org.kz. ORCID ID: https://orcid.org/0009-0001-6406-3209, Tel.: +7(702) 234-57-97.

Aldanysh Zhumazhan, Cardiology Resident, Corporate Fund "University Medical Center," Astana, Kazakhstan. E-mail: zhumazhan_aldany@mail.ru. ORCID ID: https://orcid.org/0009-0000-9451-3867, Tel.: +7(701) 151-03-75.

Kushugulova Almagul, Lead Researcher, Center for Life Sciences, National Laboratory Astana, Nazarbayev University, Astana, Kazakhstan. E-mail: akushugulova@nu.edu.kz. ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-9479-0899, Tel.: +7(777) 772-78-13.

Corresponding Author:

Aipov Baurzhan – the cardiologist, “University Medical Center” Corporate Fund, Astana, Kazakhstan

Postal address: Republic of Kazakhstan, 010000, Astana, Kazakhstan

E-mail: b.aipov@umc.org.kz

Phone number: 8 708 387 84 18

Получена: 23 Июня 2024 / Принята: 16 Августа 2024 / Опубликована online: 30 Декабря 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.6.016

УДК 617-089.844

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МЕТОДОВ РЕКОНСТРУКЦИИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Бауыржан Б. Әнапия[1], https://orcid.org/0000-0003-2311-7861
Аян А. Ерекеш[1], https://orcid.org/0009-0001-1004-3608
Альмира М. Манатова [1], https://orcid.org/0009-0007-6460-5606
Мурат Б. Жумабаев [1,2], https://orcid.org/0000-0002-2405-4447
Динара Е. Саменова[1], https://orcid.org/0000-0002-2319-1458
Даулет Т. Джангалиев[3], https://orcid.org/0009-0000-9351-2838
Әнет Б. Бейбіт[1], https://orcid.org/0000-0002-5015-7263
Жулдыз М. Куаныш[1], https://orcid.org/0000-0002-9578-4236

[1] ТОО «Национальный научный онкологический центр», г. Астана, Республика Казахстан;
[2] НАО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан;
[3] НАО «Карагандинский медицинский университет», г. Караганда, Республика Казахстан.

Резюме

Введение. Рак молочной железы стал наиболее часто диагностируемым раком в мире в 2020 году, по оценкам, 2,26 миллиона новых случаев. В Казахстане рак молочной железы занимает первое место среди впервые диагностированных видов рака, с 5101 случаем из 39 077 в 2022 году. Радикальная мастэктомия остается наиболее распространенным хирургическим вмешательством, но возникающие физические и психологические последствия значительно влияют на качество жизни пациентов. Реконструкция молочной железы необходима для восстановления физического и эмоционального благополучия, однако ее внедрение в Казахстане остается ограниченным.

Цель. Сравнить мировые методы реконструкции молочной железы и оценить их применимость и актуальность в Казахстане.

Стратегия поиска. Обзор литературы был проведен с использованием баз данных Web of Science и PubMed. Глубина поиска составила 5 лет. Методы реконструкции были разделены на три группы: (1) тканевые имплантаты, (2) лоскуты на ножке и (3) микрохирургические свободные лоскуты. Методы сравнивались на основе простоты внедрения, экономической целесообразности, времени реабилитации, требований к навыкам, онкологической безопасности и применимости в региональных больницах.

Результаты. Тканевые имплантаты обеспечивают более короткое время операции и восстановления, но несут в себе такие риски, как капсулярная контрактура, смещение имплантата и более высокие показатели инфицирования, особенно после лучевой терапии. Лоскуты на ножке, включая торакодорсальные и TRAM-лоскуты, обеспечивают надежную васкуляризацию и достаточный объем ткани, но связаны с заболеваемостью донорской зоны. Свободные лоскуты, особенно DIEP, обеспечивают превосходные эстетические результаты, но требуют передовых микрохирургических навыков и более длительного времени операции. Экономический анализ выявил более высокие затраты на реконструкцию на основе имплантата по сравнению с лоскутными методами.

Вывод. Каждый метод реконструкции груди имеет определенные преимущества и ограничения. Реконструкция на основе имплантата быстрее, но дорогостоящая и подвержена осложнениям. Лоскуты на ножке надежны и экономически эффективны, в то время как свободные лоскуты обеспечивают наилучшие эстетические результаты, но требуют специализированных знаний. Региональные больницы в Казахстане должны сосредоточиться на развитии инфраструктуры и обучающих программ для обеспечения оптимальных услуг по реконструкции груди.

Ключевые слова: *Рак груди, Реконструкция груди, Лоскут на ножке, Свободный лоскут, Казахстан*

Abstract

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF BREAST RECONSTRUCTION METHODS. LITERATURE REVIEW

Bauyrzhan B. Anapiya[1], https://orcid.org/0000-0003-2311-7861
Ayan A. Erekesh[1], https://orcid.org/0009-0001-1004-3608
Almira M. Manatova[1], https://orcid.org/0009-0007-6460-5606
Murat B. Zhumabayev[1,2], https://orcid.org/0000-0002-2405-4447
Dinara E. Samenova[1], https://orcid.org/0000-0002-2319-1458

Daulet T. Dzhangaliev[3], https://orcid.org/0009-0000-9351-2838
Anet B. Beibit[1], https://orcid.org/0000-0002-5015-7263
Zhuldyz M. Kuanysh[1], https://orcid.org/0000-0002-9578-4236
[1] LLP "National Research Oncology Center", Astana, Republic of Kazakhstan.
[2] NCJSC "Astana Medical University", Astana, Republic of Kazakhstan.
[3] NCJSC "Karaganda Medical University", Karaganda, Republic of Kazakhstan.

Introduction. Breast cancer was the most frequently diagnosed cancer worldwide in 2020, with an estimated 2.26 million new cases. In Kazakhstan, breast cancer ranks first among newly diagnosed cancers, with 5,101 cases out of 39,077 in 2022. Radical mastectomy remains the most common surgical intervention, but the resulting physical and psychological consequences significantly affect patients' quality of life. Breast reconstruction is essential to restore physical and emotional well-being, yet its implementation in Kazakhstan remains limited.

Objective. To compare global breast reconstruction methods and assess their applicability and relevance in Kazakhstan.

Search strategy: A literature review was conducted using Web of Science and PubMed. Глубина поиска составила 5 лет. Reconstruction methods were divided into three groups: (1) tissue implants, (2) pedicle flaps, and (3) microsurgical free flaps. The methods were compared based on ease of implementation, cost effectiveness, recovery time, skill requirements, oncologic safety, and applicability to regional hospitals.

Results. Tissue implants provide shorter operative and recovery times but carry risks such as capsular contracture, implant migration, and higher infection rates, especially after radiation therapy. Pedicle flaps, including thoracodorsal and TRAM flaps, provide robust vascularization and sufficient tissue volume but are associated with donor site morbidity. Free flaps, especially DIEP, provide superior aesthetic results but require advanced microsurgical skills and longer operative times. Economic analysis revealed higher costs for implant-based reconstruction compared to flap-based methods.

Conclusion. Each breast reconstruction method has specific advantages and limitations. Implant-based reconstruction is faster but is expensive and prone to complications. Pedicle flaps are reliable and cost-effective, while free flaps provide the best aesthetic results but require specialized knowledge. Regional hospitals in Kazakhstan should focus on developing infrastructure and training programs to provide optimal breast reconstruction services.

Keywords: *Breast cancer, Breast reconstruction, Pedicle flap, Free flap, Kazakhstan.*

Түйіндеме

СҮТ БЕЗДЕРІН ҚАЛПЫНА КЕЛТІРУ ӘДІСТЕРІНІҢ САЛЫСТЫРМАЛЫ СИПАТТАМАСЫ. ӘДЕБИЕТТЕРГЕ ШОЛУ

Бауыржан Б. Әнапия[1], https://orcid.org/0000-0003-2311-7861
Аян А. Ерекеш[1], https://orcid.org/0009-0001-1004-3608
Альмира М. Манатова [1], https://orcid.org/0009-0007-6460-5606
Мурат Б. Жумабаев [1,2], https://orcid.org/0000-0002-2405-4447
Динара Е. Саменова[1], https://orcid.org/0000-0002-2319-1458
Даулет Т. Джангалиев[3], https://orcid.org/0009-0000-9351-2838
Әнет Б. Бейбіт[1], https://orcid.org/0000-0002-5015-7263
Жұлдыз М. Қуаныш[1], https://orcid.org/0000-0002-9578-4236
[1] Ұлттық ғылыми онкология орталығы» ЖШС, Астана қ., Қазақстан Республикасы;
[2] «Астана медицина университеті» КеАҚ, Астана қ., Қазақстан Республикасы;
[3] «Қарағанды медицина университеті» КеАҚ, Қарағанды қ., Қазақстан Республикасы.

Кіріспе. Сүт безі қатерлі ісігі 2020 жылы әлемдегі ең жиі диагноз қойылған қатерлі ісік болды, шамамен 2,26 миллион жаңа жағдай. Қазақстанда сүт безі обыры жаңадан анықталған қатерлі ісіктер арасында бірінші орында тұр, 2022 жылы 39 077 жағдайдың 5 101 жағдайы тіркелген. Радикалды мастэктомия ең көп таралған хирургиялық процедура болып қала береді, бірақ нәтижесінде пайда болатын физикалық және психологиялық салдар пациенттердің өмір сапасына айтарлықтай әсер етеді. Сүт бездерін қалпына келтіру физикалық және эмоционалдық әл-ауқатты қалпына келтіру үшін өте маңызды, бірақ оны Қазақстанда жүзеге асыру әлі де шектеулі.

Мақсаты. Сүт безін қалпына келтірудің жаһандық әдістерін салыстыру және олардың Қазақстанда қолданылуы мен өзектілігін бағалау.

Іздестіру стратегиясы. Әдебиеттерге шолу Web of Science және PubMed деректер базалары арқылы жүргізілді. Глубина поиска составила 5 лет. Қайта құру әдістері үш топқа бөлінді: (1) тіндік имплантациялар, (2) педикуляциялық қақпақтар және (3) микрохирургиялық бос қақпақтар. Әдістер енгізудің қарапайымдылығы, үнемділігі, қалпына келтіру уақыты, біліктілік талаптары, онкологиялық қауіпсіздік және аймақтық ауруханаларда қолдану мүмкіндігі негізінде салыстырылды.

Нәтижелер. Тіндердің имплантанттары қысқа операция және қалпына келтіру уақытын ұсынады, бірақ капсулярлық контрактура, имплантттың миграциясы және әсіресе сәулелік терапиядан кейін инфекцияның жоғары

деңгейі сияқты тәуекелдерді қамтиды. Торакодорсальды және TRAM клапандарын қоса, педикуляцияланған қақпақтар сенімді васкуляризацияны және тіндердің жеткілікті көлемін қамтамасыз етеді, бірақ донорлық аймақтың аурушаңдығымен байланысты. Тегін клапандар, әсіресе DIEP, тамаша эстетикалық нәтиже береді, бірақ микрохирургиялық дағдылар мен ұзағырақ жұмыс уақытын қажет етеді. Экономикалық талдау клапан әдістерімен салыстырғанда имплант негізіндегі реконструкцияға жоғары шығындарды көрсетті.

Қорытынды. Әрбір сүт безін қалпына келтіру әдісі белгілі бір артықшылықтар мен шектеулерге ие. Имплантацияға негізделген реконструкция жылдамырақ, бірақ қымбат және асқынуларға бейім. Педикалды қақпақтар сенімді және үнемді, ал бос қақпақтар ең жақсы эстетикалық нәтиже береді, бірақ арнайы білімді қажет етеді. Қазақстанның аймақтық ауруханалары сүт бездерін қалпына келтіру бойынша оңтайлы қызметтерді көрсету үшін инфрақұрылымды дамытуға және оқыту бағдарламаларына назар аударуы керек.

Түйінді сөздер: *Сүт безінің қатерлі ісігі, Сүт безінің реконструкциясы, Педикалды қақпақ, Бос қалпақ, Қазақстан.*

Для цитирования / For citation / Дәйексөз үшін:

Әнапия Б.Б., Ерекеш А.А., Манатова А.М., Жумабаев М.Б., Саменова Д.Е., Джангалиев Д.Т., Бейбіт Ә.Б., Куаныш Ж.М. Сравнительная характеристика методов реконструкции молочной железы. Обзор литературы // Наука и Здравоохранение. 2024. Т.26 (6). С. 132-141. *doi 10.34689/SH.2024.26.6.016*

Anapiya B.B., Erekesh A.A., Manatova A.M., Zhumabayev M.B., Samenova D.E., Dzhangaliev D.T., Beibit A.B., Kuanysh Zh.M. Comparative characteristics of breast reconstruction methods. Literature review // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2024. Vol.26 (6), pp. 132-141. *doi 10.34689/SH.2024.26.6.016*

Әнапия Б.Б., Ерекеш А.А., Манатова А.М., Жумабаев М.Б., Саменова Д.Е., Джангалиев Д.Т., Бейбіт Ә.Б., Куаныш Ж.М. Сүт бездерін қалпына келтіру әдістерінің салыстырмалы сипаттамасы. Әдебиеттерге шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2024. Т.26 (6). Б. 132-141. *doi 10.34689/SH.2024.26.6.016*

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) является одним из наиболее значимых онкологических заболеваний в мире, затрагивая миллионы женщин и оказывая существенное влияние на их качество жизни. Согласно данным, подготовленным Международным агентством по изучению рака в 2020 году рак молочной железы впервые стал наиболее часто диагностируемым видом рака в мире, с зарегистрированными 2,26 миллиона новых случаев [57, 51, 58]. В Республике Казахстан РМЖ также занимает лидирующее место среди злокачественных новообразований. По данным статистического сборника Республики Казахстан за 2023 год, РМЖ составляет 13,3% от всех, впервые выявленных, случаев злокачественных новообразований (5 507 из 41 515 случаев) [4].

Несмотря на прогресс в области диагностики и лечения рака молочной железы, остаются значительные вызовы, связанные с внедрением инновационных методов в клиническую практику. Эти вызовы включают необходимость адаптации международного опыта к местным условиям, а также решение проблем с доступностью качественной онкологической помощи в регионах Казахстана. Учитывая важность раннего выявления и эффективного лечения, исследование современных подходов к реконструкции молочной железы становится неотъемлемой частью повышения качества медицинской помощи.

По рекомендациям ВОЗ, радикальная мастэктомия остаётся наиболее распространённым методом хирургического лечения при РМЖ [55]. Однако удаление молочной железы оказывает значительное психологическое и физическое воздействие на пациенток, снижая их качество жизни и вызывая чувства утраты, неудовлетворенности своим телом и депрессии [44]. В этих условиях реконструкция молочной железы становится важным компонентом комплексного лечения, позволяя не только восстановить внешний вид, но и улучшить психологическое состояние пациенток.

Несмотря на важность данной проблемы, методы реконструкции молочной железы остаются недостаточно изученными в странах постсоветского пространства, включая Казахстан. Это связано с историческими и экономическими трудностями, такими как распад СССР и последовавший финансовый кризис, которые ограничили развитие онкологической службы в регионе [46]. Тем не менее, развитие онкологической службы современного Казахстана, внедрение стандартов и протоколов диагностики, стимулировало повышение качества онкологической службы и актуализировало вопрос онкореабилитации [3].

Настоящее исследование проводит систематический анализ современных методов реконструкции молочной железы, их сравнительной эффективности и применимости в условиях Казахстана.

Целью настоящего исследования является оценка современных методов реконструкции молочной железы, их адаптация к условиям местной онкологической службы и разработка рекомендаций по повышению качества реабилитации пациенток.

Работа выполнена в рамках проекта «Создание и внедрение инновационных методик лечения онкологических заболеваний» (№386/ПЦФ24-26), что подчёркивает её актуальность для дальнейшего развития онкологической службы Казахстана.

Стратегия поиска

Систематический обзор литературы был проведен с использованием баз данных Web of Science и PubMed. Поиск включал публикации, написанные на английском языке, и охватывал временной период глубиной в пять лет, с 2020 по 2024 гг. *Использовались следующие*

поисковые термины: breast reconstruction, breast surgery, breast reconstruction techniques, mastectomy, post mastectomy reconstruction, breast cancer.

В процессе проведения поиска было обнаружено 8683 научных статьи, которые представляли собой различные исследования, обзоры и другие публикации, относящиеся к теме исследования. Все найденные материалы были затем импортированы в программное обеспечение Zotero, которое использовалось для управления и организации библиографической информации. В ходе этого процесса была проведена автоматическая и ручная проверка на дублирование, в результате чего были удалены повторяющиеся записи. После устранения дубликатов и корректировки базы данных, в окончательном списке осталась 7960 уникальных статей, которые составляют основу для дальнейшего анализа и синтеза информации в рамках текущего исследования [33]. Кроме того, 14 статей были исключены, поскольку они были отозваны журналами по различным причинам, включая самоплагиат, низкое качество публикации и другие основания. Систематический обзор был проведен согласно рекомендациям Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) (рисунок 1) [38].

Включению в исследование подлежали статьи, предоставляющие количественные или качественные данные о методах реконструкции груди после мастэктомии, с акцентом на широко используемые и хорошо описанные методики, такие как реконструкция на основе имплантатов, лоскутные методы на ножке и микрососудистая реконструкция свободным лоскутом. Рассматривались публикации, доступные на английском или русском языках, выпущенные в период с января 2019 года по декабрь 2023 года.

Исключались исследования, касающиеся исключительно диагностических или терапевтических подходов без реконструкции, а также статьи с недостаточными данными для сравнительного анализа.

Методы реконструкции были разделены на три группы: использование имплантатов (тканевые экспандеры и постоянные имплантаты), реконструкция лоскутом на ножке (ткань, сохраняющая исходное кровоснабжение) и свободная пересадка тканей с применением микрохирургии. Каждая методика оценивалась по критериям простоты применения, экономической эффективности, времени восстановления, потребности в специальных навыках, онкологической безопасности и возможности реализации в региональных больницах.

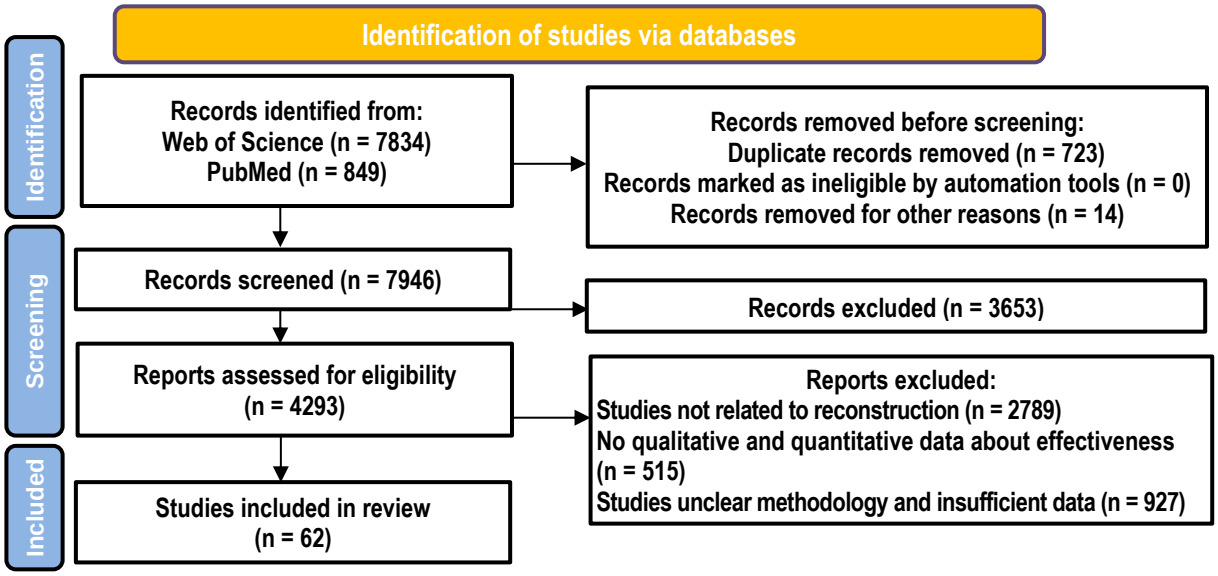


Рисунок 1. Блок-схема PRISMA: поиск литературы и выбор исследований.
/ Figure 1. PRISMA flowchart: literature search and study selection /.

Результаты

Реконструкция молочной железы является важным этапом реабилитации пациенток после мастэктомии, направленным на восстановление утраченной формы и объема [25]. Анализ современных подходов в реконструктивной хирургии за последние пять лет позволил выделить три основные методики: использование тканевых имплантов, реконструкция лоскутами на ножке, и микрохирургические методы [52,16,60].

Реконструкция молочной железы тканевым имплантом - является одним из наиболее распространенных методов восстановления утраченной молочной железы после мастэктомии [48]. Суть данного подхода заключается в замещении утраченного объема тканей посредством установки силиконового импланта, который позволяет восстановить форму и объем груди. Согласно исследованию *Rocco N. и соавторов* (2024), имплантация является сравнительно менее инвазивной процедурой по сравнению с реконструкцией с использованием тканевых лоскутов, что делает этот метод привлекательным для пациентов, желающих избежать долгого периода послеоперационного восстановления [43].

Технически реконструкция с применением импланта может быть выполнена как одномоментно, сразу после мастэктомии, так и через определенный промежуток времени, что называется двухэтапной реконструкцией [22, 27]. Такой подход имеет свои преимущества, среди которых можно выделить меньшую продолжительность операции, отсутствие необходимости в манипуляциях с донорской областью, а также более быстрый восстановительный период для пациента.

Тем не менее, существует ряд недостатков, связанных с этим методом. Одним из них является риск развития капсулярной контрактуры, которая представляет собой процесс образования фиброзной капсулы вокруг импланта, что может привести к деформации молочной железы и болевым ощущениям у пациентки. Кроме того, повышенный риск инфицирования и повреждения импланта, а также проблемы с его устойчивым расположением могут осложнить долгосрочные результаты реконструкции [34, 23].

Также стоит отметить, что частота осложнений значительно возрастает у пациентов, получавших адъювантную лучевую терапию, что делает реконструкцию имплантами менее эффективной в подобных случаях. С другой стороны, с экономической точки зрения, стоимость одного случая реконструкции с использованием импланта может варьировать от $6,805.25 до $8,274.25, согласно данным исследования *Danilla S.V. и соавторов* (2020), что значительно выше по сравнению с другими методами реконструкции [17]. А на официальном сайте Американского общества пластических хирургов, только установка импланта будет стоить в среднем $4,875 [8].

На территории Казахстана согласно Приказу Министра здравоохранения Республики Казахстан от 2021 года № ҚР ДСМ-17 финансовое возмещение 1 случая составляет 586 229,87 тенге [2]. При этом, стоимость 1 импланта в рамках государственных закупок на 2023г. составляла 220 000 тенге, что составило почти 40% от всего случая [1].

Такие затраты могут существенно ограничить доступность этого метода для некоторых пациентов

Реконструкция молочной железы лоскутами на ножке.

Вторым распространенным методом реконструкции молочной железы является использование лоскутов на ножке, с применением тканей, взятых с соседних анатомических областей. Наиболее распространенными лоскутами являются: Тороко-дорсальный лоскут и Transverse rectus abdominis myocutaneous flap (TRAM) лоскут [45, 14]. Такой метод позволяет избежать использования импланта, что делает его альтернативой для пациентов, у которых импланты могут быть противопоказаны по медицинским или эстетическим причинам. В основе этого метода лежит перемещение комплекса тканей с сохранением их источника питания.

Одним из наиболее популярных лоскутов на ножке является тороко-дорсальный лоскут. Этот лоскут состоит из кожно-мышечно-кожного комплекса, извлекаемого с широчайшей мышцы спины, и используется для восстановления объема молочной железы. Важным преимуществом этого метода является наличие надежного сосудистого питания от торакодорсальных сосудов, что исключает необходимость создания микрохирургического анастомоза, а также более удобное анатомическое расположение лоскута относительно молочной железы. Это позволяет использовать тороко-дорсальный лоскут не только для первичной, но и для повторной реконструкции, что делает его более универсальным [31, 49].

Кроме того, использование тороко-дорсального лоскута минимизирует травматичность, поскольку не требует манипуляций с брюшной полостью, как это происходит при использовании лоскутов с области живота. Однако для достижения оптимальных результатов важно тщательно оценить, будет ли объем этого лоскута достаточен для полноценного восстановления молочной железы. В некоторых случаях может потребоваться комбинированное использование с имплантами для достижения необходимого объема ткани [54, 20]. Недостатки этого метода заключаются в том, что он требует значительных хирургических навыков, а также может быть сложным для пациентов с ограниченной подвижностью или специфическими анатомическими особенностями.

Transverse Rectus Abdominis Myocutaneous Flap (TRAM).

Одним из наиболее часто используемых методов для реконструкции молочной железы является лоскут на основе передней брюшной стенки. Лоскуты, такие как TRAM, обеспечивают высокий уровень сосудистого питания благодаря длинной сосудистой ножке и наличию большого объема мягких тканей, которые можно использовать для восстановления молочной железы [42]. Эти лоскуты обладают отличной пластичностью и могут быть использованы для получения необходимых объемов ткани. Однако одной из главных проблем при использовании TRAM лоскута является высокая травматизация при мобилизации тканей. Для того чтобы сформировать подкожный карман в области ложа молочной железы, необходимо сделать значительный разрез, что может привести к более длительному восстановлению [6]. Несмотря на это, лоскуты TRAM являются хорошей альтернативой имплантам, поскольку их использование позволяет избежать осложнений, связанных с установкой имплантов, таких как инфицирование или отторжение.

С экономической точки зрения, реконструкция с использованием TRAM лоскута может быть более выгодной, чем использование имплантов, так как стоимость процедуры, по данным 2023 года, составляет 435 488,49 тенге [1]. Это значительно ниже, чем стоимость реконструкции с применением импланта, что делает данный метод более доступным для пациентов с ограниченными финансовыми возможностями. Однако стоит отметить, что использование лоскута TRAM требует более сложной и продолжительной операции, что увеличивает продолжительность госпитализации и период послеоперационного восстановления.

Лоскуты на ножке с микрохирургическими техниками.

Микрохирургические техники реконструкции молочной железы предполагают использование лоскутов, которые извлекаются с отдаленных анатомических областей с наложением микрососудистого анастомоза. Эта методика позволяет перемещать ткани с гораздо большей точностью, а также с минимизацией повреждений. Важно отметить, что микрохирургические методы требуют более высокой квалификации хирурга и обладают определенными рисками, связанными с созданием анастомозов [29]. Основные лоскуты, которые могут быть использованы с применением микрохирургии, включают DIEP (deep inferior epigastric perforator flap), SIEA (superficial inferior epigastric artery) и другие варианты, такие как лоскуты с области бедра или ягодиц [37].

Deep inferior perforator flap (DIEP).

DIEP лоскут, который считается золотым стандартом для микрохирургической реконструкции, позволяет получить необходимый объем ткани для реконструкции молочной железы при минимальном ущербе для донора. Это связано с тем, что лоскут забирается только с малых сосудов, что позволяет сохранить функциональность других тканей в области живота [36]. К преимуществам метода можно отнести не только возможность рекомпозиции молочной железы, но и дополнительный косметический эффект — удаление лишнего жира с брюшной стенки. Однако необходимо учитывать, что микрохирургические методы увеличивают продолжительность операции и требуют высококвалифицированных специалистов. Кроме того, операция требует более длительного времени на восстановление после вмешательства [40].

Таким образом, выбор метода реконструкции молочной железы зависит от множества факторов, включая физическое состояние пациента, финансовые возможности и требуемый объем ткани для восстановления. Тканевые импланты, несмотря на свою простоту и сравнительно низкую стоимость, могут вызвать ряд осложнений, таких как капсулярная контрактура и инфекции, особенно у пациентов, прошедших лучевую терапию. Лоскуты на ножке, такие как тороко-дорсальный и TRAM, обладают своими преимуществами в виде большого объема мягких тканей и высокой надежности, но требуют более сложных хирургических манипуляций и могут быть более травматичными для организма. Микрохирургические лоскуты, такие как DIEP, остаются золотым стандартом для реконструкции молочной железы, однако их выполнение требует высокой квалификации и большего времени для восстановления [24].

Обсуждение

Реконструкция молочной железы при злокачественных новообразованиях является важной составляющей онкологического лечения, поскольку она не только улучшает физическое состояние пациенток, но и способствует их психологической реабилитации. Внедрение современных методик реконструкции требует учета как медицинских, так и социально-экономических факторов, что актуализирует необходимость постоянного изучения их эффективности, доступности и безопасности [19]. Наше исследование подчеркивает, что каждая из применяемых методик реконструкции имеет свои преимущества и ограничения, а их выбор должен основываться на индивидуальных особенностях пациентки, клинических условиях и технической оснащенности медицинского учреждения.

Как показало наше исследование, использование силиконовых имплантов является одной из наиболее простых и доступных методик реконструкции молочной железы. Эта техника отличается минимальной сложностью выполнения и относительно коротким временем операции. Однако её существенным недостатком остается высокая вероятность осложнений, таких как капсулярная контрактура, смещение импланта, а также ограниченная возможность применения у пациенток, прошедших курс лучевой терапии [19]. Капсулярная контрактура является распространенной проблемой при операциях по увеличению и реконструкции молочной железы. Согласно исследованию *Zhu L. и соавторов* (2021), в последние десятилетия общий риск развития капсулярной контрактуры увеличился с 7,6% до 25%. При использовании текстурированных имплантатов уровень капсулярной контрактуры варьируется от 3% до 14%, в то время как для гладких имплантатов этот показатель составляет от 6% до 20% [62].

В то же время, новые разработки в области нанотехнологий, включая нанокомпозиты, содержащие наночастицы или нанонаполнители, которые равномерно распределены в матричном материале, продемонстрировали многообещающие результаты [41]. Эти материалы показали значительное улучшение характеристик имплантатов, повышая их долговечность и снижая риск возникновения капсулярной контрактуры, что открывает новые перспективы для улучшения результатов реконструктивных операций [5]. Однако высокая стоимость таких материалов ограничивает их широкое применение, особенно в странах со средним уровнем дохода, таких как Казахстан.

Лоскутные методики на питающей ножке остаются менее популярными на международной арене из-за их ограниченной эстетической эффективности. Тем не менее, в условиях ограниченных ресурсов они являются разумной альтернативой благодаря относительной экономичности и меньшей зависимости от технологического оснащения [12].

Микрохирургические методики, такие как реконструкция, с использованием DIEP-лоскута, демонстрируют превосходные результаты с точки зрения эстетики и функциональности. Например, работы, проведенные в клиниках США, показывают, что пациентки, прошедшие реконструкцию с использованием этой методики, оценивают свои результаты как "отличные" в 90% случаев [18, 15]. Однако такая техника требует высокой квалификации хирургов и значительных финансовых вложений, что затрудняет её широкое распространение в развивающихся странах [10].

С точки зрения технической сложности, силиконовые импланты представляют собой наиболее доступный вариант, поскольку их установка не требует высокой хирургической квалификации [9]. Тем не менее, при проведении реконструкции с использованием лоскутов на питающей ножке или микрохирургических техник требования к подготовке хирургов значительно возрастают [26]. Эти методики требуют знания анатомии сосудистых структур, способности к точному расчету объема лоскута, а также навыков в микрохирургии. Таким образом, успешное внедрение сложных методов реконструкции возможно только в условиях специализированных медицинских центров с соответствующим уровнем подготовки персонала.

Экономическая составляющая остается одной из ключевых преград для внедрения современных методик [13, 39]. Как показали наши расчеты, затраты на проведение реконструкции молочной железы с использованием силиконовых имплантов значительно возрастают при добавлении коллагеновых матриц. Например, стоимость одного случая может

увеличиваться на 30–50% в зависимости от используемых материалов. В то же время реконструкция с использованием DIEP-лоскута требует значительных инвестиций в оборудование, таких как операционные микроскопы с ICG-модулями и расходные материалы для микрохирургии, что делает её еще менее доступной в странах с ограниченным бюджетом [11].

В странах с развитой системой здравоохранения, таких как США, Германия и Франция, затраты на реконструкцию молочной железы компенсируются исходя из фактических расходов, включая время, проведенное хирургической бригадой в операционной. В результате такие системы могут позволить себе внедрение более дорогих, но эффективных методик [47, 30, 21]. Однако в Казахстане и других странах со средним уровнем дохода, где система здравоохранения находится на стадии реформирования, финансирование подобных операций остается ограниченным, что делает необходимым поиск компромиссных решений.

Наши результаты согласуются с данными, полученными в исследовании, проведенном в Южной Корее, где также отмечается тенденция к увеличению применения микрохирургических техник, несмотря на их высокую стоимость и сложность [50, 28]. По данным корейских авторов, использование DIEP-лоскута позволяет достичь высокой степени удовлетворенности пациенток и снизить риск осложнений по сравнению с традиционными методами реконструкции [15]. Тем не менее, авторы отмечают, что широкое внедрение этих техник возможно только при наличии государственной поддержки и целевых программ обучения хирургов.

Кроме того, исследования, проведенные в Великобритании, показывают, что комбинированный подход, включающий использование силиконовых имплантов и аутологичных тканей, позволяет достичь оптимального баланса между стоимостью и эстетическими результатами [10, 36, 56]. Такой подход может быть адаптирован и для Казахстана, где ограниченные ресурсы требуют тщательного выбора методики для каждого конкретного случая.

Несмотря на значительные успехи в области реконструкции молочной железы, остается ряд нерешенных вопросов. Например, проблема дефицита кожного покрова при использовании силиконовых имплантов или дополнительных травм донорской области при применении лоскутов на питающей ножке требуют дальнейшего изучения [61]. В этом контексте перспективным направлением является развитие технологий тканевой инженерии, таких как 3D-печать биоматериалов, что может значительно упростить процесс реконструкции и снизить его стоимость [35, 32, 59, 7].

Еще одним важным аспектом является разработка программ обучения хирургов для освоения сложных микрохирургических техник. Международный опыт показывает, что создание специализированных центров, где хирурги могут получить необходимые навыки, способствует популяризации современных методик и повышению их доступности [53]. В Казахстане подобные программы могут быть реализованы через сотрудничество с зарубежными клиниками и участие в международных проектах.

Таким образом, наше исследование подтверждает необходимость индивидуального подхода к выбору методики реконструкции молочной железы в зависимости от клинической ситуации, экономических условий и доступных ресурсов. Хотя микрохирургические техники представляют собой золотой стандарт в современной онкологии, их высокая стоимость и сложность требуют разработки альтернативных решений, которые могли бы быть адаптированы к условиям развивающихся стран. Внедрение инновационных технологий, таких как биоинженерные материалы и 3D-печать, а также инвестиции в обучение хирургов, могут существенно повысить доступность и качество реконструктивной помощи в Казахстане и за его пределами.

Выводы

Настоящее исследование подчеркивает, что реконструкция молочной железы после онкологических операций представляет собой многоаспектную проблему, требующую индивидуального подхода к каждой пациентке. Выбор методики зависит от объема утраченных тканей, эстетических потребностей, технических возможностей клиники, а также квалификации оперирующего хирурга. Этот подход согласуется с мировыми стандартами, где основное внимание уделяется персонализации лечения и максимизации качества жизни пациенток. Исследование охватывает основные современные методики реконструкции молочной железы, включая применение силиконовых имплантов, лоскутов на питающей ножке и микрохирургических техник, что позволило сформировать четкое понимание их преимуществ и недостатков. Силиконовые импланты являются предпочтительными в случаях, когда объем кожи позволяет их использование, тогда как DIEP-лоскут рекомендуется при значительном удалении тканей, особенно после радикальной мастэктомии. Кроме того, использование паховых лимфатических узлов при заборе DIEP-лоскута для профилактики лимфедемы выделяет исследование среди аналогичных работ и демонстрирует его инновационность.

Однако, несмотря на сильные стороны исследования, оно имеет определенные ограничения. Применимость данного алгоритма, в условиях других стационаров Казахстана требует детального изучения на месте, так как отличительной особенностью ТОО ННОЦ является наличие отдельного структурного подразделения реконструктивной хирургии. Применение микрохирургических техник и других сложных методов реконструкции возможно не во всех клиниках, что снижает универсальность предложенного подхода.

Выводы исследования подчеркивают необходимость персонализированного подхода в реконструкции молочной железы. Предложенный алгоритм выбора методик основан на клинических, анатомических и эстетических особенностях пациенток и учитывает технические возможности медицинских учреждений. Для обеспечения устойчивого развития реконструктивной хирургии и оптимизации затрат

необходимо пересмотреть тарифы на оказание подобных услуг в рамках системы обязательного социального медицинского страхования и гарантированного объема бесплатной медицинской помощи. Детальный фармакоэкономический анализ, включающий сроки госпитализации, реабилитации и показатели выживаемости, должен стать неотъемлемой частью планирования реконструктивных операций. Это особенно важно в условиях, где затраты на материалы и оборудование значительно варьируются, а бюджеты медицинских учреждений ограничены.

Таким образом, проведенное исследование не только подтверждает важность реконструктивной хирургии молочной железы, но и открывает новые направления для совершенствования практики. Оно акцентирует внимание на необходимости внедрения инновационных методов, оптимизации затрат и учета индивидуальных потребностей пациенток. Однако для подтверждения эффективности предложенного подхода и его адаптации к различным условиям требуются дополнительные многоцентровые исследования, а также анализ долгосрочных результатов.

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

Конфликт интересов: *конфликт интересов не заявлен.*

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

Финансирование публикации: *статья подготовлена в рамках программно-целевого финансирования Комитетом науки Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан Договор №386/ПЦФ24-26.*

Литература:

1. Государственные закупки. URL: https://cancercenter.edu.kz/index.php/ru/gosudarstvennye-zakupki/protokol-5-ob-itogakh-zakupa-ls-i-mi-sposobom-ztsp-na-2023-god-207-lot (дата обращения: 01.07.2024).

2. Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 10 февраля 2021 года № ҚР ДСМ-17. О внесении изменений в приказ исполняющего обязанности 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 (или) в системе обязательного социального медицинского страхования" URL: https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2100022190 (дата обращения: 01.07.2024)

3. Протокол «Рак молочной железы» (КП РК, 2022). URL: https://diseases.medelement.com/disease/%D1%80%D0%B0%D0%BA%D0%BC%D0%BE% (дата обращения: 01.07.2024).

4. Статистический сборник Здоровье населения республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2023 году. URL: https://www.gov.kz/memleket/entities/dsm/documents/details/681761 (дата обращения: 01.07.2024).

5. *Adib Bin Rashid, Mahima Haque, Mohaimenul S.M. Islam, Rafi K.M., Uddin Labib.* Nanotechnology-enhanced fiber-reinforced polymer composites: Recent advancements on processing techniques and applications. Heliyon. 2024. Vol. 10, Issue 2. e24692. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e24692.

6. *Ahn H.C., Seo H.J., Chang S.Y. et al.* Technique for the prevention of hernia after pedicled transverse rectus abdominis musculocutaneous flap for breast reconstruction. Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery. 2022. Т.75, №1. С.439–488. DOI:10.1016/j.bjps.2021.09.041

7. *Ali F., Kalva S.N., Koc M.* Advancements in 3D printing techniques for biomedical applications: a comprehensive review of materials consideration, post processing, applications, and challenges. Discovery Materials. 2024. Vol. 4, Issue 53. DOI: 10.1007/s43939-024-00115-4

8. American Society of Plastic Surgeons. Breast Augmentation Cost. URL: https://www.plasticsurgery.org/cosmetic-procedures/breast-augmentation/cost (дата обращения: 01.07.2024).

9. *Amro C., Sorenson T.J., Boyd C.J., et al.* The Evolution of Implant-Based Breast Reconstruction: Innovations, Trends, and Future Directions. J Clin Med. 2024. Dec 5. Vol. 13, №23. С. 7407. DOI:10.3390/jcm13237407.

10. *Azoury S.C., Wu L.C.* Preoperative evaluation and planning for breast reconstruction following mastectomy. Plastic Surgery. 5-е изд. 2023. С. 222–223

11. *Ben Aziz M., Rose J.* Breast Reconstruction Perforator Flaps [Электронный ресурс]. [Updated 2023 Jul 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK565866/.

12. *Benanti E., De Santis G., Leti Acciaro A., et al.* Soft tissue coverage of the upper limb: A flap reconstruction overview. Ann Med Surg (Lond). 2020. Nov 6. Vol. 60. С. 338–343. DOI: 10.1016/j.amsu.2020.10.069.

13. *Berlin N.L., Chung K.C., Matros E., et al.* The Costs of Breast Reconstruction and Implications for Episode-Based Bundled Payment Models. Plast Reconstr Surg. 2020. Dec. Vol. 146, №6. С. 721e–730e. DOI: 10.1097/PRS.0000000000007329.

14. *Chakari W., Bille C., Lilja C., Thomsen J.B.* Combined perforator flaps for total breast reconstruction - a narrative review and insights from massive weight loss cases. Gland Surg. 2024. Vol. 13, №5. С. 760–774. DOI: 10.21037/gs-23-397.

15. *Chen K., Beeraka N.M., Sinelnikov M.Y., et al.* Patient Management Strategies in Perioperative, Intraoperative, and Postoperative Period in Breast Reconstruction With DIEP-Flap: Clinical Recommendations. Frontiers in Surgery. 2022. Т.9. Ст. 729181. DOI:10.3389/fsurg.2022.729181

16. *Cohen Z., Azoury S. C., Matros E., Nelson J. A., Allen R.J.* Modern Approaches to Alternative Flap-Based Breast Reconstruction: Profunda Artery Perforator Flap. Clinical Plastic Surgery. 2023. Т. 50, № 2. С. 289–299. DOI: 10.1016/j.cps.2022.10.001.

17. *Danilla S.V., Jara R.P., Miranda F., et al.* Is Banning Texturized Implants to Prevent Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma a Rational Decision? A Meta-Analysis and Cost-Effectiveness Study. Aesthetic Surgery Journal. 020. Т.40, №7. С. 721–731. DOI: 10.1093/asj/sjz343

18. *Dejean M. F., Dabi Y., Goutard M., Taveau C.B., Lantieri L.A., Lellouch A.G.* Deep inferior epigastric

perforator free flap in elderly women for breast reconstruction: The experience of a tertiary referral center and a literature review. Breast Journal. 2021. T. 27. C. 700–705. DOI: 10.1111/tbj.14273.

19. *Deo S.V.S., Sharma J., Kumar C., Seenu V.* Overview of Breast Reconstruction. Breast Oncoplasty and Reconstruction Principles and Practice. 2023. C. 179–181. DOI: 10.1007/9789819955367_24.

20. *Hamed E.E., Zaky M., Abdallah A., et al.* Preoperative Duplex Perforator Mapping of TDAP Flap in Breast Reconstruction. Surgical Chronicles. 2023. T. 28, №2. C. 153–156.

21. *Hansson E., Brorson F., Löfstrand J., et al.* Systematic review of cost-effectiveness in breast reconstruction: deep inferior epigastric perforator flap vs. implant-based breast reconstruction. Journal of Plastic Surgery and Hand Surgery. 2024. T. 59. DOI: 10.2340/jphs.v59.19649

22. *Hölmich L.R., Sayegh F., Salzberg C. A.* Immediate or delayed breast reconstruction: the aspects of timing, a narrative review. Annals of Breast Surgery. 2023. T. 7. C. 6.

23. *Huang Y.C., Huang Y.C., Ding S.J.* Primary stability of implant placement and loading related to dental implant materials and designs: A literature review. Journal of Dental Sciences. 2023. T.18, № 4. C. 1467–1476. DOI: 10.1016/j.jds.2023.06.010.

24. *Jagasia P., Torres-Guzman R.A., Dash E., et al.* Meta-analysis of 2059 patients assessing early discharge after DIEP flap breast reconstruction: Comprehensive outcomes before post-operative day 5. Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery. 2024. T. 99. C. 230–237. DOI: 10.1016/j.bjps.2024.09.081.

25. *Kaidar-Person O., Offersen B. V., Boersma L. J., de Ruysscher D., Tramm T., Kühn T., Gentilini O., Mátrai Z., Poortmans P.* A multidisciplinary view of mastectomy and breast reconstruction: Understanding the challenges. Breast. 2021. T. 56. C. 42–52. DOI: 10.1016/j.breast.2021.02.004.

26. *Kania K., Chang D. K., Abu-Ghname A., Reece E. M., Chu C. K., Maricevich M., Buchanan E. P., Winocour S.* Microsurgery Training in Plastic Surgery. Plastic and Reconstructive Surgery Global Open. 2020. T. 8, № 7. C. e2898. DOI: 10.1097/GOX.0000000000002898.

27. *Kidd T., McCabe G., Tait J., Kulkarni D.* Implant reconstruction after mastectomy: A review and summary of current literature. Cancer Treatment and Research Communications. 2024. Vol. 40. P. 100821. ISSN 2468-2942. DOI: 10.1016/j.ctarc.2024.100821.

28. *Li Y., Wang X., Thomsen J. B., Nahabedian M. Y., Ishii N., Rozen W. M., Long X., Ho Y.S.* Research trends and performances of breast reconstruction: a bibliometric analysis. Annals of Translational Medicine. 2020. T. 8, № 22. C. 1529. DOI: 10.21037/atm-20-3476.

29. *Losa-Martin O., Fernandez-Quesada S., Landin L.* Free fillet flap: Outcomes in emergency microsurgical reconstruction of upper and lower limb. Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery. 2024. T. 99. C. 445–453. DOI: 10.1016/j.bjps.2024.10.018

30. *Makki A., Thomsen J.B., Gunnarsson G.L., et al.* A cost-effectiveness analysis of delayed breast reconstruction with pedicled flaps from the back. Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery. 2022. T. 75, №7. C. 2211–2218. DOI: 10.1016/j.bjps.2022.02.034.

31. *Marchica P., Oieni S., David M. et al.* Latissimus Dorsi Flap and Thoracodorsal Artery Perforator Flap with Immediate Fat Transfer (LIFT and TIFT): A Retrospective Study about Total Breast Reconstruction in High-Risk Patients. Aesthetic Plastic Surgery. 2024. T. 48, №9. C. 1745–1758. DOI: 10.1007/s00266-023-03528-3.

32. *Mayer H.F., Coloccini A., Viñas J.F.* Three-Dimensional Printing in Breast Reconstruction: Current and Promising Applications. J Clin Med. 2024. T. 13, № 11. C. 3278. DOI: 10.3390/jcm13113278.

33. *Meade M., DiCiurcio W., Radack T., Michael M., Woods B.* Reference Managers. Clin Spine Surg. 2024. T. 37, №2. C. 77–78. DOI: 10.1097/BSD.0000000000001532.

34. *Meshkin D.H., Firriolo J.M., Karp N.S., Salibian A.A.* Management of complications following implant-based breast reconstruction: a narrative review. Ann Transl Med. 2023. T. 11, № 12. C. 416. DOI: 10.21037/atm-23-1384.

35. *Mu X., Zhang J., Jiang Y.* 3D Printing in Breast Reconstruction: From Bench to Bed. Front Surg. 2021. T. 8. C. 641370. DOI: 10.3389/fsurg.2021.641370.

36. *Nahabedian M.Y.* Introduction to autologous reconstruction with alternative free flaps. Plastic Surgery. 5-е изд. 2023. 600с.

37. *Neligan P.C.* Useful Flaps for Plastic Surgeons to Know. Plastic and Reconstructive Surgery. 2023. T. 151, №1. C. 148E–157E. DOI:10.1097/PRS.0000000000009765

38. *Page M.J., McKenzie J.E., Bossuyt P.M., et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ. 2021. T.372. C. n71. DOI: 10.1136/bmj.n71.

39. *Park J.H., Park J.U., Chang H.* Advances in Biomaterials for Breast Reconstruction. Applied Sciences. 2021. T. 11, № 16. C. 7493. DOI: 10.3390/app11167493.

40. *Patel N.G., Ramakrishnan V.* Microsurgical Tissue Transfer in Breast Reconstruction. Clinics in Plastic Surgery. 2020. T.47, №4. C. 595–609. DOI:10.1016/j.cps.2020.06.010

41. *Ramezani M., Ripin Z.M.* An Overview of Enhancing the Performance of Medical Implants with Nanocomposites. Journal of Composites Science. 2023. T. 7, № 5. C. 199. DOI: 10.3390/jcs7050199.

42. *Regan J.P., Casaubon J.T.* Breast Reconstruction [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; URL:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470317/.

43. *Rocco N., Catanuto G.F., Accardo G., et al.* Implants versus autologous tissue flaps for breast reconstruction following mastectomy. Cochrane Database Syst Rev. 2024. T.10, №10. CD013821. DOI:10.1002/14651858.CD013821.pub2.

44. *Roy N., Downes M.H., Ibelli T. et al.* The psychological impacts of post-mastectomy breast reconstruction: a systematic review. Ann Breast Surg. 2024. T. 8. C. 19.

45. *Sachs D., Winters R.* Unipedicled Tram Breast Reconstruction [Internet]. [Обновлено: 2023 Jul 4]. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK436009/.

46. *Semenova Y., Lim L., Salpynov Z., et al.* Historical evolution of healthcare systems of post-soviet Russia, Belarus, Kazakhstan I dr.: A scoping review. Heliyon. 2024. T.10, №8. e29550. DOI:10.1016/j.heliyon.2024.e29550.

47. *Shah S.A., Bloom J.A., Long E.A., Chatterjee A., Lee B.T.* ASO Author Reflections: Staged Autologous Reconstruction is Cost-Effective in Irradiated Fields. Annals of Surgical Oncology. 2023. T. 30, №2. C. 1084–1085. DOI: 10.1245/s10434-022-12624-8.

48. *Simion L., Petrescu I., Chitoran E., et al.* Breast Reconstruction following Mastectomy for Breast Cancer: Therapeutic Options and Results. Life. 2024. T. 14, № 1. C. 138. DOI: 10.3390/life14010138.

49. *Sisk G.C., Chao A.H.* Advances in Autologous Breast Reconstruction. Current Surgery Reports. 2021. T. 9, №1. C. 2. DOI: 10.1007/s40137-020-00280-4

50. *Song W.J., Kang S.G., Kim E.K., et al.* Current status of and trends in post-mastectomy breast reconstruction in Korea. Arch Plast Surg. 2020. T. 47, № 2. C. 118–125. DOI: 10.5999/aps.2019.01676.

51. *Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F.* Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021. T. 71, № 3. C. 209-249. DOI: 10.3322/caac.21660.

52. *Tomita K., Kubo T.* Recent advances in surgical techniques for breast reconstruction. Int J Clin Oncol. 2023. T. 28, № 7. C. 841-846. DOI: 10.1007/s10147-023-02313-1.

53. *Vindigni V., Marena F., Zanettin C., Bassetto F.* Breast Reconstruction: The Oncoplastic Approach. Journal of Clinical Medicine. 2024. T. 13, №16. Ст. 4718. DOI: 10.3390/jcm13164718.

54. *Virzì D., Caruso F., Castiglione G., et al.* Thoraco-dorsal artery perforator flap for totally autologous primary breast reconstruction. European Journal of Surgical Oncology. 2023. T. 49, № 11. C. 106988. DOI: 10.1016/j.ejso.2023.106988.

55. WHO. Guidelines for the Management Of Breast Cancer. https://applications.emro.who.int/dsaf/dsa510.pdf (дата обращения: 01.07.2024).

56. *Wignarajah P., Malata C.M., Benson J.R.* Oncoplastic and reconstructive breast surgery. Front Oncol. 2023. T. 13. Ст. 1176915. DOI: 10.3389/fonc.2023.1176915.

57. *Wilkinson L., Gathani T.* Understanding breast cancer as a global health concern. Br J Radiol. 2022. T. 95, № 1130. Ст. 20211033. DOI: 10.1259/bjr.20211033.

58. *Xu H., Xu B.* Breast cancer: Epidemiology, risk factors and screening. Chinese Journal of Cancer Research. 2023. T. 35, №6. C. 565-583. DOI: 10.21147/j.issn.1000-9604.2023.06.02

59. *Yang P., Ju Y., Hu Y., et al.* Emerging 3D bioprinting applications in plastic surgery. Biomater Res. 2023. T. 27, № 1. DOI: 10.1186/s40824-022-00338-7.

60. *Yesantharao P. S., Nguyen D. H.* Hybrid breast reconstruction: a systematic review of current trends and future directions. Ann Breast Surg. 2022.T. 6. C. 17.

61. *Youssif S., Hassan Y., Tohamy A., Eid S., Ashour T., Malahias M., Khalil H.* Pedicled local flaps: a reliable reconstructive tool for partial breast defects. Gland Surg. 2019. T. 8, № 5. C. 527-536. DOI: 10.21037/gs.2019.09.06.

62. *Zhu L., Zhu J., Qian Y., Jiang H.* Reduced capsular contracture with smooth and textured breast implants following submuscular mammoplasty: systematic literature review. Future Oncol. 2021. T. 17, № 36. C. 5177-5187. DOI: 10.2217/fon-2021-0510.

Сведения об авторах:

Әнапия Бауржан Бегалiұлы – старший ординатор, Сектора опухолей кожи и мягких тканей, реконструктивной хирургии, ТОО Национальный Научный Онкологический Центр, г. Астана, Республика Казахстан. e-mail: alaydo@mail.ru, Тел.: 8 707 226 2728, https://orcid.org/0000-0003-2311-7861;

Ерекеш Аян Асылжанұлы - ТОО Национальный Научный Онкологический Центр, врач резидент по специальности «Пластическая хирургия взрослая, детская», г. Астана, Республика Казахстан. e-mail: ayerekeshov@gmail.com, https://orcid.org/0009-0001-1004-3608;

Жумабаев Мурат Болатович - врач анестезиолог, ТОО Национальный Научный Онкологический Центр, НАО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан. e-mail: jmb2003@mail.ru, Тел.: 8 701 792 5707, https://orcid.org/0000-0002-2405-4447;

Саменова Динара Ермековна - старший ординатор, Сектор маммологии, ТОО Национальный Научный Онкологический Центр, г. Астана, Республика Казахстан. e-mail: samenova_87@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-2319-1458;

Джангалиев Даулет Толепович - ассистент профессора, НАО «Карагандинский медицинский Университет», г. Караганда, Республика Казахстан. e-mail: Djan_ochlb@mail.ru, https://orcid.org/0009-0000-9351-2838;

Бейбiт Әнет Бейбiтұлы - врач хирург, Сектор опухолей кожи и мягких тканей, реконструктивной хирургии, ТОО Национальный Научный Онкологический Центр, г. Астана, Республика Казахстан, e-mail: beibitanet@gmail.com, Тел.: 8 707 389 5594, https://orcid.org/0000-0002-5015-7263;

Куаныш Жулдыз Маратқызы - магистр, исследователь, e-mail: zhuldyzkuanysh@icloud.com, Тел.:87058283096, https://orcid.org/0000-0002-9578-4236, ТОО «Национальный научный онкологический центр», г. Астана Республика Казахстан;

Автор-корреспондент:

Манатова Альмира Манатқызы - PhD, ведущий специалист отдела науки, ТОО «Национальный научный онкологический центр», г. Астана, Республика Казахстан.

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

E-mail: m.almira@cancercenter.kz

Телефон: 8 702 880 20 22

Received: 17 May 2024 / Accepted: 29 October 2024 / Published online: 30 December 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.6.017

UDC 617-089.844

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF KIDNEY TRANSPLANT REJECTION: A LITERATURE REVIEW.

Saitkarim A. Abdugafarov[1], https://orcid.org/0000-0002-8393-9966
Mels N. Assykbayev[1], https://orcid.org/0000-0003-2386-0997
Gulnur D. Daniyarova[2], https://orcid.org/0000-0001-5876-7528
Sholpan Kh. Altynova[2], https://orcid.org/0009-0000-5592-0400
Saule T. Shaisultanova[2], https://orcid.org/0009-0003-6054-8916
Saltanat S. Rakhimzhanova[2], https://orcid.org/0000-0002-4411-8479
Yurii V. Pya[2], https://orcid.org/0000-0001-7249-0510
Almira M. Manatova[3], https://orcid.org/0009-0007-6460-5606

[1] **LLP "National Research Oncology Center", Department of hepatopancreatobiliary surgery, oncohepatology and organ transplantation, Astana, Republic of Kazakhstan;**
[2] **«University Medical Center» Corporate Fund, Astana, Republic of Kazakhstan;**
[3] **LLP "National Research Oncology Center", Department of science, Astana, Republic of Kazakhstan.**

Abstract

Introduction. Kidney transplantation is the only radical method of treating most terminal stages of chronic renal failure. Acute rejection of the transplanted kidney is one of the main and frequently encountered complications in recipients, occurring a few days or months after the transplantation, whether from a living or deceased donor, as a manifestation of the body's immune response to foreign tissue.

The aim is to review and analyze the current literature on the diagnosis and treatment of kidney transplant rejection, with a focus on acute and hyperacute rejection

Search strategy: Using Pubmed, Google scholar search engine, all articles that included keywords "kidney transplantation" and "rejection", "*donor-specific antibodies*" were retrieved. In total 50 search results emerged for the 2014-2024 timeline, the last 10 years.

Results. Acute rejection of the transplanted kidney results from the immune system recognizing the transplanted organ as foreign and mounting an immune response that leads to the rejection and destruction of the organ's cells. As for hyperacute rejection, it is caused by pre-formed antibodies that trigger a rejection reaction within the first 72 hours after organ transplantation. The manifestations and course of the disease are quite diverse, as are the consequences of developing this complication, so early diagnosis and treatment are crucial.

Conclusion. Despite the existing risk prediction algorithms, these complications occur with alarming regularity, including in our country. Combined with imperfect outpatient management practices for recipients and the absence of protocol biopsies, these factors directly impact survival rates.

Keywords: *Kidney transplantation, rejection, donor-specific antibodies.*

Резюме

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОТТОРЖЕНИЯ ТРАНСПЛАНТАТА ПОЧКИ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Сайткарим А. Абдугафаров[1], https://orcid.org/0000-0002-8393-9966
Мэлс Н. Ассыкбаев[1], https://orcid.org/0000-0003-2386-0997
Гүлнұр Д. Даниярова[2], https://orcid.org/0000-0001-5876-7528
Шолпан Х. Алтынова[2], https://orcid.org/0009-0000-5592-0400
Сауле Т. Шайсултанова[2], https://orcid.org/0009-0003-6054-8916
Салтанат С. Рахимжанова[2], https://orcid.org/0000-0002-4411-8479
Юрий В. Пя[2], https://orcid.org/0000-0001-7249-0510
Альмира М. Манатова[3], https://orcid.org/0009-0007-6460-5606

[1] **ТОО «Национальный научный онкологический центр», Центр гепатопанкреатобилиарной хирургии, онкогепатологии и трансплантации органов, г. Астана, Республика Казахстан.**
[2] **Корпоративный фонд «University Medical Center» г. Астана, Республика Казахстан.**
[3] **ТОО «Национальный научный онкологический центр», Отдел науки, г. Астана, Республика Казахстан.**

Введение. Трансплантация почки является единственным радикальным методом лечения большинства терминальных стадий хронической почечной недостаточности. Острая реакция отторжения трансплантированной почки является одной из основных и часто встречающихся осложнений у реципиентов, возникающих через несколько дней или месяцев после трансплантации, будь то от живого или умершего донора, как проявление иммунного ответа организма на чуждую ткань.

Цель. Обзор и анализ современной литературы по диагностике и лечению отторжения трансплантированной почки, с акцентом на острую и сверхострую реакцию отторжения.

Стратегия поиска. С использованием PubMed и Google Scholar были найдены все статьи, содержащие ключевые слова «трансплантация почки» и «отторжение», «специфические антитела к донору». В результате поиска за период с 2014 по 2024 годы было получено 50 статьи.

Результаты. Острая реакция отторжения трансплантированной почки возникает из-за того, что иммунная система распознает трансплантированный орган как чуждый и инициирует иммунный ответ, который приводит к отторжению и разрушению клеток органа. Сверхострое отторжение вызывается предобразованными антителами, которые запускают реакцию отторжения в течение первых 72 часов после трансплантации органа. Проявления и течение заболевания довольно разнообразны, как и последствия развития этого осложнения, поэтому ранняя диагностика и лечение имеют решающее значение.

Заключение. Несмотря на существующие алгоритмы прогнозирования рисков, эти осложнения возникают с тревожной регулярностью, включая нашу страну. В сочетании с несовершенными практиками амбулаторного наблюдения за реципиентами и отсутствием протокольных биопсий эти факторы напрямую влияют на показатели выживаемости.

Ключевые слова: *Трансплантация почки, отторжение, специфические антитела к донору.*

Түйіндеме

БҮЙРЕК ТРАНСПЛАНТАТЫН ҚАБЫЛДАМАУДЫ ДИАГНОСТИКАЛАУ ЖӘНЕ ЕМДЕУ: ӘДЕБИЕТТЕРГЕ ШОЛУ.

Сайткарим А. Абдугафаров[1], https://orcid.org/0000-0002-8393-9966
Мэлс Н. Ассыкбаев[1], https://orcid.org/0000-0003-2386-0997
Гүлнұр Д. Даниярова[2], https://orcid.org/0000-0001-5876-7528
Шолпан Х. Алтынова[2], https://orcid.org/0009-0000-5592-0400
Сауле Т. Шайсултанова[2], https://orcid.org/0009-0003-6054-8916
Салтанат С. Рахимжанова[2], https://orcid.org/0000-0002-4411-8479
Юрий В. Пя[2], https://orcid.org/0000-0001-7249-0510
Альмира М. Манатова[3], https://orcid.org/0009-0007-6460-5606

[1] **«Білім басқармасының Бостандық ауданының Психологиялық-медициналық-педагогикалық консультациясы» КММ, Алматы қаласы. Қазақстан Республикасы;**
[2] **"University Medical Center" корпоративтік қоры, Астана қ., Қазақстан Республикасы;**
[3] **"Ұлттық ғылыми онкологиялық орталық" ЖШС, Ғылым бөлімі, Астана қ., Қазақстан Республикасы.**

Кіріспе. Бүйректі трансплантациялау созылмалы бүйрек жеткіліксіздігінің терминалды сатыларын емдеудің жалғыз радикалды әдісі болып табылады. Трансплантацияланған бүйректің жедел қабылдамау реакциясы реципиенттерде жиі кездесетін негізгі асқынулардың бірі болып саналады, ол тірі немесе қайтыс болған донордан кейін трансплантациядан бірнеше күн немесе айлар өткеннен кейін пайда болады және ағзаның бөгде тінге иммундық жауабы ретінде көрінеді.

Мақсаты. Жедел және өте жедел бас тарту қабылдамау реакциясына баса назар аудара отырып, трансплантацияланған бүйректі қабылдамауды диагностикалау және емдеу бойынша қазіргі әдебиеттерді шолу және талдау.

Іздестіру стратегиясы. PubMed және Google Scholar пайдаланып, «бүйректі трансплантациялау» және «қабылдамау» деген кілт сөздерді қамтитын барлық мақалалар табылды. Іздеу нәтижесінде 2014-2024 жылдар аралығында 50 нәтиже алынды.

Нәтижелер. Трансплантацияланған бүйректің жедел қабылдамау реакциясы иммундық жүйенің трансплантацияланған органды бөгде ретінде танып, иммундық жауап тудырып, орган жасушаларының қабылданбауы мен жойылуына әкелуімен туындайды. Өте жедел бас тарту, қабылдамау алдын ала қалыптасқан антиденелермен туындайды, олар орган трансплантациясынан кейін алғашқы 72 сағат ішінде қабылдамау реакциясын қоздырады. Аурудың көріністері мен ағымы әр түрлі болғандықтан, бұл асқынудың салдары да әртүрлі болады, сондықтан ерте диагностика және емдеу өте маңызды.

Қорытынды. Қауіпті болжау алгоритмдері болғанына қарамастан, бұл асқынулар, соның ішінде біздің елде де, алаңдатарлық тұрақтылықпен орын алады. Реципиенттерді амбулаторлық бақылаудың жетілмеген тәжірибелерімен және хаттамалық биопсиялардың болмауымен бірге бұл факторлар тіршілік деңгейіне тікелей әсер етеді.

Түйінді сөздер: *Бүйректі трансплантациялау, қабылдамау, донорға тән антиденелер.*

For citation / Для цитирования / Дәйексөз үшін:

Abdugafarov S.A., Assykbaev M.N., Daniyarova G.D., Altynova Sh.Kh., Shaisultanova S.T., Rakhimzhanova S.S., Pya Yu.V., Manatova A.M. Diagnosis and treatment of kidney transplant rejection: a literature review // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2024. Vol.26 (6), pp. 142-151. *doi 10.34689/SH.2024.26.6.017*

Абдугафаров С.А., Ассыкбаев М.Н., Даниярова Г.Д., Алтынова Ш.Х., Шайсултанова С.Т., Рахимжанова С.С., Пя Ю.В., Манатова А.М. Диагностика и лечение отторжения трансплантата почки: обзор литературы // Наука и Здравоохранение. 2024. Т.26 (6). С. 142-151. *doi 10.34689/SH.2024.26.6.017*

Абдугафаров С.А., Ассыкбаев М.Н., Даниярова Г.Д., Алтынова Ш.Х., Шайсултанова С.Т., Рахимжанова С.С., Пя Ю.В., Манатова А.М. Бүйрек трансплантатын қабылдамауды диагностикалау және емдеу: әдебиеттерге шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2024. Т.26 (6). Б. 142-151. *doi 10.34689/SH.2024.26.6.017*

Relevance

The relevance of the topic of diagnosis and treatment of kidney allograft rejection is due to the high rate of organ transplantation in modern medical practice and the increasing number of patients requiring kidney transplantation due to chronic kidney disease. Graft rejection remains one of the major causes of post-transplant failure, requiring the attention of researchers and clinicians.

According to recent data, more than 10% of all transplanted kidneys experience acute rejection in the first few months after surgery, which can significantly reduce graft and patient survival. Early diagnosis of rejection is therefore essential to improve outcomes.

Clinical approaches to diagnosing rejection include both invasive methods, such as graft biopsy, and non-invasive methods, such as blood tests for specific markers. The development of new diagnostic technologies, such as liquid biopsy and molecular testing, is opening new horizons in the early detection of rejection and monitoring of graft status.

Treatment of rejection depends on its type (acute or chronic) and requires an individualised approach for each patient. Immunosuppressive therapy is usually the mainstay of treatment, but the choice of drugs and their dosage should be carefully considered, taking into account possible side effects and interactions.

Therefore, the necessity for further investigation into this topic is highlighted by the requirement for an improvement in the efficacy of the diagnosis and treatment of renal allograft rejection. This, in turn, will facilitate an enhancement in the quality of life for patients and a reduction in the prevalence and mortality rates among this particular group.

Introduction

The overall incidence and prevalence of acute kidney allograft rejection have decreased over time, and the survival of transplanted kidneys has improved due to the use of more modern immunosuppressive drugs for induction and maintenance immunosuppressive therapy. The incidence of acute rejection within the first year is approximately 5 to 8%. Overall, the frequency of acute rejection is lower with kidney transplants from living donors than from deceased donors, which is associated with better compatibility and shorter cold ischemia time [15].

The etiology of acute rejection is based on an immune response against donor tissue, causing irreversible changes in the transplanted organ. It can be T-cell-mediated or antibody-mediated. Matching for class II major histocompatibility complex antigens is preferable to matching for class I antigens. In the absence of genetic compatibility, the immune system identifies non-matching classes of antigens as foreign, CD4+ T cells react to donor antigens presented by antigen-presenting cells with cytokine stimulation, leading to an immune response and subsequent destruction of the organ's cells [4].

Search strategy. Using Pubmed, Google scholar search engine, all articles that included keywords “kidney transplantation” and “rejection” were retrieved. In total 50 search results emerged for the 2014-2024 timeline, the last 10 years (Figure 1). Inclusion criteria were: original studies on the survival of transplanted kidneys, frequency of acute rejection. Exclusion criteria were studies that did not include human subjects (animal studies); review articles, meta-analysis, letters, abstracts, and articles that did report statistical results on effect estimate of OR and 95% CI.

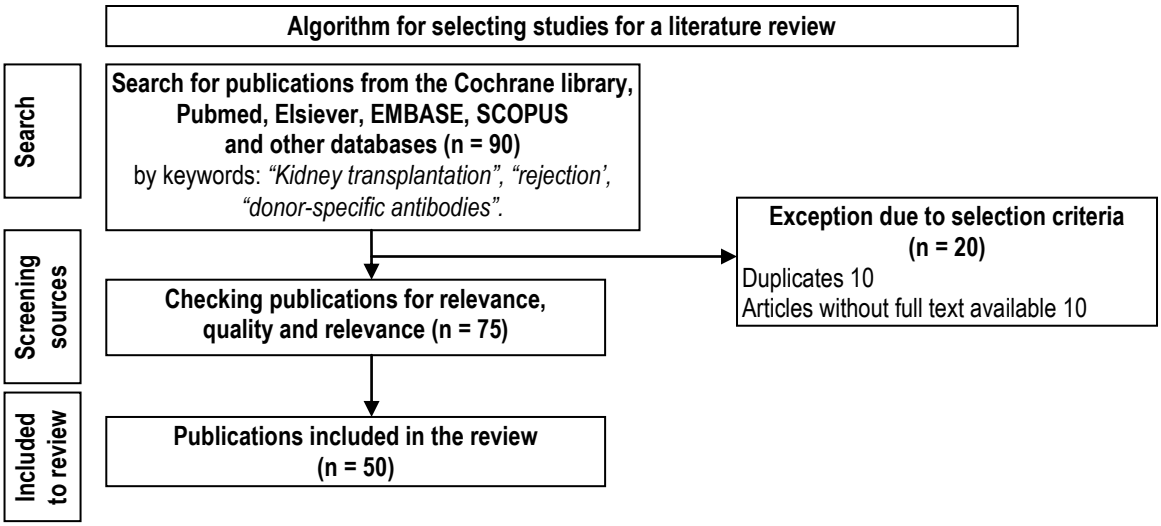


Figure 1. Algorithm for selecting publications for a literature review.

Results

Pathophysiology of Kidney Transplant Rejection

The rejection of a transplanted kidney involves several key mechanisms rooted in the immune system's response to foreign tissues. This response is underpinned by specific pathophysiological processes and unfolds in distinct stages. Depending on the timing, mechanisms, and severity, kidney rejection is classified into the following types:

1. Acute Rejection

Acute rejection is the most common type, developing within weeks or months after transplantation. It includes:

Acute T-cell-mediated Rejection (Cellular Rejection):

This is an immune response where T-lymphocytes are activated against the transplanted organ or tissue. It progresses through several stages:

Antigen Presentation: Donor cells, such as endothelial or epithelial cells, carry foreign antigens unfamiliar to the recipient's immune system. These antigens are recognized by the recipient's T-lymphocytes.

T-cell Activation: T-cells identify foreign antigens via the major histocompatibility complex (MHC, or human leukocyte antigen, HLA, in humans). This recognition activates T-cells, triggering their proliferation and differentiation into effector cells.

Cytotoxic T-lymphocyte Activation: CD8+ cytotoxic T-cells attack donor cells, leading to tissue damage, inflammation, and rejection.

Inflammation and Tissue Damage: Pro-inflammatory cytokines are released, causing vascular injury, edema, necrosis, and gradual graft rejection.

Acute Antibody-mediated Rejection (Humoral Rejection):

This form is driven by antibodies produced by the recipient's immune system, targeting antigens on the transplanted organ. Unlike T-cell-mediated rejection, humoral rejection is characterized by:

Mechanism: Recipient antibodies bind to antigens on the graft, initiating inflammation and vascular injury.

Outcome: Antibodies cause vascular damage, inflammation, and graft cell destruction. This type of rejection can occur acutely or progress to chronic rejection, with potentially severe consequences, including graft loss.

2. Hyperacute Rejection

Hyperacute rejection occurs rapidly, within hours or days after transplantation. It results from pre-existing recipient antibodies against donor antigens formed before the transplant.

Mechanism: Preformed antibodies attack the graft immediately, leading to severe vascular damage and rapid graft failure.

Outcome: This condition is life-threatening and often results in graft loss unless urgent measures are taken.

3. Chronic Rejection

Chronic rejection develops gradually over months or years and often follows repeated acute rejection episodes or a persistent, low-level immune response.

Features: It is marked by progressive graft dysfunction, fibrosis (scar tissue formation), and changes in small blood vessels (e.g., arteriolosclerosis).

Challenges: Chronic rejection is difficult to treat and may eventually lead to graft failure.

4. Subacute Rejection

Subacute rejection develops at an intermediate pace, typically between acute and chronic rejection.

Timing: It evolves over weeks or months and is often associated with antibodies targeting the graft.

Features: Inflammation and tissue damage occur, but less aggressively than in acute rejection. It can still lead to progressive graft dysfunction.

Immunosuppressive Therapy

Immunosuppressive therapy is essential for preventing kidney transplant rejection. However, while it reduces rejection risk, it increases the susceptibility to infections and malignancies. Therapy regimens must be individualized based on numerous factors.

Common Drugs in Maintenance Therapy:

Corticosteroids (Prednisolone, Methylprednisolone): These reduce inflammation and suppress T-lymphocyte activity, but long-term use may cause side effects like osteoporosis, hyperglycemia, and hypertension.

Calcineurin Inhibitors (Cyclosporine, Tacrolimus): These inhibit calcineurin, blocking T-cell activation by reducing IL-2 production. Side effects include nephrotoxicity, hypertension, and gum hyperplasia.

Antiproliferative Agents (Mycophenolate Mofetil, Mycophenolic Acid): These inhibit lymphocyte proliferation by disrupting purine synthesis, essential for cellular immunity. Side effects include bone marrow suppression, anemia, leukopenia, and thrombocytopenia.

Factors Affecting Rejection Risk

Despite proper immunosuppressive therapy, rejection risk persists due to:

Genetic Mismatch: Greater HLA mismatches increase rejection likelihood.

Recipient's Immune System State: Conditions that weaken immunity may predispose patients to rejection.

Infections and Comorbidities: These can accelerate rejection or trigger immune responses despite optimal therapy.

Donor Organ Quality: Older donor age or pre-existing organ conditions elevate rejection risk.

Rejection Statistics:

Acute rejection occurs in approximately 10–20% of cases within the first year post-transplant with proper immunosuppression.

Chronic rejection develops in subsequent years and is more likely with suboptimal immunosuppression.

Effective management of kidney transplant patients requires balancing rejection prevention with minimizing therapy-related complications.

Rejection and Its Risks:

Preoperative risks of acute rejection are traditionally associated with factors such as the level of HLA sensitization (PRA level), compatibility with the HLA major histocompatibility complex, the age of the recipient and donor, repeated organ transplantation, and adequately selected immunosuppressive therapy. Donor-specific antibodies (DSA) before transplantation and the lack of compatibility with HLA A/B/DR are the main predictors of antibody-mediated rejection and T-cell-mediated rejection, respectively [19, 50]. About half of the patients with pre-transplantation DSA in titers capable of causing rejection will definitely experience antibody-mediated rejection, whereas low antibody titers independently do not increase

the risk of rejection [32, 2]. The selection of immunosuppression after kidney transplantation also affects the risk of acute rejection, including the induction therapy administered and the immunosuppressive regimens used post-transplantation. Strategies to reduce the impact of calcineurin inhibitors by using mTOR inhibitors were generally associated with higher rates of acute rejection and side effects [36]. Maintenance therapy without calcineurin inhibitors using belatacept, according to published data, led to more favorable long-term outcomes but with higher rates of T-cell-mediated rejection. However, it is worth noting that the use of belatacept resulted in lower rates of DSA development compared to calcineurin inhibitors [49, 6].

There is also a regimen of combined use of belatacept with calcineurin inhibitors, which has shown a lower incidence of acute T-cell-mediated rejection compared to the isolated use of belatacept - 51% with isolated belatacept use versus 16% with combined use with calcineurin inhibitors [1].

Clinical Presentation and Differential Diagnosis:

Rejection of a transplanted kidney may have no clinical manifestations, but in most cases, the first prognostic sign observed is an increase in serum creatinine levels, which prompts us to consider possible transplant dysfunction due to rejection [33, 3].

During examination, the most common pre-renal causes related to insufficient blood flow to the kidney and post-renal causes related to urinary tract obstruction, including infections, thrombotic microangiopathy, recurrence of de novo disease leading to damage to native kidneys, or newly developed glomerular disease, should be excluded. Viral infections such as polyomavirus (BK) and cytomegalovirus (CMV) should also be considered [37].

In addition to serum creatinine levels, the main diagnostic methods include a complete blood count, a urinalysis, ultrasound examination of the transplanted kidney, including Doppler imaging, blood tests for BK and CMV viruses using PCR, and antibody testing, including donor-specific antibodies (DSA). Many transplantation centers also use recipient blood testing to detect donor DNA. This test can be positive even before an actual increase in serum creatinine levels, which may indicate possible rejection.

The gold standard in differential diagnosis when acute rejection is suspected remains biopsy, which not only accurately identifies its presence but also determines its type - cellular, humoral, or mixed. Protocol biopsies in individuals with high immunological risk can detect acute rejection before an increase in serum creatinine levels occurs. In this context, the detection of donor DNA in the recipient's blood could potentially serve as a method for selecting those who truly need a biopsy of the transplanted kidney. [5]

When describing histopathological changes in biopsy material from a transplanted kidney, the Banff classification system is used, which includes six main categories. [27, 22]

- Category 1: Normal biopsy or non-specific changes.
- Category 2: Antibody-mediated rejection (AMR), which is further divided into acute AMR and chronic AMR, including active AMR, depending on the characteristics of the damage.
- Category 3: Suspicion of acute T-cell-mediated rejection (TCMR) with borderline signs.
- Category 4: Acute T-cell-mediated rejection. Depending on the assessment of damage, it is classified as acute TCMR, chronic TCMR, or mixed TCMR.
- Category 5: Interstitial fibrosis and tubular atrophy.
- Category 6: Other changes not resulting from acute or chronic rejection.

Treatment:

The treatment of acute rejection generally depends on the type of rejection, the severity of the condition, and the presence of any coexisting diseases, requiring an individualized approach in each specific case [19]. It is important to note that untreated acute rejection leads to early loss of the transplanted organ and, consequently, a decrease in patient survival [11, 20].

Below are the treatment options for acute rejection depending on the type (Table 1) [31, 9, 13, 21].

Table 1.

Treatment options for acute rejection depending on the type.

Drug/procedure	Purpose in treatment	Mechanism
Methylprednisolone	T-cell rejection, Banff Ia, Ib	Multiple effects, affecting T cells, B cells and macrophages.
Antithymocyte immunoglobulin	T-cell rejection, Banff Ib, IIa, IIb,III	T cell depletion
Cascade plasmapheresis	Antibody-mediated rejection	Antibody Removal
Intravenous human immunoglobulin	Antibody-mediated rejection	Multiple immunomodulatory effects including antibody clearance, neutralization and suppression of production, Fc receptor saturation, complement inhibition
Rituximab	Antibody-mediated rejection	Anti-CD20 B cell depletion
Bortezamib	Antibody-mediated rejection	Plasma cell apoptosis through proteasome inhibition.
Eculizumab (soliris)	Antibody-mediated rejection	Inhibition of terminal complement C5.
C1-esterase inhibitor	Antibody-mediated rejection	Inhibition of the classical complement pathway.

Acute T-cell-mediated Rejection:

Over time, high-dose methylprednisolone (500 mg for 3-5 days) remains the first-line therapy for acute T-cell-mediated rejection, as previously recommended by KDIGO (23). If steroid therapy is ineffective or if the biopsy results show Banff II or III, T-cell-depleting therapy is added at a dosage of 1.5 mg/kg for 3-7 days [8]. Rabbit antithymocyte globulin has shown more effective results in treating acute T-cell-mediated rejection compared to horse-derived antithymocyte globulin, with efficacy rates of 88% versus 76% [12, 35, 31].

Acute Antibody-Mediated Rejection:

The situation with treating antibody-mediated rejection is significantly more complex than with T-cell-mediated rejection and involves a much greater number of regimens, medications, and plasma exchange procedures, as well as comparatively lower survival rates for the transplanted organ. The main treatment focus is on removing antibody-producing B cells or plasma cells and eliminating donor-specific antibodies. Currently, plasma exchange, intravenous human immunoglobulin, and rituximab have become the most widely used treatments for acute antibody-mediated rejection [8, 31, 37, 39]. Plasma exchange is most often performed every other day, followed by intravenous human immunoglobulin administration at a dose of 100–200 mg/kg, with the possible additional intravenous administration of rituximab at 3.75 mg/m². There are also regimens involving high-dose monotherapy with intravenous human immunoglobulin at a dose of 2 g/kg, which has been compared with current regimens involving additional doses of rituximab and plasma exchange sessions. Patients receiving high-dose monotherapy with intravenous human immunoglobulin showed significantly lower 3-year survival rates - 50% - compared to those who additionally received plasma exchange sessions and rituximab, who had a survival rate of 92% [30, 37, 34, 35, 18].

Proteasome inhibitors have relatively recently entered the field of treatment for antibody-mediated rejection, with their main mechanism being the suppression of antibody-producing plasma cells through apoptosis. The detection of a large number of plasma cells in biopsy material during acute rejection is a rare diagnostic finding, and in such cases, research suggests the need for the use of bortezomib [40, 47].

Several studies on the isolated use of bortezomib have shown low efficacy in reducing anti-HLA antibodies and influencing the cross-match test [21, 24, 25]. When combined with standard therapy, including rituximab, plasma exchange, and human immunoglobulin, it shows better survival outcomes [28, 16, 30]. However, most studies involve small patient samples or were conducted in combination with standard procedures, and there is currently no clear understanding of the effectiveness of proteasome inhibitors in treating humoral rejection and reducing donor-specific antibody titers.

The use of C1-esterase inhibitors (C1-INH) is poorly studied. C1-INH inhibits proximal enzymes in the classical complement pathway, including C1q, which provides a basis for its investigation. *Viglietti D. et al.* [42, 43, 44] reported on the use of C1-esterase inhibitors in six patients with antibody-mediated rejection who were unresponsive to traditional treatments. All patients showed improvement in kidney function (GFR) after 6 months and a reduction in C4d from baseline in five out of six patients by the 6-month mark. Currently, the experience with C1-INH is limited, and more data are needed to assess its effectiveness based on randomized studies. [37]

Subclinical Rejection:

Detecting immune responses to the transplanted organ before clinical manifestations begin allows for more effective management of chronic rejection and can improve graft survival. Protocol biopsies, the identification of DSA markers, and donor DNA testing are key diagnostic approaches. However, protocol biopsies within the first year after transplantation do not have a significant impact on transplant rejection and are more appropriately used in patients with high immunological risk [26]. In contrast, the detection of de novo DSA in recipients often leads to the identification of subclinical rejection in about half of the cases, according to biopsy data [48, 45, 43].

The idea of detecting subclinical rejection in patients before clinical signs appear is promising, but there is currently insufficient evidence to accurately assess the effectiveness of treatment and improvement in survival.

Discussion

Kidney transplant rejection remains a significant challenge, despite advances in immunosuppressive therapies. This review highlights key factors influencing rejection risk, diagnostic approaches, and treatment strategies, aligning with findings from previous research.

Preoperative factors, including HLA sensitization, donor-specific antibodies (DSA), and donor-recipient HLA compatibility, are major contributors to rejection risk. The review confirms that patients with high levels of DSA are at greater risk for antibody-mediated rejection (ABMR), as previously reported by *Wiebe et al.* (2019) [47]. HLA incompatibility similarly increases the likelihood of T-cell-mediated rejection (TCMR), a finding that is consistent with studies focusing on immunological matching. Moreover, emerging data suggest that expanded use of virtual crossmatching and single-antigen bead assays may allow for a more precise assessment of DSA levels and immunological risk, further refining preoperative stratification.

Low DSA titers, however, do not independently increase rejection risk, supporting *Loupy et al.* (2020) [20, 22, 23], who suggested close monitoring but not necessarily heightened concern. In contrast, patients with a history of sensitizing events (e.g., pregnancy, previous transplants, or blood transfusions) may experience heightened immunological reactivity even in the presence of low DSA titers. Additional investigation into memory B-cell populations could provide further insight into this phenomenon. Immunosuppressive regimens also play a crucial role, with calcineurin inhibitor (CNI)-free protocols being associated with higher TCMR rates, a point reiterated by *Vincenti F. et al.* (2020) [50]. Balancing the nephrotoxicity of CNIs with their immunosuppressive efficacy remains a clinical challenge, prompting the exploration of alternative regimens, such as the use of belatacept in CNI-minimization strategies.

An increase in serum creatinine remains a common indicator of kidney transplant rejection, aligning with earlier

studies, though its specificity is limited. New diagnostic tools like donor-derived cell-free DNA (dd-cfDNA) testing show promise in detecting immune activation before clinical signs appear, as noted by *Halloran et al.* (2019) [17]. Additionally, urinary biomarkers such as CXCL9 and CXCL10 are gaining traction as non-invasive diagnostic tools for monitoring rejection risk. Nonetheless, biopsy remains the gold standard for diagnosing rejection, particularly when histological classification through the Banff system is required. Notably, advancements in molecular microscopy diagnostic systems (MMDx) are enhancing biopsy interpretation, providing a more nuanced understanding of underlying rejection mechanisms.

Treatment varies depending on whether the rejection is TCMR or ABMR. High-dose corticosteroids remain the first-line therapy for TCMR, and when steroids fail, T-cell depleting agents like antithymocyte globulin (ATG) are effective, as confirmed by *Chadban S.J. et al.* (2021) [8]. In contrast, ABMR treatment is more complex, often involving plasmapheresis, intravenous immunoglobulin (IVIG), and rituximab. Recent trials exploring the efficacy of complement inhibitors, such as eculizumab and C1-inhibitors, have shown promise in mitigating the inflammatory cascade associated with ABMR. While proteasome inhibitors such as bortezomib are emerging as potential treatments, their efficacy remains unclear, particularly in reducing DSA levels, as noted in early studies. Strategies to modulate the innate immune system, including the use of IL-6 inhibitors like tocilizumab, are also being evaluated and may offer additional avenues for managing refractory ABMR.

Long-term management and prevention of chronic rejection continue to rely on minimizing immune activation while preserving graft function. The integration of precision medicine tools, such as pharmacogenomics-guided immunosuppressive dosing and individualized risk assessments based on immune profiling, is anticipated to transform clinical practice. Future research should prioritize multicenter trials investigating novel therapeutic agents, combination regimens, and long-term outcomes to address the unmet needs in kidney transplant rejection management.

Conclusion: The use of effective immunosuppressive drugs and the identification of high-risk groups for rejection have significantly reduced episodes of acute rejection. However, despite this, acute rejection remains one of the major problems affecting the survival of transplanted organs. A large number of studies in this area in the future will help develop the most effective model for diagnosing and treating this group of patients.

Limitation

Most of the studies cited in this article are not randomized, and the proposed treatment algorithms are not universally accepted or approved.

Conflict of interest. *We declare that there is no conflict of interest.*

We declare that this material has not been previously published and is not under consideration by other publishers.

Funding. *This research has been funded by the Committee of Science of the Ministry of Science and Higher Education of the Republic of Kazakhstan (Grant No. BR21882206). The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.*

References:

1. *Adams A.B., Goldstein J., Garrett C., Zhang R., Patzer R.E., Newell K.A., Turgeon N.A., Chami A.S., Guasch A., Kirk A.D., Pastan S.O., Pearson T.C., Larsen C.P.* Belatacept Combined With Transient Calcineurin Inhibitor Therapy Prevents Rejection and Promotes Improved Long-Term Renal Allograft Function. Am J Transplant. 2017 Nov. 17(11):2922-2936. doi: 10.1111/ajt.14353. Epub 2017 Jul 3. PMID: 28544101. PMCID: PMC5868947.

2. *Adebiyi O.O., Gralla J., Klem P., Freed B., Davis S., Wiseman A.C., Cooper J.E.* Clinical Significance of Pretransplant Donor-Specific Antibodies in the Setting of Negative Cell-Based Flow Cytometry Crossmatching in Kidney Transplant Recipients. Am J Transplant. 2016 Dec. 16(12):3458-3467. doi: 10.1111/ajt.13848. Epub 2016 Jun 15. PMID: 27140940.

3. *Alquadan K.F., Womer K.L., Santos A.H., Zeng X., Koratala A.* Not all inflammation in a renal allograft is rejection. Clin Case Rep. 2018 Sep 23. 6(11):2285-2286. doi: 10.1002/ccr3.1825. PMID: 30455940, PMCID: PMC6230630.

4. *Becker J.U., Seron D., Rabant M., Roufosse C., Naesens M.* Evolution of the Definition of Rejection in Kidney Transplantation and Its Use as an Endpoint in Clinical Trials. Transpl Int. 2022 May 20. 35:10141. doi: 10.3389/ti.2022.10141.

5. *Bloom R.D., Bromberg J.S., Poggio E.D., Bunnapradist S., Langone A.J., Sood P., Matas A.J., Mehta S., et al.* Circulating Donor-Derived Cell-Free DNA in Blood for Diagnosing Active Rejection in Kidney Transplant Recipients (DART) Study Investigators. Cell-Free DNA and Active Rejection in Kidney Allografts. J Am Soc Nephrol. 2017 Jul. 28(7):2221-2232. doi: 10.1681/ASN.2016091034. Epub 2017 Mar 9. PMID: 28280140, PMCID: PMC5491290.

6. *Bray R.A., Gebel H.M., Townsend R., Roberts ME, Polinsky M, Yang L, Meier-Kriesche HU, Larsen CP.* De novo donor-specific antibodies in belatacept-treated vs cyclosporine-treated kidney-transplant recipients: Post hoc analyses of the randomized phase III BENEFIT and BENEFIT-EXT studies. Am J Transplant. 2018 Jul.18(7):1783-1789. doi: 10.1111/ajt.14721. Epub 2018 Apr 2. PMID: 29509295, PMCID: PMC6055714.

7. *Chadban S.J., Ahn C., Axelrod D.A., Foster B., Kasiske B.L., Kher V., Kumar D., Oberbauer R., Pascual J., Pilmore H.L., et al.* Summary of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Management of Candidates for Kidney Transplantation. Transplantation. 2020 Apr.104(4):708-714. doi: 10.1097/TP.0000000000003137. PMID: 32224812, PMCID: PMC7147399.

8. *Chadban S.J., Bunnapradist S., Chapman J.R., Cohen D.J., Gritsch H.A., et al.* Antithymocyte globulin in kidney transplantation: Clinical evidence. *Clinical Transplantation*. 2021. T.35, №3. e14233.

9. *Davis S., Gralla J., Klem P., Stites E., Wiseman A., Cooper J.E.* Tacrolimus Intrapatient Variability, Time in Therapeutic Range, and Risk of De Novo Donor-Specific

Antibodies. Transplantation. 2020. Apr.104(4):881-887. doi: 10.1097/TP.0000000000002913. PMID: 32224815.

10. *Davis S., Cooper J.E.* Acute antibody-mediated rejection in kidney transplant recipients. Transplant Rev (Orlando). 2017 Jan. 31(1):47-54. doi: 10.1016/j.trre.2016.10.004. Epub 2016 Oct 10. PMID: 28126347.

11. *Davis S., Gralla J., Klem P., Stites E., Wiseman A., Cooper J.E.* Tacrolimus Intrapatient Variability, Time in Therapeutic Range, and Risk of De Novo Donor-Specific Antibodies. Transplantation. 2020 Apr.104(4):881-887. doi: 10.1097/TP.0000000000002913. PMID: 32224815.

12. *Gaber A.O., First M.R., Tesi R.J., Gaston R.S., Mendez R., Mulloy L.L., Light J.A., Gaber L.W., Squiers E., Taylor R.J., et al.* Results of the double-blind, randomized, multicenter, phase III clinical trial of Thymoglobulin versus Atgam in the treatment of acute graft rejection episodes after renal transplantation. Transplantation. 2018 Jul 15.66(1):29-37. doi: 10.1097/00007890-199807150-00005. PMID: 9679818.

13. *Ginevri F., Nocera A., Comoli P., Innocente A., Cioni M., Parodi A. et al.* Posttransplant de novo donor-specific hla antibodies identify pediatric kidney recipients at risk for late antibody-mediated rejection. Am J Transplant. 2014 12:3355–62. 10.1111/j.1600-6143.2012.04251.x

14. *González-Almada A., Arreola-Guerra J.M., López-Sánchez J.A., Cuevas E., Vilatoba M., Contreras A.G., Morales-Buenrostro L.E., Alberu J., Uribe-Uribe N.O.* Pretransplant angiotensin II type 1-receptor antibodies point to an increase in renal graft sub-intimal fibrosis in living-donor kidney transplant recipients. Transpl Immunol. 2019 Jun. 54:1-8. doi: 10.1016/j.trim.2018.10.003.

15. *Hart A., Smith J.M., Skeans M.A., Gustafson S.K., Stewart D.E., Cherikh W.S., Wainright J.L., Kucheryavaya A., Woodbury M., Snyder J.J., Kasiske B.L., Israni A.K.* OPTN/SRTR 2015 Annual Data Report: Kidney. Am J Transplant. 2017 Jan. 17 Suppl 1(Suppl 1):21-116. doi: 10.1111/ajt.14124. PMID: 28052609. PMCID: PMC5527691.

16. *Haas M., Loupy A., Lefaucheur C., Roufosse C., Glotz D., Seron D. et al.* The Banff 2017 kidney meeting report: revised diagnostic criteria for chronic active T cell-mediated rejection, antibody-mediated rejection, and prospects for integrative endpoints for next-generation clinical trials. Am J Transplant. 2018 18:293–307. 10.1111/ajt.14625

17. *Halloran P.F., de Freitas D.G., Einecke G., Famulski K.S., Hidalgo L.G., Mengel M., Reeve J.* Molecular diagnostics in kidney transplantation: Current practice and future possibilities. American Journal of Transplantation. 2019. Т. 19, № 5. С. 1136-1145.

18. *Immenschuh S., Zilian E., Dämmrich M.E., Schwarz A., Gwinner W., Becker J.U., Blume C.A.* Indicators of treatment responsiveness to rituximab and plasmapheresis in antibody-mediated rejection after kidney transplantation. Transplantation. 2015 Jan. 99(1):56-62. doi: 10.1097/TP.0000000000000244. Erratum in: Transplantation. 2016 Mar. 100(3):e15. PMID: 25121474.

19. *Krenzien F., Keshi E., Splith K., Griesel S., Kamali K., Sauer I.M., Feldbrügge L., Pratschke J., Leder A., Schmelzle M.* Diagnostic Biomarkers to Diagnose Acute Allograft Rejection After Liver Transplantation: Systematic Review and Meta-Analysis of Diagnostic Accuracy Studies. Front Immunol. 2019 Apr 11. 10:758. doi: 10.3389/fimmu.2019.00758. PMID: 31031758, PMCID: PMC6470197.

20. *Loupy A., Haas, M.* The Banff 2019 Kidney Meeting Report. American Journal of Transplantation. 2020. Т.20, №1. С. 14-24.

21. *López Del Moral C., Wu K., Naik M., Osmanodja B., Akifova A., Lachmann N., Stauch D., Hergovits S., Choi M., Bachmann F., Halleck F., Schrezenmeier E., Schmidt D., Budde K.* The natural history of de novo donor-specific HLA antibodies after kidney transplantation. Front Med (Lausanne). 2022 Sep 16. 9:943502. doi: 10.3389/fmed.2022.943502. PMID: 36186822. PMCID: PMC9523126.

22. *Mayrdorfer M., Liefeldt L., Wu K., Rudolph B., Zhang Q., Friedersdorff F. et al.* Exploring the complexity of death-censored kidney allograft failure. J Am Soc Nephrol. 2021. 32:1513–26. 10.1681/ASN.2020081215

23. *Moroni G., Binda V., Quaglini S., Sacchi L., Raffiotta F., Cosa F., Montagnino G., Favi E., Messa P., Ponticelli C.* Causes of late transplant failure in cyclosporine-treated kidney allograft recipients. Clin Exp Nephrol. 2019 Aug. 23(8):1076-1086. doi: 10.1007/s10157-019-01740-7. Epub 2019 Apr 23. PMID: 31016431.

24. *Moreno Gonzales M.A., Gandhi M.J., Schinstock C.A., Moore N.A., Smith B.H., Braaten N.Y., Stegall M.D.* 32 Doses of Bortezomib for Desensitization Is Not Well Tolerated and Is Associated With Only Modest Reductions in Anti-HLA Antibody. Transplantation. 2017 Jun. 101(6):1222-1227. doi: 10.1097/TP.0000000000001330. PMID: 27379560, PMCID: PMC4935916.

25. *Malat G.E., Boyle S.M., Jindal R.M., Guy S., Xiao G., Harhay M.N., Lee D.H., Ranganna K.M., Anil Kumar M.S., Doyle A.M.* Proteasome inhibitor-based therapy for antibody-mediated rejection. Am J Kidney Dis. 2019 Jan. 73(1):112-118. doi: 10.1053/j.ajkd.2018.02.352. Epub 2018 Apr 25. PMID: 29705074.

26. *Moein M., Papa S., Ortiz N., Saidi R.* Protocol Biopsy After Kidney Transplant: Clinical Application and Efficacy to Detect Allograft Rejection. Cureus. 2023 Feb 1;15(2):e34505. doi: 10.7759/cureus.34505. PMID: 36874304. PMCID: PMC9983784.

27. *Naesens M., Kuypers D.R., De Vusser K., Evenepoel P., Claes K., Bammens B., et al.* The histology of kidney transplant failure: a long-term follow-up study. Transplantation. (2014) 98:427–35. 10.1097/TP.0000000000000183

28. *Lachmann N., Duerr M., Schönemann .C, Pruß A., Budde K., Waiser J.* Treatment of Antibody-Mediated Renal Allograft Rejection: Improving Step by Step. J Immunol Res. 2017.2017:6872046. doi: 10.1155/2017/6872046. Epub 2017 Jan 31. PMID: 28255562. PMCID: PMC5306998.

29. *Orandi B.J., Chow E.H., Hsu A., Gupta N., Van Arendonk K.J., Garonzik-Wang J.M., Montgomery J.R., Wickliffe C., Lonze B.E., Bagnasco S.M, Alachkar N., Kraus E.S., Jackson A.M., Montgomery R.A., Segev D.L.* Quantifying renal allograft loss following early antibody-mediated rejection. Am J Transplant. 2015 Feb.15(2):489-98. doi: 10.1111/ajt.12982. Epub 2015 Jan 21. PMID: 25611786. PMCID: PMC4304875.

30. *Orandi B.J. et al.* Eculizumab and Splenectomy as Salvage Therapy for Severe Antibody-Mediated Rejection After HLA–Incompatible Kidney Transplantation. Transplantation. 2014. T. 98. №. 8. C. 857-863.

31. *Rampersad C., Balshaw R., Gibson I.W., Ho J., Shaw J., Karpinski M., et al.* The negative impact of T cell–mediated rejection on renal allograft survival in the modern era. Am J Transplant. 2021. 22:761–71. 10.1111/ajt.16883.

32. *Ravaioli M., Baldassare M., Vasuri F., Pasquinelli G., Laggetta M., Valente S., De Pace V., Neri F., Siniscalchi A., Zanfi C., Bertuzzo V.R., Caraceni P., Trerè D., Longobardi P., Pinna A.D.* Strategies to Restore Adenosine Triphosphate (ATP) Level After More than 20 Hours of Cold Ischemia Time in Human Marginal Kidney Grafts. Ann Transplant. 2018 Jan 12;23:34-44. doi: 10.12659/aot.905406. PMID: 29326416. PMCID: PMC6248038.

33. *Riella L.V., Safa K., Yagan J., Lee B., Azzi J., Najafian N., Abdi R., Milford E., Mah H., Gabardi S., Malek S., Tullius S.G., Magee C., Chandraker A.* Long-term outcomes of kidney transplantation across a positive complement-dependent cytotoxicity crossmatch. Transplantation. 2014 Jun 27. 97(12):1247-52. doi: 10.1097/01.TP.0000442782.98131.7c. PMID: 24854670.

34. *Roufosse C., Simmonds N., Clahsen-van Groningen M., Haas M., Henriksen K.J., Horsfield C, Loupy A., Mengel M., Perkowska-Ptasińska A., Rabant M., Racusen L.C., Solez K., Becker J.U.* A 2018 Reference Guide to the Banff Classification of Renal Allograft Pathology. Transplantation. 2018 Nov. 102(11):1795-1814. doi: 10.1097/TP.0000000000002366.

35. *Sakamoto S., Iwasaki K., Tomosugi T., Niemann M., Spierings E., Miwa Y. et al.* Analysis of T and B cell epitopes to predict the risk of de novo donor-specific antibody (DSA) production after kidney transplantation: a two-center retrospective cohort study. Front Immunol. 2020. 11:2000. 10.3389/fimmu.2020.02000.

36. *Sawinski D., Trofe-Clark J., Leas B., Uhl S., Tuteja S., Kaczmarek J.L., French B., Umscheid C.A.* Calcineurin Inhibitor Minimization, Conversion, Withdrawal, and Avoidance Strategies in Renal Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Transplant. 2016 Jul. 16(7):2117-38. doi: 10.1111/ajt.13710. Epub 2016 Mar 15. PMID: 26990455.

37. *Sautenet B., Blancho G., Büchler M., Morelon E., Toupance O., Barrou B., Ducloux D., Chatelet V., Moulin B., Freguin C. et al.* One-year results of the effects of rituximab on acute antibody-mediated rejection in renal transplantation: RITUX ERAH, a multicenter double-blind randomized placebo-controlled trial. Transplantation. 2016. 100: 391–399.

38. *Seeman T., Vondrak K., Dusek J., Simankova N., Zieg J., Hacek J., Chadimova M., Sopko B., Fortova M.* Differential diagnosis of acute allograft rejection and CMV-infection in renal transplantation by urinary cytology. Clin Lab. 2017 Jan 1. 63(1):111-114. doi: 10.7754/Clin.Lab.2016.160702. PMID: 28164508.

39. *Sellarés J., de Freitas D.G., Mengel M., Reeve J., Einecke G., Sis B., Hidalgo L.G., Famulski K., Matas A., Halloran P.F.* Understanding the causes of kidney transplant failure: The dominant role of antibody-mediated rejection and nonadherence. Am J Transplant 12: 388–399, 2012.

40. *Tasaki M., Saito K., Nakagawa Y., Ikeda M., Imai N., Ito Y., Sudo M., Ikezumi Y., Yamada T., Hasegawa H., Kobayashi T., Miura K., Narita I., Takahashi K., Tomita Y.* Bortezomib Eliminates Plasma Cells From a Renal Graft in Plasma Cell-Rich Acute Rejection. Transplant Proc. 2019 Jul-Aug. 51(6):1732-1738. doi: 10.1016/j.transproceed.2019.02.038. Epub 2019 Jul 10. PMID: 31301858.

41. *Van Loon E., Senev A., Lerut E., Coemans M., Callemeyn J., Van Keer J.M. et al.* Assessing the complex causes of kidney allograft loss. Transplantation. 2020. 104:2557–66. 10.1097/TP.0000000000003192.

42. *Viglietti D., Gosset C., Loupy A., Deville L., Verine J., Zeevi A., Glotz D., Lefaucheur C.* C1 Inhibitor in Acute Antibody-Mediated Rejection Nonresponsive to Conventional Therapy in Kidney Transplant Recipients: A Pilot Study. Am J Transplant. 2016 May.16(5):1596-603. doi: 10.1111/ajt.13663. Epub 2016 Mar 3. PMID: 26693703.

43. *Viglietti D., Loupy A., Vernerey D., Bentlejewski C., Gosset C., Aubert O., Duong van Huyen J.P., Jouven X., Legendre C., Glotz D., Zeevi A., Lefaucheur C.* Value of Donor-Specific Anti-HLA Antibody Monitoring and Characterization for Risk Stratification of Kidney Allograft Loss. J Am Soc Nephrol. 2017 Feb. 28(2):702-715. doi: 10.1681/ASN.2016030368. Epub 2016 Aug 4. PMID: 27493255, PMCID: PMC5280026.

44. *Vincenti F., Rostaing L., Grinyo J., Rice K., Steinberg S., Gaite L., Blancho G.* Belatacept and long-term outcomes in kidney transplantation. American Journal of Transplantation. 2020. T. 20, № 5. C. 1362-1370.

45. *Webster A.C., Wu S., Tallapragada K., Park M.Y., Chapman J.R., Carr S.J.* Polyclonal and monoclonal antibodies for treating acute rejection episodes in kidney transplant recipients. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Jul 20. 7(7):CD004756. doi: 10.1002/14651858.CD004756.pub4. PMID: 28731207, PMCID: PMC6483358.

46. *Wiebe C., Gibson I.W., Blydt-Hansen T.D., Pochinco D., Birk P.E., Ho J., Karpinski M., Goldberg A., Storsley L., Rush D.N., Nickerson P.W.* Rates and determinants of progression to graft failure in kidney allograft recipients with de novo donor-specific antibody. Am J Transplant. 2015 Nov. 15(11):2921-30. doi: 10.1111/ajt.13347. Epub 2015 Jun 10. PMID: 26096305.

47. *Wiebe C., Gibson I.W., Blydt-Hansen T.D., Karpinski M., Ho J., Storsley L.J., Nickerson P.W.* Evolution and clinical pathologic correlations of de novo donor-specific HLA antibody post kidney transplant. American Journal of Transplantation. 2019. T. 19, № 4. C. 1104-1115.

48. *Wehmeier C., Hönger G., Cun H., Amico P., Hirt-Minkowski P., Georgalis A., Hopfer H., Dickenmann M., Steiger J., Schaub S.* Donor Specificity but Not Broadness of Sensitization Is Associated With Antibody-Mediated Rejection and Graft Loss in Renal Allograft Recipients. Am J Transplant. 2017 Aug. 17(8):2092-2102. doi: 10.1111/ajt.14247. Epub 2017 Mar 27. PMID: 28245084.

49. *Wu K., Schmidt D., López Del Moral C., Osmanodja B., Lachmann N., Zhang Q. et al.* Poor long-term renal allograft survival in patients with chronic antibody-mediated rejection, irrespective of treatment-a single center

retrospective study. J Clin Med. 2021 11:199. 10.3390/jcm11010199.

50. *Yamada C., Ramon D.S., Cascalho M., Sung R.S., Leichtman A.B., Samaniego M., Davenport R.D.* Efficacy of plasmapheresis on donor-specific antibody reduction by HLA specificity in post-kidney transplant recipients. Transfusion. 2015 Apr. 55(4):727-35; quiz 726. doi: 10.1111/trf.12923. Epub 2014 Nov 11. PMID: 25385678, PMCID: PMC4911015.

Information about authors:

Abdugafarov Sajtkarim Abdugapirovich – MD, Transplant surgeon National research oncology center, Kerey, Zhanibek Khandar str., house 3 Astana, Kazakhstan, 010000, e-mail: sait.surgeon@gmail.com ORCID ID: 0000-0002-8393-9966, num: +7(776) 994-01-20.

Asykbayev Mels Nurseitovich - MD, Transplant surgeon National research oncology center, Kerey, Zhanibek Khandar str., house 3Astana, Kazakhstan, 010000, e-mail: dr.mels.assykbayev@mail.ru, ORCID ID: 0000 – 0003- 2386-0997; num:+7(775)790-65-61.

Daniyarova Gulnur Daniyarқyzy – Academic secretary, Corporate Fund "University Medical Center", Astana, Kazakhstan, e-mail: daniyarova.g@umc.org.kz, ORCID ID: https://orcid.org/ 0000-0001-5876-7528, num: +7(705)596-50-60.

Altynova Sholpan Hanapievna – MD, PhD, Professor, Director of Medical and Regulatory affairs Department, Corporate Fund "University Medical Center", Astana, Kazakhstan, e-mail: Venera.Altynova@umc.org.kz, ORCID ID: 0009-0000-5592-0400, +7(702)999- 60-50.

Shaisultanova Saule Talgatovna – MD, General Manager of Medical and Regulatory affairs Department, Corporate Fund "University Medical Center", Astana, Kazakhstan, e-mail: shaisultanova.s@umc.org.kz. +7(778)737-90-70

Rakhimzhanova Saltanat Sagyndykovna – MD, Head of the Nephrology and Dialysis Program, Corporate Fund "University Medical Center", Astana, Kazakhstan, e-mail: Saltanat.Rahimzhanova@umc.org.kz; num:+7(701)520-76-69

Pya Yuryi Vladimirovich – MD, PhD, Professor, Chairman of the Board of the Corporate Fund "University Medical Center", Astana, Kazakhstan, e-mail:yuriy.pya@umc.org.kz, ORCID ID: 0000-0001-7249-0510, num:+7(7172) 69-25-41

***Correspondence author:**

Manatova Almira Manatkyzy – MD, PhD, leading specialist of science department, LLP 'National research oncology center', Astana, Republic of Kazakhstan, https://orcid.org/0009-0007-6460-5606,

e-mail: m.almira@cancercenter.kz, almira.baltakaeva@gmail.com

num:+87028802022, +7(775)880-20-22.

Получена: 25 Мая 2024 / Принята: 28 Ноября 2024 / Опубликована online: 30 Декабря 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.6.018

УДК 616.24-006.6-07.073.75

ЗНАЧИМОСТЬ ВИЗУАЛЬНОГО СКРИНИНГА РАКА ЛЕГКИХ

Талина В. Кузнецова[1], https://orcid.org/0009-0009-0454-6186
Альбина А. Сабирова[1], https://orcid.org/0009-0005-8648-0029
Диана Б.Сальжанова[1], https://orcid.org/0009-0006-5515-4463
Бахыт С. Дуйсенбаева[2], https://orcid.org/0009-0003-3380-0100
Альмира М. Манатова[3], https://orcid.org/0009-0007-6460-5606
Айнаш С. Оразалина[4], https://orcid.org/0000-0003-4594-0138
Ольга Т. Ван[4], https://orcid.org/0000-0003-3065-2061
Марат К. Сыздыкбаев[4*], https://orcid.org/0000-0002-0561-4111

[1] **КГП на ПХВ «Центр Ядерной Медицины и Онкологии» Управления здравоохранения области Абай, г. Семей, Республика Казахстан;**
[2] **Корпоративный фонд «Университетская медицинская школа», г. Астана, Республика Казахстан;**
[3] **ТОО «Национальный научный онкологический центр», г. Астана, Республика Казахстан;**
[4] **НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.**

Резюме

Актуальность. Рак легких является основной причиной смертности среди всех видов рака. По оценкам, 29% населения мира старше 15 лет в настоящее время курят табак. Наличие популяции высокого риска среди курильщиков табака, относительно бессимптомный характер заболевания на ранней стадии и относительно хороший прогноз при раннем обнаружении делают скрининг рака легких привлекательным. Этот систематический обзор посвящен обсуждению последних достижений в области использования визуальных технологий в скрининге рака легких, обоснованию скрининга, результатов современных исследований.

Цель. Анализ хорошо зарекомендовавших методов визуальной диагностики, компьютерной томографии и обзорной рентгенографии легких при скрининге рака легких.

Стратегия поиска. В исследовании изучены полнотекстовые публикации зарубежных исследований, которые посвящены методам визуальной диагностики, компьютерной томографии и обзорной рентгенографии легких. В процессе поиска литературы использованы следующие поисковые системы: Pubmed, Web of science, Google Scholar по ключевым словам. Изучались и анализировались публикации глубиной 20 лет, но были включены некоторые исследования авторитетных авторов более ранних годов, имевших большую ценность и без которых трудно было бы изложить достижения в этой области, статьи в основном были зарубежные и на английском языке. По данной теме выявлено более 132 публикаций. Из них цели нашего исследования соответствовало 67 публикаций. *Критерии включения:*публикации уровня доказательности А, В: мета-анализы,систематические обзоры, когортные и поперечные исследования. *Критерии исключения:* краткие отчеты, газетные статьи и личные сообщения.

Результаты и выводы. Сравниваются обзорная рентгенография грудной клетки и компьютерная томография легких при скрининге рака легких. Описываются преимущества и недостатки методов визуальной диагностики рака легких. Обосновывается экономическая эффективность скрининга рака легких при компьютерной томографии и обзорной рентгенографии легких. Сравнение различных аспектов обзорной рентгенографии грудной клетки и компьютерной томографии легких при скрининге рака легких, основанное на самых передовых и новых исследованиях.

Ключевые слова: *скрининг рака легких, компьютерная томография, компьютерная томография рака легких, рентгенография рака легких*

Abstract

THE IMPORTANCE OF VISUAL SCREENING FOR LUNG CANCER

Talina V. Kuznetsova[1], https://orcid.org/0009-0009-0454-6186
Albina A. Sabirova[1], https://orcid.org/0009-0005-8648-0029
Diana B. Salzhanova[1], https://orcid.org/0009-0006-5515-4463
Bakhyt S. Duisenbayeva[2], https://orcid.org/0009-0003-3380-0100
Almira M. Manatova[3], https://orcid.org/0009-0007-6460-5606
Ainash S. Orazalina[4], https://orcid.org/0000-0003-4594-0138
Olga T. Van[4], https://orcid.org/0000-0003-3065-2061
Marat K. Syzdykbayev[4*], https://orcid.org/0000-0002-0561-4111

[1] "Center for Nuclear Medicine and Oncology» of the Health Department of the Abay Region, Semey, Republic of Kazakhstan;
[2] Corporate Foundation «University Medical School», Astana, Republic of Kazakhstan;
[3] LLP «National Research Oncology Center», Astana, Republic of Kazakhstan;
[4] NJSC «Semey Medical University», Semey, Republic of Kazakhstan.

Relevance. Lung cancer is the leading cause of death among all cancers. An estimated 29% of the world's population over the age of 15 currently smoke tobacco. The presence of a high-risk population among tobacco smokers, the relatively asymptomatic nature of the disease at an early stage, and a relatively good prognosis with early detection make lung cancer screening attractive. This systematic review discusses recent advances in the use of imaging technologies in lung cancer screening, the rationale for screening, the results of ongoing research, and the current knowledge gaps in lung cancer screening.

Aim. To review well-established imaging techniques, computed tomography and chest radiography, in lung cancer screening.

Search strategy. The study examined full-text publications of foreign studies devoted to the methods of visual diagnostics, computed tomography and survey radiography of the lungs. The following search engines were used in the process of searching for literature: Pubmed, Web of science, Google Scholar by keywords. Publications with a depth of 20 years were studied and analyzed, but some studies of authoritative authors of earlier years were included, which were of great value and without which it would be difficult to present the achievements in this area, the articles were mainly foreign and in English. More than 132 publications were identified on this topic. Of these, 67 publications met the objectives of our study. *Inclusion criteria:* Publications of evidence level A, B: meta-analyses, systematic reviews, cohort and cross-sectional studies. *Exclusion criteria:* brief reports, newspaper articles and personal communications.

Results and conclusions. Comparison of plain chest radiography and computed tomography of the lungs in lung cancer screening. Advantages and disadvantages of imaging methods for lung cancer diagnosis are described. Cost-effectiveness of lung cancer screening using computed tomography and plain chest radiography is substantiated. Comparison of various aspects of chest radiography and computed tomography of the lungs in lung cancer screening based on the most advanced and emerging research.

Keywords: *lung cancer screening, computed tomography, lung cancer computed tomography, lung cancer radiography.*

Түйіндеме

ӨКПЕНІҢ ҚАТЕРЛІ ІСІГІН ВИЗУАЛДЫ СКРИНИНГТІҢ МАҢЫЗДЫҒЫ

Талина В. Кузнецова[1], https://orcid.org/0009-0009-0454-6186
Альбина А. Сабирова[1], https://orcid.org/0009-0005-8648-0029
Диана Б. Сальжанова[1], https://orcid.org/0009-0006-5515-4463
Бахыт С. Дуйсенбаева[2], https://orcid.org/0009-0003-3380-0100
Альмира М. Манатова[3], https://orcid.org/0009-0007-6460-5606
Айнаш С. Оразалина[4], https://orcid.org/0000-0003-4594-0138
Ольга Т. Ван[4], https://orcid.org/0000-0003-3065-2061
Марат К. Сыздыкбаев[4*], https://orcid.org/0000-0002-0561-4111

[1] Абай ауданы денсаулық сақтау басқармасының «Ядролық медицина және онкология орталығы» РЭК жанындағы КМК, Семей қ., Қазақстан Республикасы;
[2] «Университет медицина мектебі» корпоративтік қоры, Астана қ., Қазақстан Республикасы;
[3] Ұлттық ғылыми онкология орталығы» ЖШС, Астана қ., Қазақстан Республикасы;
[4] «Семей медицина университеті» КЕАҚ, Семей қ., Қазақстан Республикасы.

Сәйкестік. Өкпенің қатерлі ісігі барлыққатерлі ісіктердің арасында өлімнің басты себебі болып табылады. Қазіргі уақытта 15 жастан асқан әлем халқының шамамен 29% темекі шегеді. Темекі шегетіндердің жоғары қауіпті популяциясының болуы, аурудың ерте сатысында салыстырмалы түрде асимптоматикалық сипаты және ерте анықталған кезде салыстырмалы жақсы болжам өкпенің қатерлі ісігін скринингті тартымды етеді. Бұл жүйелі шолуда өкпенің қатерлі ісігінің скринингінде бейнелеу технологиясын қолданудағы соңғы жетістіктер, скринингтің негіздемесі, ағымдағы зерттеулердің нәтижелері және өкпенің қатерлі ісігінің скринингіндегі ағымдағы білімнің кемшіліктері талқыланады.

Мақсаты. Өкпенің қатерлі ісігін скринингте жақсы қалыптасқан бейнелеу әдістерін, компьютерлік томографияны және кеуде рентгенографиясын шолу.

Іздеу стратегиясы. Зерттеу барысында визуалды диагностика әдістеріне, компьютерлік томографияға және өкпенің жалпы рентгенографиясына арналған шетелдік зерттеулердің толық мәтінді басылымдары зерттелді. Әдебиеттерді іздеу процесінде келесі іздеу жүйелері пайдаланылды: Pubmed, Web of Science, Google Scholar кілт сөздер бойынша. 20 жылдық кезеңді қамтитын жарияланымдар зерттеліп, талданды, бірақ бұрынғы жылдардағы беделді авторлардың кейбір зерттеулері енгізілді, олар үлкен құндылыққа ие болды және оларсыз бұл саладағы жетістіктерді көрсету қиынға соғады ағылшынша. Осы тақырып бойынша 132-ден астам жарияланымдар анықталды. Оның ішінде 67 жарияланым зерттеу мақсатына сай болды. Қосылу критерийлері: A, B деңгейіндегі

дәлелдемелердің жарияланымдары: мета-талдаулар, жүйелі шолулар, когорттық және көлденең зерттеулер. Алып тастау критерийлері: қысқаша есептер, газет мақалалары және жеке хабарламалар.

Нәтижелер мен қорытындылар. Өкпеіңқатерлі ісігін скринингте қарапайым кеуде рентгенографиясы мен өкпенің компьютерлік томографиясы салыстырылады. Өкпеіңқатерлі ісігін визуалды диагностикалау әдістерінің артықшылықтары мен кемшіліктері сипатталған. Өкпенің компьютерлік томографиясы мен қарапайым рентгенографиясын қолдану арқылы өкпе ісігін скринингтің экономикалық тиімділігі дәлелденді. Ең озық және дамып келе жатқан зерттеулер негізінде өкпеіңқатерлі ісігінің скринингіндегі кеуде қуысының рентгенографиясы мен өкпенің компьютерлік томографиясыныңәртүрлі аспектілерін салыстыру.

Түйінді сөздер: *өкпенің қатерлі ісігі скринингі, компьютерлік томография,* өкпенің қатерлі ісігі *компьютерлік томографиясы, өкпе рагы рентгенографиясы.*

Для цитирования / For citation / Дәйексөзүшін:

Кузнецова Т.В., Сабирова А.А., Сальжанова Д.Б., Дуйсенбаева Б., Манатова А.М., Оразалина А.С., Ван О.Т., Сыздыкбаев М.К. Значимость визуального скрининга рака легких // Наука и Здравоохранение. 2024. Т.26 (6). С. 152-166. *doi 10.34689/SH.2024.26.6.018*

Kuznetsova T.V., Sabirova A.A., Salzhanova D.B., Duisenbayeva B.S., Manatova A.M., Orazalina A.S., Van O.T., Syzdykbayev M.K. The importance of visual screening for lung cancer // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2024. Vol.26 (6), pp. 152-163. *doi 10.34689/SH.2024.26.6.018*

Кузнецова Т.В., Сабирова А.А., Сальжанова Д.Б., Дуйсенбаева Б., Манатова А.М., Оразалина А.С., Ван О.Т., Сыздыкбаев М.К. Сүт бездерін қалпына келтіру әдістерінің салыстырмалы сипаттамасы // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2024. Т.26 (6). Б.152-163. *doi 10.34689/SH.2024.26.6.018*

Актуальность

Рак легких является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований: по оценкам, было зарегистрировано 222 500 новых случаев, из которых примерно 20% приходится на некурящих [12]. Рак легких имеет плохой прогноз: общая пятилетняя выживаемость составляет от 8 до 16% в Европе и США и от 6% до 32% в Китае [54, 56, 57].

В настоящее время у 25-30% пациентов наблюдается локализованное потенциально излечимое заболевание. Пятилетняя выживаемость пациентов с немелкоклеточным раком легкого IA стадии составляет 73%, тогда как метастатическое заболевание имеет мрачный прогноз (13% 5-летняя выживаемость) [22, 60].

Ранние скрининговые исследования с использованием обзорной рентгенографии грудной клетки (РГК) имели методологические недостатки [37], общепринято, что скрининг с использованием обзорной рентгенографии грудной клетки не дает преимущества в отношении смертности, вывод, подтвержденный исследованием по скринингу рака простаты, легких, колоректального кишечника и яичников [44]. Напротив, компьютерная томография (КТ) является гораздо более чувствительным методом визуализации, потенциальная полезность которого изучалась в скрининге рака легких в течение последних 25 лет, что национальное исследование по скринингу легких [1] показало скрининг КТ с низкими дозами снижает смертность от рака легких на 20% по сравнению с скринингом РГК. Это была первая демонстрация в рандомизированном клиническом исследовании снижения смертности благодаря скринингу. В ответ на эти выводы несколько экспертных организаций в США выпустили рекомендации по скринингу групп населения высокого риска, а рабочая группа по профилактическим услугам США присвоила этому проекту рекомендации уровня B [2, 30, 43, 66].

Популяционный скрининг может помочь избежать серьезных последствий заболеваний благодаря раннему выявлению и раннему лечению, тем самым улучшая показатели здоровья и потенциально снижая затраты на здравоохранение в долгосрочной перспективе [1]. Однако крупномасштабный скрининг требует крупных первоначальных инвестиций. Учитывая, что бюджеты здравоохранения ограничены, необходима оценка долгосрочного воздействия на результаты и затраты на здоровье, чтобы помочь в принятии решений государственной политики по внедрению скрининга [17].

Цель. Анализ хорошо зарекомендовавших методов визуальной диагностики, компьютерной томографии и обзорной рентгенографии легких при скрининге рака легких.

Стратегия поиска. В исследовании изучены полнотекстовые публикации зарубежных исследований, которые посвящены методам визуальной диагностики, компьютерной томографии и обзорной рентгенографии легких. В процессе поиска литературы использованы следующие поисковые системы: Pubmed, Web of science, Google Scholar по ключевым словам. Изучались и анализировались публикации глубиной 20 лет, но были включены некоторые исследования авторитетных авторов более ранних годов, имевших большую ценность и без которых трудно было бы изложить достижения в этой области, статьи в основном были зарубежные и на английском языке. По данной теме выявлено более 132 публикаций. Из них цели нашего исследования соответствовало 67 публикаций. *Критерии включения:* публикации уровня доказательности A, B: мета-анализы, систематические обзоры, когортные и поперечные исследования. *Критерии исключения:* краткие отчеты, газетные статьи и личные сообщения.

Результаты поиска и их обсуждение

Низкодозная компьютерная томография является многообещающей технологией для использования в программах популяционного скрининга, поскольку она неинвазивна, имеет низкую дозу облучения и относительно недорога по сравнению с другими методами визуализации [32]. В частности, низкодозная компьютерная томография грудной клетки при раке легких обладает высокой чувствительностью, тщательно исследуется и рекомендуется для популяционного скрининга Целевой группой профилактических служб США (USPSTF) [53, 55]. Оба пришли к выводу, что не существует единого мнения относительно того, является ли низкодозная компьютерная томография при скрининге рака легких экономически эффективной, и что представленные выводы о экономической эффективности во многом зависят от оцениваемой стратегии скрининга (например, какая популяция была целевой), а также методологических решений (например, была ли включена гипердиагностика в анализе).

Компьютерная томография (КТ) играет ключевую роль в лечении рака легких, включая неинвазивную *invivo* первоначальную диагностику, определение стадии и оценку ответа на лечение. С 1990-х годов КТ грудной клетки используется в качестве метода скрининга для выявления рака легких, при этом уровень использования КТ для выявления рака легких увеличивается на 10 процентов ежегодно [12]. За последние несколько десятилетий в программах скрининга рака легких использовались различные протоколы визуализации и частота интервальных КТ грудной клетки. Изменения в этих протоколах были частично обусловлены интеграцией новых технологий, начиная с разработки нового оборудования и программного обеспечения для КТ, которые позволяли получать более точные изображения при одновременном снижении лучевой нагрузки на пациента [11].

В 2017 году, исследователи *Chung M. et al.* [12] опубликовали превосходную обзорную статью, с передовыми методами скрининга рака легких и управления результатами, обнаруженными при скрининговых КТ грудной клетки. Статья разделяет сильные стороны большинства хороших обзорных статей. Авторами рассмотрены: протокол скрининга рака легких Международной программы действий по раннему раку легких (I-ELCAP), освещены ключевые особенности рекомендаций по визуализации, их влияние на Целевую группу по профилактическим услугам США (USPSTF) и Центры «Medicare» и «Medic aid Services» (CMS), а также предоставляет всесторонний обзор управления результатами, полученными с помощью КТ. Описаны преимущества скрининга Национального исследования легких по скринингу низкодозной компьютерной томографией у бессимптомных лиц из группы риска (возрастной диапазон 55–80 лет). Еще одним преимуществом данного материала является то, что они подчеркивают пользу продолжения наблюдения за пациентами, исключенными из Центра «Medicare» и «Medic aid Services»; особенно тех, кто бросил курить, и/или пациентов, страдающих заболеваниями, которые «значительно сокращают продолжительность жизни» [12].

Кроме того, в статье подчеркиваются ограничения низкодозной компьютерной томографии, которые объединяют продолжительность и интенсивность курения в качестве одного фактора риска вместо использования каждого из двух в качестве отдельных факторов риска; что позволит обеспечить более оптимальную стратификацию рисков. Кроме того, критерии целевой группы по профилактическим услугам США (USPSTF) не включают другие ключевые факторы риска, такие как воздействие асбеста, который, как известно, значительно увеличивает риск рака легких. Эти же авторы выделяют некоторые из более инклюзивных моделей стратификации риска, такие как модель Баха, которая оценивает абсолютный риск развития рака легких в течение 10 лет. *Chung M. Et al.* (2017) также обсуждают более инклюзивный подход к оптимизации стратификации риска, использованный в исследовании по скринингу рака простаты, легких, колоректального рака и рака яичников, который включает несколько факторов, включая пол, расу, этническую принадлежность, эмфизему/хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ) и т. д. В отличие от низкодозной компьютерной томографии, последние две модели включают более сложные модели, в которых используются переменные, помимо возраста и количества лет курения. Ретроспективный анализ и исследования эмпирического моделирования показывают, что использование инклюзивных моделей риска превосходит более простую модель низкодозной компьютерной томографии, причем результаты показывают меньшее «количество, необходимое для скрининга» для предотвращения смертей, связанных с раком легких. Однако эти авторы не обращаются повторно к этим вопросам в последних разделах своей статьи, где, возможно, следует сделать примечание о потенциальном воздействии ограниченной стратификации риска на основании рекомендаций I-ELCAP; то, что было учтено рекомендациями других медицинских организаций [12].

Рентгеновский снимок

В исследовании, проведенном в Нью-Йорке, группа из 10 040 пациентов была рандомизирована для проведения только ежегодной рентгенографии и дополнительного 4-месячного цитологического исследования мокроты. Это исследование показало схожие результаты в обеих группах: 288 случаев рака легких были равномерно распределены между двумя группами [41]. Из этого исследования был сделан вывод, что 4-месячный скрининг рака легких с использованием рентгенографии грудной клетки и цитологии мокроты, хотя и способен обнаружить до 20% случаев рака легких, не смог улучшить преимущество в смертности по сравнению с пациентами, которым предлагалось ежегодное тестирование [19].

На основании этих крупномасштабных исследований, а также Национального исследования по скринингу легких низкодозной компьютерной томографии делается вывод, что применение рутинной ежегодной рентгенографии грудной клетки для

скрининга пациентов с высоким риском рака легких, хотя и выявляет значительное количество случаев рака легких, не приносит пользы с точки зрения снижения смертности [62].

Сравнение КТ и рентгенодиагностики

Ряд особенностей делает рак легких привлекательным вариантом для раннего выявления, в том числе наличие группы высокого риска, относительно бессимптомный характер заболевания на ранней стадии и относительно лучший прогноз при раннем обнаружении. Методы выявления рака легких включают рентгенографию грудной клетки, цитологическое исследование мокроты и компьютерную томографию. Скрининг с помощью рентгенографии и цитологии мокроты изучался в многочисленных обсервационных исследованиях и рандомизированных клинических исследованиях (РКИ); результаты не показали какого-либо снижения смертности от конкретного заболевания, а превышение заболеваемости раком легких в группе вмешательства было связано с гипердиагностикой [7, 37]. Наблюдение того, что КТ выявляет небольшие бессимптомные опухоли, привело к повышенному интересу к использованию КТ в скрининге [28, 39, 61]. В 1990-х годах были опубликованы многочисленные обсервационные исследования, в которых использовалась одна группа скрининга, включая ELCAP и I-ELCAP, при этом КТ выявляла в восемь раз больше раковых заболеваний, чем рентгенологическая рентгенография [24, 25]. Это побудило некоторых рекомендовать немедленное проведение скрининга рака легких, а других - дождаться результатов РКИ.

Одногрупповые проспективные когортные исследования оценивают скрининг с точки зрения выявления рака, интервальных случаев рака, характеристик опухоли и показателей выживаемости, тогда как целью РКИ является сравнение группы лиц, которым был предложен режим скрининга, с сопоставимой группой, не проходившей скрининг или прошедшей тот или иной скрининг, чтобы продемонстрировать снижение смертности, которого можно было бы достичь за счет ранней диагностики рака легких. На РКИ не влияют систематическая ошибка длины и гипердиагностика; их результаты могут показать реальную пользу скрининга в снижении смертности путем сравнения частоты заболевания и смертности в активной и контрольной группах.

В мире завершено девять РКИ по скринингу рака легких. Исследование скрининга легких было первым РКИ, начатым в 2000 году [21]; окончательный анализ смертности от рака легких прогнозируется для Национального исследования по скринингу легких в 2011 году [13, 33], в 2012 году и для исследования NELSON [63] в 2016 году.

Преимущество скрининга включает в себя выявление ранних стадий рака легких с возможностью хирургического лечения. Только 16% случаев рака легких, обнаруженных во время обычного лечения, относятся к стадии I, поскольку людей диагностируют и начинают лечить, когда у них развиваются симптомы рака легких, что часто связано с более поздними стадиями. Для сравнения, уровень выявления рака легких I стадии при скрининге низкодозной компьютерной томографии составляет 70%. В исследованиях обнаружено значительно большее количество рака легких I стадии, большее количество НМРЛ и более высокий общий рак легких в группе с низкодозной компьютерной томографии по сравнению с контрольной группой. В исследовании *Gopal M. et al.* (2010) обнаружено, что у людей в группе с низкодозной компьютерной томографией, вероятность обнаружения рака легких I стадии была в 3,9 раза выше, чем у контрольной группы [23].

В исследованиях низкодозной компьютерной томографии в сравнении с рентгенографией и с компьютерной томографией для скрининга пациентов с высоким риском развития рака легких, преимущества, вред и затраты на скрининг будут зависеть от того, каким образом будет реализован низкодозный КТ-скрининг, в частности, в отношении критериев соответствия, частоты скрининга, порога интерпретации, диагностического наблюдения и лечения [1]. Мужчины и женщины были отобраны в возрастной группе 55-74 года со стажем курения сигарет не менее 30 пачек лет или имели такой же уровень воздействия, но бросили курить в течение 15 лет. Субъекты были рандомизированы для трех ежегодных скрининговых исследований задне-передней рентгенографии (26732) или низкодозной КТ (26722). При использовании КТ было получено почти в 4 раза больше положительных результатов скрининговых тестов (24,2% *против* 6,9%), при этом уровень ложноположительных результатов немного ниже в группе с рентгенографией грудной клетки (94,5% *против* 96,4%). Частота подтвержденного рака легких была выше в группе КТ по сравнению с группой с рентгенографией грудной клетки(относительный риск 1,13; 95% ДИ:1,03–1,23). Что еще более важно, смертность от рака легких снизилась с 309 смертей на 100 000 человеко-лет в группе рентгенографии до 247 смертей от рака легких на 100 000 человеко-лет в группе низкодозной КТ, то есть снижение на 20%. Кроме того, группа КТ получила пользу от других диагнозов, которые положительно повлияли на уровень смертности: в группе КТ умерло на 6,7% меньше пациентов [1].

В Европе было начато несколько исследований по оценке потенциальной роли низкодозной КТ грудной клетки для скрининга рака легких. Три исследования не продемонстрировали преимущества скрининга рака легких с помощью КТ с точки зрения смертности, но они были недостаточно убедительными, чтобы сделать такой вывод [3, 4, 9, 29, 33, 50, 52, 64].

Исследование Nederlands-Leuvens Longkanker Screening Onderzoek (NELSON) — это голландско-бельгийский проект, в котором приняли участие 20 000 субъектов из группы высокого риска и рандомизировали половину из них для низкодозной КТ, а другую половину - для скрининга рентгенографией грудной клетки [64]. Это крупнейшее европейское исследование, и оно имеет достаточную силу, чтобы сделать вывод о том, имеет ли низкодозный скрининг КТ преимущество перед скринингом рентгенографии грудной клетки [64].

В другом исследовании, проведенном в Канаде, сообщалось о результатах первого этапа скрининга, сосредоточенного на включении цитологии с использованием аутофлуоресцентной бронхоскопии, а

также подходов к моделированию для оптимизации прогностической ценности узлов в легких [40].

Потенциальным риском, связанным со скринингом, являются ложноположительные результаты, которые могут привести к дальнейшим расследованиям и дополнительным затратам. Рандомизированное контролируемое исследование низкодозной КТ по сравнению с рентгенографией грудной клетки (*n*= 3318 в обеих группах), поскольку часть низкодозной КТ продемонстрировала частоту ложноположительных результатов 21% и 9% для однократного низкодозного скрининга КТ и рентгенографии грудной клетки соответственно [15]. В общей сложности 7% участников с ложноположительным результатом низкодозного КТ-исследования и 4% с ложноположительным результатом рентгенографии грудной клетки впоследствии подверглись инвазивной процедуре [15].

Другим потенциальным риском, связанным со скринингом рака легких, является потенциально повышенный риск развития рака на протяжении всей жизни в результате ионизирующего излучения. Сообщается, что предполагаемый риск развития рака в результате воздействия ионизирующего излучения КТ выше, если скрининг начинается в более раннем возрасте или на ежегодной основе, а также у женщин. В исследовании *Brenner D.J. и соавт.* сообщалось о повышении риска рака легких на 5,5%, связанном с ежегодным радиационным облучением, связанным с КТ, и был сделан вывод, что, возможно, потребуется снижение смертности значительно более чем на 5%, чтобы перевесить потенциальные радиационные риски [10].

Chung M. и соавт. [12] подробно обсуждают процесс получения и интерпретации паренхимы легких и/или эндобронхиальных узелков, выявленных при низкодозной КТ грудной клетки.

Узелок определяется как образование нелинейного помутнения, размером менее 30 мм, имеющее сферическую форму, окруженное паренхимой легкого.

Образование легкого определяется как узел размером более 30 мм.

Узелок «классифицируется» *как не кальцинированный узел* (НУ), если он не соответствует критериям доброкачественного узла. Ключевые компоненты НУ, обнаруженные при скрининговой КТ органов грудной клетки, включают: идентификацию и характеристику новых НУ; оценка известных НУ и характеристика изменения интервалов. Факторы, используемые для характеристики некальцинированного узла, включают размер узла, его расположение, внешний вид (нерегулярный, частично твердый, твердый), края узла (неровные, гладкие), а также наличие/отсутствие кальцификации внутри узла.

Chung M. et al. предоставляют ключевой элемент некальцинированного узла, который помогает классифицировать узелки на твердые, частично твердые и нетвердые, поскольку это одна из наиболее важных определяющих характеристик, когда дело доходит до определения того, является ли НУ неопластическим. Данные исследования I-ELCAP за последние два десятилетия не выявили признаков неоплазии в нетвердых НУ размером более 15 мм или частично твердых НУ размером более 31 мм. Это может привести к рассмотрению возможности прекращения исследования таких некальцинированных узлов при последующей КТ грудной клетки [67].

Эти же авторы рассматривают критерии «положительной» скрининговой КТ грудной клетки и рекомендации по дальнейшему наблюдению [12]. Например, если внешний вид НУ на КТ позволяет предположить рак легких, рекомендуется гистологическая оценка образца биопсии узелков или дополнительная оценка метаболической активности узелков с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ).

Для метаболически активных (ПЭТ-положительных) узлов следующим этапом лечения является биопсия и гистологическая оценка узла. Метаболически инертные или сомнительные узлы на ПЭТ-КТ должны быть проверены с помощью низкодозной КТ грудной клетки через 1–3 месяца. При наличии эндобронхиальных узлов (например, солидных эндобронхиальных узлов размером ≥6 мм, которые не изменились или увеличились в размерах при контрольной КТ), рекомендуется последующая оценка с помощью бронхоскопии. Узелки в легких при биопсии не выявили наличия неоплазии легких, рекомендуется проведение повторной низкодозной КТ через 12 месяцев. Характеристики НУ на последующей КТ органов грудной клетки включают: новый эндобронхиальный твердый узел; интервал роста ранее существовавшего узла или нового твердого НУ от 3 до 6 мм; новый узловой компонент частично-солидного узла составляет от 3 до 6 мм. Рекомендации для этих узлов варьируются от последующей ПЭТ-КТ (особенно если узел ≥10 мм) или биопсии. Неположительные скрининговые мероприятия считаются «полуположительными» или отрицательными. Они рекомендуются для постоянного ежегодного повторения КТ. В случаях, когда инфекционный и/или воспалительный процесс является предметом дифференциального диагноза, например, у пациентов с множественными узлами, рекомендуется провести контрольную низкодозную КТ через 1 месяц для оценки изменения интервала.

Одним из ключевых ограничений этой обзорной статьи является отсутствие сравнения и контраста с рекомендациями других организаций, таких как Национальная комплексная онкологическая сеть (НКОС) [18] и Американский колледж радиологии (АКР) [31].

Chung M. и соавт. ранее в своем обзоре отметили ограничения исследований I-ELCAP и низкодозной КТ. Возможно, немного более подробный обзор рекомендаций НКОС и АКР были бы полезны читателям, тем более что некоторые из этих ограничений устранены в рекомендациях НКОС и АКР [18, 31].

Решение *Chung M. и соавт.* сосредоточиться на I-ELCAP частично основано на мощностях большой базы данных I-ELCAP. Авторы не вникают в рекомендации НКОС и не комментируют полезность системы LUNG-RADsАКР. В рамках НКОС включены ключевые элементы I-ELCAP, рекомендации НКОС, а также использована схему классификации НУ, предложенная АКР (LUNG-RADS) [12].

Интересно, что примерно во время публикации обзора *Chung M. и соавторов* Рекомендации Общества Флейшнера (РОФ) по лечению солидных узлов были пересмотрены. Таким образом, рекомендации, предложенные РОФ, были бы другими, если бы использовался другой порог риска рака НУ [34].

РОФ были первоначально опубликованы в 2005 году междисциплинарной командой торакальных рентгенологов, патологов, хирургов, пульмонологов и других специалистов в области диагностики и лечения рака легких. Эти новые рекомендации основаны на фактических данных, накопленных с момента принятия первоначальных рекомендаций 2005 года, а также на опыте лидеров Общества Флейшнера. Изменения в РОФ направлены на решение одной из ключевых задач текущей низкодозной КТ для скрининга рака легких — лечения небольших легочных узлов размером около сантиметра. Новые рекомендации РОФ увеличивают пороговый размер для рассмотрения некальцинированного узла и предписывают новые интервалы наблюдения низкодозной КТ (некоторые из которых теперь представлены в виде диапазона, а не прежних абсолютных интервалов наблюдения). Кроме того, новые РОФ объединяют рекомендации, связанные с твердыми и частично твердыми НУ. Новые рекомендации РОФ более конкретны и упрощены по сравнению с первоначальными рекомендациями РОФ. Важным фактом является то, что пересмотр РОФ минимального порогового размера для рекомендаций по дальнейшему наблюдению основан на расчетном риске рака НУ ≥1%.

Новые РОФ[34] определяют одиночные и множественные солидные НУ низкого риска как те, размер которых <6 мм, для которых не требуется никаких рутинных процедур. Рекомендуется динамическое наблюдение, за исключением случаев, когда пациент относится к категории «высокого риска», и в этом случае дополнительная контрольная низкодозная КТ может быть выполнена через 12 месяцев.

В случае одиночного полутвердого (частично твердого, матового стекла) низкого риска НУ<6 мм последующее КТ не рекомендуется.

При множественных субсолидных НУ рекомендуется повторное КТ через 3–6 месяцев, а если они стабильны, то рекомендуется повторное КТ с интервалом в 2 и 4 года.

При одиночных или множественных узлах размером 6–8 мм рекомендуется выполнить КТ через 3 месяца или, в качестве альтернативы, можно выполнить ПЭТ-КТ.

При множественных узлах размером ≥8 мм у пациентов с низким и высоким риском рекомендуется контрольная КТ через 3–6 месяцев с последующей низкодозной КТ через 18–24 месяца.

В то же время при субсолидных узлах размером ≥6 мм рекомендуется наблюдение в течение 6 месяцев для узлов типа «матового стекла» (с последовательным наблюдением каждые 2–5 лет) и наблюдение в течение 3–6 месяцев (с последующим наблюдением с интервалом в 1 год), до 5 лет) рекомендуется для частично твердых узлов.

При множественных субсолидных узлах размером ≥6 мм рекомендуется повторная КТ через 3–6 месяцев, а последующее лечение рекомендуется на основании эволюции «наиболее подозрительных узлов».

РОФ включает классификацию LUNG-RAD в характеристику НУ, как это предложено в руководствах ACR, что еще раз подтверждает полезность системы LUNG-RAD. РОФ использовала множество факторов риска, включая: расположение узлов, размер, внешний вид, скорость роста, состояние паренхимы легких (эмфизема, фиброз) и т.д. [34].

*Parker V. и соавт. (*2021) исследовали КТ - и рентгенологическую визуализацию легких при оценке гестационной трофобластической неоплазией, это исследование не поддерживает использование КТ грудной клетки. Рентгенологическая рентгенография должна оставаться рекомендуемым методом выбора для визуализации легочных метастазов в рамках оценки гестационной трофобластической неоплазии. Более высокая доза радиации; повышенная стоимость; отсутствие влияния на исход или прогностические меры делает ненужным рутинное использование КТ грудной клетки при обследовании пациентов с гестационной трофобластической неоплазией. Кроме того, это исследование поднимает вопросы относительно того, следует ли проводить КТ грудной клетки даже в случае неопределенного рентгенологического исследования, учитывая отсутствие доказательств того, что легочные метастазы, присутствующие только на КТ, или вообще выполнение КТ, влияют на любой из ключевых показателей [46].

При сравнении смертности обнаружено незначительное снижение в пользу низкодозной КТ (ОР, 0,99; 95% ДИ, от 0,94 до 1,05; I^2 = 27%, восемь исследований, 87 876 участников). Результаты были схожими в обеих группах (ОР, 0,98; 95% ДИ, от 0,90 до 1,07; I^2 = 27%, шесть исследований, 31 106 участников) и РГК (ОР, 1,04; 95% ДИ, от 0,87 до 1,26; I^2 = 63%, два исследования, 56 770 участников) подгруппы [5, 16, 45, 48, 50, 51].

Ожидаемый абсолютный эффект показывает, что при скрининге смерти от всех причин наступит на двоих меньше на 1000 участников (95% ДИ, на 10 меньше до 7 больше) и на восемь больше на 1000 участников (95 % ДИ, на 25 меньше, на 50 больше) по сравнению с РГК[48].

Диагностика опухолей на ранних стадиях.

Обнаружилось значительное увеличение в пользу низкодозной КТ (ОР, 2,42; 95% ДИ, от 1,71 до 3,44; I^2 = 81%, девять исследований, 88 497 участников.

Большее увеличение было показано для низкодозной КТ по сравнению с РГК (RR, 2,73; 95% ДИ, от 1,91 до 3,90; I^2 = 63%, шесть исследований, 31 106 участников), а не низкодозной КТ по сравнению с РГК (ОР, 1,52; 95% ДИ, от 1,04 до 2,23; I^2 = 24%, три исследования, 57 391 участник.

Ожидаемый абсолютный эффект показал, что у 16 участников на 1000 (95% ДИ, от 9 до 27 больше) будет диагностирована опухоль на ранней стадии по сравнению с отсутствием скрининга и у 11 участников на 1000 участников (95% CI, на 1 больше до 26 больше)

по сравнению с участвовавшими в рентгенографии грудной клетки[9, 14, 20, 27, 42, 47-49, 58, 59].

Диагностика опухолей поздних стадий.

В целом мы обнаружили значительное снижение в пользу низкодозной КТ (ОР, 0,75; 95% ДИ, от 0,68 до 0,83; I^2 = 0%, девять исследований, 88 641 участник [9, 14, 20, 27, 42, 47-49, 58, 59].

Большее снижение было показано для низкодозной КТ по сравнению с отсутствием скрининга (RR, 0,67; 95% ДИ, от 0,56 до 0,80; I^2 = 0%, шесть исследований, 31 106 участников), тогда как для низкодозной КТ и РГК не наблюдалось существенных различий (ОР, 1,21; 95% ДИ, от 0,38 до 3,89; I^2 = 27%, три исследования, 57 535 участников [9, 14, 20, 27, 42, 47-49, 58, 59].

Ожидаемый абсолютный эффект показал, что у 6 участников из 1000 (95% ДИ, от 8 до 4 меньше) будет диагностирована опухоль поздней стадии по сравнению с NS и у четырех участников из 1000 (95% CI, на 13 меньше, на 60 больше) по сравнению с РГК [9, 14, 20, 27, 42, 47-49, 58, 59].

Степень резектабельности.

Мы обнаружили значительное увеличение при использовании низкодозной КТ по сравнению с отсутствием скрининга (RR, 2,57; 95% ДИ, от 1,76 до 3,74; I^2 = 38%, четыре исследования, 13 859 участников.

Ожидаемый абсолютный эффект показывает, что у 18 больше участников на 1000 (95% ДИ, от 9 больше до 31 больше) произойдет резекция по поводу рака легких по сравнению с отсутствием скрининга [9, 14, 20, 27, 42, 47-49, 58, 59].

Гипердиагностика.

Польза от выявления большего количества небольшой опухоли I стадии, которая не метастазировала в легкие может быть нивелирована вредом скрининга [7]. Вред скрининга включает гипердиагностику, выявление ложных результатов, положительные поражения и необходимость дальнейшего обследования, которое может включать последующее наблюдение, повторную визуализацию, биопсию или хирургическое вмешательство. У лиц в группе с низкодозной КТ вероятность обнаружения ложноположительного узла была в 3,1 раза выше по сравнению с контрольной группой. В нашем исследовании мы обнаружили частоту 4 из 1000 торакотомий при доброкачественных поражениях. Это означает, что на каждые 250 человек из группы высокого риска, прошедших скрининг на рак легких с помощью низкодозной КТ, будет выполняться одна ненужная торакотомия [23].

Обнаруживается значительное увеличение при использовании низкодозной КТ в общей популяции (30%; [95% ДИ, от 6 до 55]; I^2) = 80%, шесть исследований, 82 108 участников), а также в группе с низкодозной КТ против отсутствия скрининга (38%; [95% ДИ, от 14 до 63]; I^2 = 65%, пять исследований, 28 656 участников). При сравнении низкодозной КТ и РГК различий обнаружено не было (4%; [95% ДИ, от -10 до 18; одно исследование, 55 386 участников [9, 14, 20, 27, 42, 47-49, 58, 59].

Экономические аспекты скрининга рака легких

Программы скрининга связаны с дополнительными расходами, как на процедуру скрининга, так и на последующие вмешательства. Предыдущие исследования показали, что скрининг рака легких оказался экономически эффективным среди пожилых людей с высоким риском [26, 38]. Другие исследования поставили под сомнение потенциальную экономическую эффективность скрининга рака легких. Однако их результаты были основаны на более низкой оценке эффективности скрининга, чем то, что было продемонстрировано низкодозной КТ [35, 36].

Более недавний анализ экономической эффективности скрининга рака легких с помощью КТ с низкими дозами показал, что повторный ежегодный скрининг рака легких у взрослых из группы высокого риска в возрасте 50–64 лет был очень экономически эффективным [65]. Исследование также показало, что проведение мероприятий по прекращению курения в рамках программы скрининга повышает экономическую эффективность скрининга рака легких на 20–45 % [65].

В рамках оценки технологий здравоохранения был опубликован отчет, в котором говорилось, что скрининг рака легких не будет экономически эффективным [6].

В самом крупном исследованиинизкодозной КТ *Black W.C. и соавт.* также был проведен экономический анализ и анализ экономической эффективности [8]. Это исследование показало, что дополнительные расходы на здравоохранение при проведении низкодозного КТ-скрининга обойдутся в 1631 доллар на человека, при этом дополнительные затраты на каждый год жизни и затраты на год жизни с поправкой на качество составят 52 000 и 81 000 долларов США соответственно. Важно отметить, что существовал довольно широкий диапазон увеличения количества лет жизни в зависимости от возраста (оптимальный возрастной диапазон 60-69 лет), риска развития рака легких (группы с самым высоким риском получали наибольшую пользу) и пола (наименьшую пользу получали женщины). Это привело к тому, что затраты на год жизни с поправкой на качество жизни составили от 32 000 до 615 000 долларов США. Исследование не показало рентабельности скрининга с помощью рентгенографии грудной клетки [8].

Chung M. и соавт. [12] обращаются к проблеме времени и затрат, затрагивающих все программы скрининга. В них рассматриваются вопросы, связанные с частотой скрининга и влиянием затрат на здравоохранение, связанных с скринингом. Например, они обсуждают последствия снижения частоты скрининга с ежегодного до двухгодичного и то, как это может снизить первоначальную стоимость скрининга; но это приведет к увеличению частоты диагностики рака легких на более высоких стадиях среди скрининговой популяции. Это приведет к увеличению стоимости лечения из-за рака легких более высокой стадии. Поскольку целью любой программы скрининга является максимальное выявление излечимых форм рака легких на ранних стадиях, подход, проводимый раз в два года, ограничит эффективность программы скрининга [12].

Экономическая эффективность будет важным фактором, определяющим включение стратегий скрининга в национальные руководства[35].Совокупные неблагоприятные конечные точки дополнительных ложноположительных результатов, последующее

наблюдение за этими ложноположительными результатами, ненужные процедуры, стоимость и психологическое бремя указывают на возможное превосходство исходных результатов над последующими визуализационными исследованиями [35].

Низкодозная КТ, по-видимому, лучше, чем рентгенологическая рентгенография, при выявлении рака легких, как показано в других исследованиях. Скрининг рака легких с использованием низкодозной КТ привел к выявлению значительно большего количества случаев рака легких I стадии, большего количества небольших опухолей, которые не метастазировали в легкие (НМРЛ) и большего количества тотальных случаев рака легких. Скрининг с использованием низкодозной КТ также привел к выявлению большего количества ложноположительных узлов и увеличению числа ненужных торакотомий при доброкачественных поражениях. На каждые 1000 человек, прошедших скрининг с помощью низкодозной КТ на рак легких, будет обнаружено 9 небольших опухолей I стадии, которые не метастазировали в легкие и 235 ложноположительных узлов, а также будут выполнены четыре торакотомии при доброкачественных поражениях. Систематический обзор и метаанализ исходных данных шести РКИ не дают убедительных доказательств ни в пользу, ни против скрининга низкодозной КТ на рак легких [38].

Выводы. Несмотря на то, что все еще существует неопределенность в оценке гипердиагностики, потенциальная польза, связанная с низкодозной КТ, перевешивает вред, что в конечном итоге поддерживает систематическое внедрение скрининга рака легких во всем мире. В условиях ограниченности ресурсов здравоохранения и растущих технических возможностей для выявления множества различных заболеваний с помощью одной компьютерной томографии изучение потенциальных преимуществ стратегий скрининга нескольких заболеваний становится все более ценным. Это напрямую относится к низкодозной КТ, учитывая низкую стоимость, низкий уровень радиации, неинвазивность и широкий спектр применения. Однако анализ литературы показывает, что экономические доказательства эффективности скрининга множественных заболеваний с использованием КТ пока не существуют.

Дальнейшие исследования по скринингу множественных заболеваний с использованием низкодозной КТ должны быть сосредоточены на сборе дополнительных клинических данных, и только тогда будет осуществима оценка экономического воздействия скрининга множественных заболеваний на здоровье. Сравнение различных аспектов обзорной рентгенографии грудной клетки и компьютерной томографии легких при скрининге рака легких представлено в новом ракурсе, с включением новых данных и параметров.

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

Финансирование. *Это исследование не получило внешнего финансирования.*

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

Литература:

1. *Aberle D.R., Adams A.M., Berg C.D., Black W.C., Clapp J.D., Fagerstrom R.M., Gareen I.F., Gatsonis C., Marcus P.M., Sicks J.D.* Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. N Engl J Med. 2011. T. 365, № 5. C. 395-409.

2. *Bach P.B., Mirkin J.N., Oliver T.K., Azzoli C.G., Berry D.A., Brawley O.W., Byers T., Colditz G.A., Gould M.K., Jett J.R., Sabichi A.L., Smith-Bindman R., Wood D.E., Qaseem A., Detterbeck F.C.* Benefits and harms of CT screening for lung cancer: a systematic review. Jama. 2012. T. 307, № 22. C. 2418-29.

3. *Baldwin D.R., Duffy S.W., Wald N.J., Page R., Hansell D.M., Field J.K.* UK Lung Screen (UKLS) nodule management protocol: modelling of a single screen randomised controlled trial of low-dose CT screening for lung cancer. Thorax. 2011. T. 66, № 4. C. 308-13.

4. *Becker N., Motsch E., Gross M.L., Eigentopf A., Heussel C.P., Dienemann H., Schnabel P.A., Pilz L., Eichinger M., Optazaite D.E., Puderbach M., Tremper J., Delorme S.* Randomized study on early detection of lung cancer with MSCT in Germany: study design and results of the first screening round. J Cancer Res Clin Oncol. 2012. T. 138, № 9. C. 1475-86.

5. *Becker N., Motsch E., Trotter A., Heussel C.P., Dienemann H., Schnabel P.A., Kauczor H.U., Maldonado S.G., Miller A. B., Kaaks R., Delorme S.* Lung cancer mortality reduction by LDCT screening-Results from the randomized German LUSI trial. Int J Cancer. 2020. T. 146, № 6. C. 1503-1513.

6. *Black C., Bagust A., Boland A., Walker S., McLeod C., De Verteuil R., Ayres J., Bain L., Thomas S., Godden D., Waugh N.* The clinical effectiveness and cost-effectiveness of computed tomography screening for lung cancer: systematic reviews. Health Technol Assess. 2006. T. 10, № 3. C. 1-90.

7. *Black W.C.* Unexpected observations on tumor size and survival in stage IA non-small cell lung cancer. Chest. 2000. T. 117, № 6. C. 1532-4.

8. *Black W.C., Gareen I.F., Soneji S.S., Sicks J.D., Keeler E.B., Aberle D.R., Naeim A., Church T.R., Silvestri G.A., Gorelick J., Gatsonis C.* Cost-effectiveness of CT screening in the National Lung Screening Trial. N Engl J Med. 2014. T. 371, № 19. C. 1793-802.

9. *Blanchon T., Bréchot J.M., Grenier P.A., Ferretti G.R., Lemarié E., Milleron B., Chagué D., Laurent F., Martinet Y., Beigelman-Aubry C., et al.*Baseline results of the Depiscan study: a French randomized pilot trial of lung cancer screening comparing low dose CT scan (LDCT) and chest X-ray (CXR). Lung Cancer. 2007. T. 58, № 1. C. 50-8.

10. *Brenner D.J.* Radiation risks potentially associated with low-dose CT screening of adult smokers for lung cancer. Radiology. 2004. T. 231, № 2. C. 440-5.

11. *Chaudhry A., Gul M., Chaudhry A.* Utility of computed tomography lung cancer screening and the management of computed tomography screen-detected findings. J Thorac Dis. 2018. T. 10, № 3. C. 1352-1355.

12. *Chung M., Tam K., Wallace C., Yip R., Yankelevitz D.F., Henschke C. I., Investigators I.-E.* International Early Lung Cancer Action Program: update on lung cancer screening and the management of CT screen-detected finding. AME Medical Journal. 2017. T. 2, № 8. pp.984-971

13. *Clark K.W., Gierada D.S., Marquez G., Moore S.M., Maffitt D.R., Moulton J. D., Wolfsberger M.A., Koppel P., Phillips S.R., Prior F.W.* Collecting 48,000 CT exams for the lung screening study of the National Lung Screening Trial. Journal of digital imaging. 2009. T. 22. C. 667-680.

14. Statistical power analysis for the behavioral sciences. Cohen J.: Academic press, 2013. pp.98-105

15. *Croswell J.M., Baker S.G., Marcus P.M., Clapp J. D., Kramer B.S.* Cumulative incidence of false-positive test results in lung cancer screening: a randomized trial. Ann Intern Med. 2010. T. 152, № 8. C. 505-12, w176-80.

16. d*e Koning H.J., van der Aalst C.M., de Jong P.A., Scholten E.T., Nackaerts K., Heuvelmans M.A., Lammers J.J., Weenink C., Yousaf-Khan U., Horeweg N., van 't Westeinde S., et al.* Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. N Engl J Med. 2020. T. 382, № 6. C. 503-513.

17.*Drummond M.F., Sculpher M.J., Claxton K., Stoddart G.L., Torrance G.W.*Methods for the economic evaluation of health care programmes. Oxford university press, 2015.

18. *Ettinger D.S., Wood D.E., Akerley W., Bazhenova L.A., Borghaei H., Camidge D.R., Cheney R.T., Chirieac L.R., D'Amico T.A., et al.* NCCN Guidelines Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 4.2016. J Natl Compr Canc Netw. 2016. T. 14, № 3. C. 255-64.

19. *Fontana R.S., Sanderson D.R., Woolner L.B., Taylor W.F., Miller W.E., Muhm J.R.* Lung cancer screening: the Mayo program. J Occup Med. 1986. T. 28, № 8. C. 746-50.

20. *Gohagan J.K., Marcus P.M., Fagerstrom R.M., Pinsky P.F., Kramer B.S., Prorok P.C., Ascher S., Bailey W., Brewer B., Church T.* Final results of the Lung Screening Study, a randomized feasibility study of spiral CT versus chest X-ray screening for lung cancer. Lung cancer. 2005. T. 47, № 1. C. 9-15.

21. *Gohagan J.K., Brewer B., Church T., Kramer B.S., Marcus P.M. et al.* Preliminary results of a study of helical CT versus chest x-ray for lung cancer screening. Lung Cancer. 2003. T. 45, № 4. C. 25-32.

22. *Goldstraw P., Crowley J., Chansky K., Giroux D.J., Groome P.A., Rami-Porta R., Postmus P.E., Rusch V., Sobin L.* The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. J Thorac Oncol. 2007. T. 2, № 8. C. 706-14.

23. *Gopal M., Abdullah S.E., Grady J.J., Goodwin J.S.* Screening for lung cancer with low-dose computed tomography: a systematic review and meta-analysis of the baseline findings of randomized controlled trials. J Thorac Oncol. 2010. T. 5, № 8. C. 1233-9.

24. *Henschke C.I.* Early lung cancer action project: overall design and findings from baseline screening. Cancer. 2000. . 89, № S11. C. 2474-2482.

25. *Henschke C.I., McCauley D., Yankelevitz D.F., Naidich D.P., McGuinness G., Miettinen O.S., Libby D.M., Pasmantier M.W., Koizumi J., Altorki N.K.* Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. The Lancet. 1999.T. 354, № 9173. C. 99-105.

26. *Henschke C.I., McCauley D.I., Yankelevitz D.F., Naidich D.P., McGuinness G., Miettinen O.S., Libby D.M., Pasmantier M.W., Koizumi J., Altorki N.K., Smith J.P.* Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. Lancet. 1999. nT. 354, № 9173. C. 99-105.

27. *Higgins J.P., Li T., Deeks J.J.* Choosing effect measures and computing estimates of effect. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. 2019. C. 143-176.

28. I*inuma T., Tateno Y., Matsumoto T., Yamamoto S., Matsumoto M.* Preliminary specification of X-ray CT for lung cancer screening (LSCT) and its evaluation on risk-cost-effectiveness. Nihon Igaku Hoshasen Gakkai zasshi. Nippon Acta Radiologica. 1992. T. 52, № 2. C. 182-190.

29. *Infante M., Cavuto S., Lutman F. R., Brambilla G., Chiesa G., Ceresoli G., Passera E., Angeli E., Chiarenza M., Aranzulla G., Cariboni U., Errico V., Inzirillo F., Bottoni E., Voulaz E., Alloisio M., Destro A., Roncalli M., Santoro A., Ravasi G. A* randomized study of lung cancer screening with spiral computed tomography: three-year results from the DANTE trial. Am J Respir Crit Care Med. 2009. T. 180, № 5. C. 445-53.

30. *Jaklitsch M.T., Jacobson F.L., Austin J.H., Field J.K., Jett J.R., Keshavjee S., MacMahon H., Mulshine J.L., Munden R.F., Salgia R., Strauss G.M., Swanson S.J., Travis W.D., Sugarbaker D. J.* The American Association for Thoracic Surgery guidelines for lung cancer screening using low-dose computed tomography scans for lung cancer survivors and other high-risk groups. J Thorac Cardiovasc Surg. 2012. T. 144, № 1. C. 33-8.

31. *Kazerooni E.A., Armstrong M.R., Amorosa J. ., Hernandez D., Liebscher L.A., Nath H., McNitt-Gray M.F., Stern E.J., Wilcox P.* A. ACR CT accreditation program and the lung cancer screening program designation. J Am Coll Radiol. 2015. T. 12, № 1. C. 38-42.

32. *Krist A.H., Davidson K.W., Mangione C.M., Barry M.J., Cabana M., Caughey A. B., Davis E.M., Donahue K. E., Doubeni C. A., Kubik M.* Screening for lung cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. Jama. 2021. T. 325, № 10. C. 962-970.

33. *Lopes Pegna A., Picozzi G., Mascalchi M., Maria Carozzi F., Carrozzi L., Comin C., Spinelli C., Falaschi F., Grazzini M., Innocenti F., Ronchi C., Paci E.* Design, recruitment and baseline results of the ITALUNG trial for lung cancer screening with low-dose CT. Lung Cancer. 2009. T. 64, № 1. C. 34-40.

34. *MacMahon H., Naidich D.P., Goo J.M., Lee K.S., Leung A.N.C., Mayo J.R., Mehta A.C., Ohno Y., Powell C.A., Prokop M., Rubin G.D., Schaefer-Prokop C.M., Travis W.D., Van Schil P.E., Bankier A.A.* Guidelines for Management of Incidental Pulmonary Nodules Detected on CT Images: From the Fleischner Society 2017. Radiology. 2017. T. 284, № 1. C. 228-243.

35. *Mahadevia P.J., Fleisher L.A., Frick K.D., Eng J., Goodman S.N., Powe N.R.* Lung cancer screening with helical computed tomography in older adult smokers: a decision and cost-effectiveness analysis. Jama. 2003. T. 289, № 3. C. 313-22.

36. *Manser R., Dalton A., Carter R., Byrnes G., Elwood M., Campbell D.A.* Cost-effectiveness analysis of screening for lung cancer with low dose spiral CT (computed tomography) in the Australian setting. Lung Cancer. 2005. T. 48, № 2. C. 171-85.

37. *Manser R.L., Irving L.B., Stone C., Byrnes G., Abramson M., Campbell D.* Screening for lung cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2004.10.1002/14651858.CD001991.pub2 № 1. C. Cd001991.

38. M*arshall D., Simpson K.N., Earle C.C., Chu C.W.* Economic decision analysis model of screening for lung cancer. Eur J Cancer. 2001. T. 37, № 14. C. 1759-67.

39. *Matsumoto M., Horikoshi H., Moteki T., Hatori N., Tateno Y., Iinuma T., Matsumoto T., Yamamoto S., Baba T.* A pilot study with lung-cancer screening CT (LSCT) at the secondary screening for lung cancer detection. Nihon Igaku Hoshasen Gakkai zasshi. Nippon Acta Radiologica. 1995. T. 55, № 3. C. 172-179.

40. *McWilliams A., Tammemagi M.C., Mayo J.R., Roberts H., Liu G., Soghrati K., Yasufuku K., Martel S., Laberge F., Gingras M., et al.*Probability of cancer in pulmonary nodules detected on first screening CT. N Engl J Med. 2013. T. 369, № 10. C. 910-9.

41. *Melamed M.R., Flehinger B.J., Zaman M.B., Heelan R.T., Perchick W.A., Martini N.* Screening for early lung cancer. Results of the Memorial Sloan-Kettering study in New York. Chest. 1984. T. 86, № 1. C. 44-53.

42. *Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D. G., Group* P.* Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. Annals of internal medicine. 2009. T. 151, № 4. C. 264-269.

43. *Moyer V.A., Force U.P.* Screening for lung cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. Annals of internal medicine. 2014. T. 160, № 5. C. 330-338.

44. *Oken M.M., Hocking W.G., Kvale P.A., Andriole G.L., Buys S.S., Church T.R., Crawford E.D., Fouad M.N., Isaacs C., Reding D.J., Weissfeld J.L., Yokochi L.A., et al.* Screening by chest radiograph and lung cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) randomized trial. Jama. 2011. T. 306, № 17. C. 1865-73.

45. *Paci E., Puliti D., Pegna A. L., Carrozzi L., Picozzi G., Falaschi F., Pistelli F., Aquilini F., Ocello C., Zappa M.* Mortality, survival and incidence rates in the ITALUNG randomised lung cancer screening trial. Thorax. 2017. T. 72, № 9. C. 825-831.

46. *Parker V.L., Winter M.C., Whitby E., Parker W.A. E., Palmer J.E., Tidy J.A., Pacey A.A., Hancock B.W., Harrison R.F.* Computed tomography chest imaging offers no advantage over chest X-ray in the initial assessment of gestational trophoblastic neoplasia. Br J Cancer. 2021. T. 124, № 6. C. 1066-1071.

47. *Passiglia F., Bertolaccini L., Del Re M., Facchinetti F., Ferrara R., Franchina T., Malapelle U., Menis J., Passaro A., Pilotto S., Ramella S., Rossi G., Trisolini R., Novello S.* Diagnosis and treatment of early and locally advanced non-small-cell lung cancer: The 2019 AIOM (Italian Association of Medical Oncology) clinical practice guidelines. Crit Rev Oncol Hematol. 2020. T. 148. C. 102862.

48. *Passiglia F., Cinquini M., Bertolaccini L., Del Re M., Facchinetti F., Ferrara R., Franchina T., Larici A. R., Malapelle U., Menis J., Passaro A., Pilotto S., Ramella S., Rossi G., Trisolini R., Novello S.* Benefits and Harms of Lung Cancer Screening by Chest Computed Tomography: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Oncol. 2021. T. 39, № 23. C. 2574-2585.

49. *Passiglia F., Pilotto S., Facchinetti F., Bertolaccini L., Del Re M., Ferrara R., Franchina T., Malapelle U., Menis J., Passaro A., Ramella S., Rossi G., Trisolini R., Novello S.* Treatment of advanced non-small-cell lung cancer: The 2019 AIOM (Italian Association of Medical Oncology) clinical practice guidelines. Crit Rev Oncol Hematol. 2020. T. 146. C. 102858.

50. *Pastorino U., Rossi M., Rosato V., Marchianò A., Sverzellati N., Morosi C., Fabbri A., Galeone C., Negri E., Sozzi G., Pelosi G., La Vecchia C.* Annual or biennial CT screening versus observation in heavy smokers: 5-year results of the MILD trial. Eur J Cancer Prev. 2012. T. 21, № 3. C. 308-15.

51. *Pastorino U., Silva M., Sestini S., Sabia F., Boeri M., Cantarutti A., Sverzellati N., Sozzi G., Corrao G., Marchianò A.* Prolonged lung cancer screening reduced 10-year mortality in the MILD trial: new confirmation of lung cancer screening efficacy. Ann Oncol. 2019. T.30, № 7. C. 1162-1169.

52. *Pedersen J.H., Ashraf H., Dirksen A., Bach K., Hansen H., Toennesen P., Thorsen H., Brodersen J., Skov B.G., Døssing M., Mortensen J., Richter K., Clementsen P., Seersholm N.* The Danish randomized lung cancer CT screening trial-overall design and results of the prevalence round. J Thorac Oncol. 2009. T. 4, № 5. C. 608-14.

53. *Raymakers A.J., Mayo J., Lam S., FitzGerald J.M., Whitehurst D.G., Lynd L.D.* Cost-Effectiveness Analyses of Lung Cancer Screening Strategies Using Low-Dose Computed Tomography: a Systematic Review. Appl Health Econ Health Policy. 2016. T. 14, № 4. C. 409-418.

54. *Ries L., Melbert D., Krapcho M., Stinchcomb D., Howlader N., Horner M., Mariotto A., Miller B., Feuer E., Altekruse S.* SEER cancer statistics review, 1975–2005. Bethesda, MD: National Cancer Institute. 2008. T. 2999.

55. *Sanchez-Salcedo P., Wilson D.O., de-Torres J.P., Weissfeld J.L., Berto J., Campo A., Alcaide A. B., Pueyo J., Bastarrika G., Seijo L.M., Pajares M.J., Pio R., Montuenga L.M., Zulueta J.J.* Improving selection criteria for lung cancer screening. The potential role of emphysema. Am J Respir Crit Care Med. 2015. T. 191, № 8. C. 924-31.

56. *Sankaranarayanan R., Swaminathan R., Brenner H., Chen K., Chia K.S., Chen J.G., Law S.C., Ahn Y.O., Xiang Y.B., Yeole B.B., Shin H.R., Shanta V., Woo Z.H., Martin N., Sumitsawan Y., Sriplung H., Barboza A.O., Eser S., Nene B.M., Suwanrungruang K., Jayalekshmi P., Dikshit R., Wabinga H., Esteban D.B., Laudico A., Bhurgri Y., Bah E., Al-Hamdan N.* Cancer survival in Africa, Asia, and Central America: a population-based study. Lancet Oncol. 2010. T. 11, № 2. C. 165-73.

57. *Sant M., Allemani C., Santaquilani M., Knijn A., Marchesi F., Capocaccia R.* EUROCARE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995-1999. Results and commentary. Eur J Cancer. 2009. T. 45, № 6. C. 931-91.

58. *Schünemann H.J.* Using Systematic Reviews in Guideline Development: The GRADE Approach. Systematic

Reviews in Health Research: Meta-Analysis in Context. 2022. С. 424-448.

59. *Schünemann H.J., Oxman A.D., Higgins J.P., Vist G.E., Glasziou P., Guyatt G.H.* Presenting results and 'Summary of findings' tables. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions: Cochrane book series. 2008. С. 335-357.

60. *Scott W.J., Howington J., Feigenberg S., Movsas B., Pisters K.* Treatment of non-small cell lung cancer stage I and stage II: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest. 2007. Т. 132, № 3 Suppl. С. 234s-242s.

61. *Takemura T., Sakai E., Kusumoto M., Itoji E., Adachi S., Kono M.* Utility of helical CT for the secondary mass screening of lung cancer. Nihon Igaku Hoshasen Gakkai zasshi. Nippon Acta Radiologica. 1992. Т. 52, № 9. С. 1322-1324.

62. v*an Beek E.J., Mirsadraee S., Murchison J.T.* Lung cancer screening: Computed tomography or chest radiographs? World J Radiol. 2015. Т. 7, № 8. С. 189-93.

63. *van den Bergh K.A., Essink-Bot M.L., Bunge E.M., Scholten E.T., Prokop M., van Iersel C.A., van Klaveren R.J., de Koning H.J.* Impact of computed tomography screening for lung cancer on participants in a randomized controlled trial (NELSON trial). Cancer. 2008. Т. 113, № 2. С. 396-404.

64. *van Iersel C.A., de Koning H.J., Draisma G., Mali W.P., Scholten E.T., Nackaerts K., Prokop M., Habbema J.D., Oudkerk M., van Klaveren R.J.* Risk-based selection from the general population in a screening trial: selection criteria, recruitment and power for the Dutch-Belgian randomised lung cancer multi-slice CT screening trial (NELSON). Int J Cancer. 2007. Т. 120, № 4. С. 868-74.

65. *Villanti A. C., Jiang Y., Abrams D. B., Pyenson B. S.* A cost-utility analysis of lung cancer screening and the additional benefits of incorporating smoking cessation interventions. PLoS One. 2013. Т. 8, № 8. С. e71379.

66. *Wood D.E., Eapen G.A., Ettinger D.S., Hou L., Jackman D., Kazerooni E., Klippenstein D., Lackner R.P., Leard L., Leung A.N., Massion P.P., Meyers B.F., Munden R.F., Otterson G.A., Peairs K., Pipavath S., Pratt-Pozo C., Reddy C., Reid M.E., Rotter A.J., Schabath M.B., Sequist L.V., Tong B.C., Travis W.D., Unger M., Yang S.C.* Lung cancer screening. J Natl Compr Canc Netw. 2012. Т. 10, № 2. С. 240-65.

67. *Yip R., Yankelevitz D.F., Hu M., Li K., Xu D.M., Jirapatnakul A., Henschke C.I.* Lung Cancer Deaths in the National Lung Screening Trial Attributed to Nonsolid Nodules. Radiology. 2016. Т. 281, № 2. С. 589-596.

Сведения об авторах:

Кузнецова Талина Валерьевна - заведующая отделением лучевой диагностики Центра ядерной медицины и онкологии, ул. Кутжанова, 3, г. Семей, Республика Казахстан; https://orcid.org/0009-0009-0454-6186; e-mail: talina_list@mail.ru; 8-705-281-65-79

Сабирова Альбина Амировна - врач отделения лучевой диагностики Центра ядерной медицины и онкологии, ул. Кутжанова, 3, г. Семей, Республика Казахстан; https://orcid.org/0009-0005-8648-0029; e-mail: bina-semsk@mail.ru; 8-775-623-79-83

Сальжанова Диана Борисовна - врач отделения лучевой диагностики Центра ядерной медицины и онкологии, ул. Кутжанова, 3, г. Семей, Республика Казахстан; https://orcid.org/0009-0006-5515-4463; e-mail: Salzhanova91@mail.ru; 8-707-907-68-17

Дуйсенбаева Бахыт Сержановна. - заведующая отделением диагностической радиологии, клинико-академического отделения радиологии и ядерной медицины Корпоративный фонд «Университетская медицинская школа»; https://orcid.org/0009-0003-3380-0100; e-mail: bakytduisenbayeva@gmail.com; +7-701-782-45-84

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

Оразалина Айнаш Сапаровна – кандидат биологических наук, доцент, заведующая кафедрой молекулярной биологии и медицинской генетики имени академика НАН РК Т.К. Раисова, НАО «Медицинский университет Семей», ул. Абая, 103, г. Семей, Республика Казахстан; https://orcid.org/0000-0003-4594-0138; e-mail:ainash.orazalina@smu.edu.kz; +7-777-235-47-72

Ван Ольга Толеубековна – преподаватель кафедры симуляционных и образовательных технологий, НАО «Медицинский университет Семей», ул. Абая, 103, г. Семей, Республика Казахстан; https://orcid.org/0000-0003-3065-2061; e-mail:olga.van@smu.edu.kz; 7-771-540-86-17

Сыздыкбаев Марат Келисович - доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной хирургии, анестезиологии и реаниматологии НАО «Медицинский университет Семей», ул. Абая, 103, г. Семей, Республика Казахстан; https://orcid.org/0000-0002-0561-4111; e-mail: marat.syzdykbayev@smu.edu.kz; +7-777-633-47-57

***Автор-корреспондент:**

Сыздыкбаев Марат Келисович - доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной хирургии, анестезиологии и реаниматологии НАО «Медицинский университет Семей», ул. Абая, 103, г. Семей, Республика Казахстан;

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

E-mail: marat.syzdykbayev@smu.edu.kz;

Телефон: +7-777-633-47-57

Получена: 11 Ноября 2024 / Принята: 15 Октября 2024 / Опубликована online: 30 Декабря 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.6.019

УДК 616.233/.24-007.17:57.089

РОЛЬ БИОМЕДИЦИНСКОЙ ИНФОРМАТИКИ В ИЗУЧЕНИИ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ

Арайлым А. Абильбаева[1], https://orcid.org/0000-0001-5081-5492

Анель С. Тарабаева[1], https://orcid.org/0000-0002-2851-2396

[1]НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», Кафедра общей иммунологии им. А.А. Шортанбаева, г. Алматы, Республика Казахстан.

Резюме

Введение. В обзоре рассматриваются возможности использования биомедицинской информатики в продвижении исследований бронхолегочной дисплазии (БЛД), а также решении проблем и открытии возможностей для персонализированной медицины и прогностической аналитики.

Целью данного обзора является анализ возможностей использования биомедицинской информатики в изучении бронхолегочной дисплазии.

Стратегия поиска: Для идентификации исследований, посвященных роли биомедицинской информатики в изучении бронхолегочной дисплазии, был проведен поиск научных публикаций в базах данных PubMed и Google Scholar. Глубина поиска составила 7 лет с 2018 по 2024гг. *Критериями включения являлись*: полнотекстовые статьи на английском языке. *Критериями исключения были*: статьи на других языках, и закрытый доступ.

Результаты: Биомедицинская информатика (БМИ) является мощным набором инструментов, который предназначен для управления и анализа обширных и разнообразных биомедицинских данных. Кроме этого, биомедицинская информатика может произвести революцию в исследованиях по поводу БЛД, охватывая геномику и персонализированную медицину, чтобы выявить потенциальные биомаркеры и разработать индивидуальные стратегии лечения. Прогностическая аналитика становится ключевым аспектом БМИ, обеспечивая раннюю диагностику и оценку риска для своевременного вмешательства. Более того, рассматриваются этические и юридические аспекты, связанные с внедрением БМИ в исследованиях БЛД, которые уделяют особое внимание вопросам конфиденциальности, безопасности данных и информированного согласия.

Выводы: Биомедицинская информатика потенциально способна обеспечить более полное понимание патогенеза БЛД, способствуя персонализированному и точному подходу к неонатальной помощи. Поскольку продолжаются расширения границ биомедицинских исследований, биомедицинская информатика, несомненно, будет играть ключевую роль в открытии новых границ в понимании, профилактике и лечении заболеваний.

Ключевые слова: *бронхолегочная дисплазия, биомедицинская информатика, геномика*

Summary

THE ROLE OF BIOMEDICAL INFORMATICS IN THE STUDY OF BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA

Arailym A. Abilbayeva[1], https://orcid.org/0000-0001-5081-5492

Anel S. Tarabayeva[1], https://orcid.org/0000-0002-2851-2396

[1] NCJSC «Asfendiyarov Kazakh National Medical University», Shortanbayev general immunology department, Almaty, the Republic of Kazakhstan.

Introduction. The review examines the potential for using biomedical informatics to advance bronchopulmonary dysplasia (BPD) research and address challenges and opportunities for personalized medicine and predictive analytics.

This review **aims** to analyze the possibilities of using biomedical informatics to study bronchopulmonary dysplasia.

Methods: This review was conducted using electronic search engines such as PubMed and Google Scholar to identify publications exploring the application of biomedical informatics in the study of bronchopulmonary dysplasia. The search depth was 7 years, from 2018 to 2024. *Inclusion criteria* were full-text articles in English. *Exclusion criteria* were articles in other languages and closed access.

Results: Biomedical informatics (BMI) is a powerful set of tools designed to manage and analyze large and diverse biomedical data. In addition, biomedical informatics can greatly contribute to BPD research, embracing genomics and personalized medicine to identify potential biomarkers and develop personalized treatment strategies. Predictive analytics is becoming a key aspect of BMI, providing early diagnosis and risk assessment for timely intervention. Moreover, the ethical and legal aspects associated with implementing BMI in BPD research are addressed.

Conclusion: Biomedical informatics has the potential to provide greater insight into the pathogenesis of BPD, facilitating personalized approaches to neonatal care. It will play an important role in opening new frontiers in BPD prognosis, prevention, and treatment.

Keywords: *bronchopulmonary dysplasia, biomedical informatics, genomics.*

Түйіндеме

БРОНХӨКПЕЛІК ДИСПЛАЗИЯНЫ ЗЕРТТЕУДЕГІ БИОМЕДИЦИНАЛЫҚ ИНФОРМАТИКАНЫҢ РӨЛІ

Арайлым А. Абильбаева[1], https://orcid.org/0000-0001-5081-5492

Анель С. Тарабаева[1], https://orcid.org/0000-0002-2851-2396

[1] **«С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті» КЕАҚ, А.А.Шортанбаев атындағы жалпы иммунология кафедрасы, Алматы қ., Қазақстан Республикасы.**

Кіріспе. Бұл шолу мақаласында бронхөкпелік дисплазияға (БӨД) қатысты зерттеулерді ілгерілетуде, сонымен қатар дербес медицина мен болжамдық аналитика үшін мүмкіндіктер ашу және мәселелерді шешуде биомедициналық информатиканы қолдану мүмкіндіктері қарастырылады.

Мақсаты: Бұл шолудың мақсаты - бронхөкпелік дисплазияны зерттеуде биомедициналық информатиканы қолдану мүмкіндіктерін талдау.

Әдістер: Шолу бронхөкпелік дисплазияны зерттеуде биомедициналық информатиканың қолданылуын зерттейтін жарияланымдарды анықтау үшін PubMed, Google Scholar сияқты электронды іздеу жүйелері арқылы жүргізілді. Іздеу тереңдігі 7 жыл, 2018 жылдан бастап 2024 жыл аралығын құрады. *Қосу критерийлері:* ағылшын тіліндегі толық мәтінді мақалалар. Басқа тілдердегі және толық мәтіні қол жетімсіз мақалалар іздеуден алынып тасталды.

Нәтижелер: Биомедициналық информатика (БМИ) - үлкен және әртүрлі биомедициналық деректерді басқаруға және талдауға арналған қуатты құралдар жиынтығы. Сонымен қатар, биомедициналық информатика әлеуетті биомаркерлерді анықтау және жекелендірілген емдеу стратегияларын әзірлеу үшін геномиканы және дербестендірілген медицинаны қолдану арқылы БӨД зерттеулерінде революция жасау мүмкіндігіне ие. Болжамды аналитика уақытында араласу үшін ерте диагностика мен қауіп факторын бағалауды қамтамасыз ететін БМИ негізгі аспектісіне айналуда. Сонымен қатар, БӨД зерттеуінде БМИ енгізуге қатысты этикалық және құқықтық мәселелер қарастырылады.

Қорытынды: Биомедициналық информатика неонатальды күтімге жеке және нақты көзқарасты жеңілдете отырып, БӨД патогенезін неғұрлым толық түсінуді қамтамасыз ету мүмкіндігіне ие. Биомедициналық зерттеулердің шекаралары кеңейе беретіндіктен, биомедициналық информатика ауруды түсіну, алдын алу және емдеуде жаңа шекараларды ашуда маңызды рөл атқаратыны сөзсіз.

Түйінді сөздер: *бронхөкпелік дисплазия, биомедициналық информатика, геномика.*

Для цитирования / For citation / Дәйексөз үшін:

Абильбаева А.А., Тарабаева А.С. Роль биомедицинской информатики в изучении бронхолегочной дисплазии // Наука и Здравоохранение. 2024. Т.26 (6). С. 164-172. doi 10.34689/SH.2024.26.6.019

Abilbayeva A.A., Tarabayeva A.S. The role of biomedical informatics in the study of bronchopulmonary dysplasia // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2024. Vol.26 (6), pp. 164-172. *doi 10.34689/SH.2024.26.6.019*

Абильбаева А.А., Тарабаева А.С. Бронхөкпелік дисплазияны зерттеудегі биомедициналық информатиканың рөлі // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2024. Т.26 (6). Б. 164-172. *doi 10.34689/SH.2024.26.6.019*

Введение

Бронхолегочная дисплазия (БЛД) представляет собой мультифакториальное хроническое легочное заболевание, развивающееся у недоношенных новорожденных в результате комплекса патогенетических механизмов, приводящих к нарушению морфогенеза и регенерации легочной ткани [16]. Частота «старой» бронхолегочной дисплазии, описанной в ранних исследованиях, в современных условиях значительно снизилась. В настоящее время все чаще диагностируется «новая» БЛД, характеризующаяся специфическим клиническим и морфологическим фенотипом [9, 21]. Анализ современных эпидемиологических исследований показывает, что заболеваемость достигает 50% среди новорожденных с гестационным возрастом менее 28 недель и 30% среди детей, рожденных между 28 и 32 неделями гестации. Эти показатели свидетельствуют о значительном влиянии степени недоношенности на риск развития данного заболевания [48]. Тенденция к росту заболеваемости может быть обусловлена несколькими факторами, включая улучшение неонатальной интенсивной терапии, что приводит к повышению выживаемости глубоко недоношенных детей, которые в большей степени подвержены риску развития БЛД [12,15]. Поскольку достижения в стратегиях лечения привели к повышению показателей выживаемости среди глубоконедоношенных детей, существует острая необходимость в более основательном изучении долгосрочных заболеваний, с которыми сталкиваются эти уязвимые дети.

В последние годы значительные успехи в области генной инженерии и молекулярной биологии проложили путь к активному исследованию патофизиологии БЛД. Хотя многочисленные факторы транскрипции, генетические маркеры дали ценную информацию о развитии БЛД, остается задача определить наиболее важные регуляторные факторы. К счастью, благодаря значимому прогрессу, достигнутому в области биоинформатики, исследователи теперь имеют возможность систематически оценивать десятки тысяч генов и белков в контексте БЛД [59]. Эта преобразующая способность упрощает исследование сложных молекулярных механизмов, лежащих в основе БЛД, предлагая более полное и глубокое понимание этого состояния.

Биомедицинская информатика (БМИ) — это область, которая объединяет информатику, математику, статистику, эпидемиологию и инженерию для решения проблем

биологии и медицины. Она предполагает применение вычислительных методов для управления, анализа и интерпретации биологических и биомедицинских данных, таких как геномные, клинические данные или данные изображений [10].

За последние десятилетия биомедицинская информатика стала неотъемлемой частью современной медицины. Недавние достижения в области БМИ внесли значительный вклад в различные процессы здравоохранения. Например, разработка инструментов поддержки принятия клинических решений в электронных медицинских картах повысила безопасность пациентов. Эти методы также позволили более точно проанализировать больничные расходы и выявить неравенство в здравоохранении [54]. БМИ также стала заметной в клинических исследованиях и понимании заболеваний на молекулярном уровне. Этот охват, в частности, включает в себя ряд областей «омики», которые позволяют более комплексный анализ биологических систем, таких как геномика, транскриптомика, протеомика и метаболомика. Они также могут подвергнуться дальнейшей специализации в таких областях, как эпигеномика и метагеномика [7,34].

Целью данного обзора является анализ возможностей использования биомедицинской информатики в изучении бронхолегочной дисплазии.

Стратегия поиска. Поиск статей осуществлялся с помощью электронно-поисковых систем, таких как PubMed, Google Scholar в период 2018-2024гг. Были использованы следующие ключевые слова: «биомедицинская информатика», «биоинформатика», «бронхолегочная дисплазия» и «омика». Полученные исследования оценивались на основе их названий и аннотаций, а также тех, которые считались релевантными для обзора. *Критерии включения*: полнотекстовые статьи на английском языке**.** *Критерии исключения:* статьи на других языках, закрытый или доступ. Отсутствие русскоязычных научных публикаций, рассматривающих применение биомедицинской информатики в контексте бронхолегочной дисплазии, обусловил выбор англоязычных источников для написания данного обзора. В результате поиска было проанализировано 261 публикации, в данный обзор были включены 59 статей.

Результаты.

Обзор биомедицинской информатики

Биомедицинская информатика (БМИ) выступала в качестве неотъемлемого компонента, способствующего появлению новых медицинских решений на протяжении последних десятилетий. Данная область может рассматриваться как междисциплинарная исследовательская и образовательная область, расположенная на стыке вычислительных наук, биологии и медицины. Она объединяет такие подобласти, как биоинформатика [41], клиническая информатика [43], информатика визуализации, сестринская информатика [19], фармацевтическая информатика, информатика общественного здравоохранения и т. д.

Используя научные подходы, основанные на данных, биомедицинская информатика стремится извлекать полезную информацию из биомедицинских данных и трансформировать ее в знания. По сути, она вращается вокруг трех основных иерархических концепции: данные, информация и знания. Биомедицинские данные могут быть получены из различных приложений биомедицинской информатики, вычислительной биологии и медицинской практики, включая анатомию, биомоделирование, онкологию, эволюционную биологию, геномику, нейронауки, нейропсихиатрию, фармацию и фармакологию. Примерами таких биомедицинских данных могут быть биологические, данные клинических испытаний, рентгеновские изображения, данные здравоохранения, такие как электронные медицинские карты (ЭМК).

БМИ отличается от тесно связанных областей, таких как информатика, математика, статистика и биомедицинские науки, поскольку каждая из них имеет свою собственную направленность и ограничения [22]. Информатика в первую очередь делает упор на разработку эффективных алгоритмов решения проблем, но ей не хватает возможностей раскрыть основной смысл этих результатов. Математика и статистика служат бесценными инструментами в информатике, помогая выявлять аномальные закономерности и особенности данных. Однако их возможности ограничиваются распознаванием аномалий, что дает мало информации о причинах этих явлений. Биомедицинские науки, которые часто ошибочно принимают за биоинформатику, вращаются вокруг разработки решений биомедицинских проблем посредством создания устройств или программного обеспечения, предназначенных для моделирования биомедицинских процессов. Эта область не сосредоточена на данных, их интерпретации или знаниях, полученных из них [32]. Тем не менее, учитывая сложную структуру человеческого тела, анализ отдельных систем организма без признания их взаимосвязанности по-прежнему представляет исключительную трудность для области биомедицинской информатики [18].

Роль биомедицинской информатики в здравоохранении и исследованиях

Вычислительная биология и медицина

Применение вычислительных методов в областях биологии, биотехнологии, биомедицинских исследований, а также здравоохранения и медицинской практики включает использование анализа данных, математического моделирования и симуляции. Эти методы позволяют получить представление о сложных биологических системах и расшифровать молекулярные основы заболеваний. Интеграция биологии, биоинформатики и вычислительных подходов направлена на улучшение понимания жизненных процессов и повышение точности принятия медицинских решений. В последние годы быстрая эволюция экспериментальных методологий, направленных на раскрытие сложных структур генома и протеома человека, привела к стремительному росту цифровой информации.

Как бурно развивающаяся область, биоинформатика объединяет сферы компьютерной науки, биологии и химии. Она объединяет искусственный интеллект (ИИ), охватывая машинное обучение (МО) и искусственные нейронные сети (ИНС), и катализирует преобразующие прорывы как в биологических, так и в медицинских науках.

Например, *Athanasopoulou K. и др.* [2] провели всесторонний обзор, который определяет основные категории ИИ и обеспечивает углубленное исследование

фундаментальных принципов, лежащих в основе широко используемых подходов МО, ИНС и глубокого обучения (ГО). Кроме того, обзор подчеркивает ключевую роль методов на основе ИИ в различных областях биологических исследований, уделяя особое внимание их применению в протеомике и методах разработки лекарств. Помимо лаборатории, исследование распространяется на глубокие последствия ИИ в повседневной клинической практике и системах здравоохранения, освещая его потенциал для революционного изменения ухода за пациентами.

Роль машинного обучения в биоинформатике и здравоохранении

Машинное обучение (МО) привлекло значительный интерес среди исследователей в области науки и техники. Его прогресс обусловлен передовым оборудованием и инновационными подходами к решению реальных задач. Среди различных областей применения биоинформатика и здравоохранение выделяются как области, где МО может по-настоящему раскрыть свой потенциал. Эта область часто связана с обширными данными, решает критически важные задачи и имеет существенное социально-экономическое значение для общества. В здравоохранении МО играет важную роль в анализе медицинских изображений, диагностике заболеваний, разработке лекарств и индивидуальном планировании лечения. Способность модели МО автономно изучать сложные закономерности на основе больших наборов данных преобразила эту область, предлагая инновационные решения и углубляя понимание биологических систем для улучшения биомедицинских исследований [3].

Информатика изображений

Информатика визуализации оказала положительное влияние на преобразование медицинской визуализации, упростив обработку, хранение, поиск, добычу и анализ обширных наборов данных визуализации. Включение алгоритмов ИИ и МО в медицинскую визуализацию служит мощным механизмом для выявления отклонений и оказания помощи медицинским работникам в постановке более точных диагнозов. Было разработано несколько моделей на основе МО для выявления опухолей [50], поражений [26], переломов [14], разрывов [4, 29], неонатальных заболеваний [44].

Подходы биомедицинской информатики к исследованию БЛД

Сбор и управление данными из электронных медицинских карт

Электронные медицинские карты (ЭМК) представляют собой богатые источники как структурированных (рецепты, показатели жизнедеятельности, лабораторные данные), так и неструктурированных данных (медицинские изображения, клинические заметки). Хранящиеся в ЭМК исчерпывающие истории болезни пациентов создают основу для проведения углубленных биомедицинских исследований.

Анализ временных рядов данных, извлекаемых из ЭМК, открывает новые перспективы в области персонализированной медицины. В частности, он позволяет разрабатывать более точные модели прогнозирования развития заболеваний, оценивать эффективность различных терапевтических стратегий и выявлять потенциальные побочные эффекты лекарственных препаратов. Таким образом, ЭМК становятся незаменимым инструментом для изучения эпидемиологии заболеваний и разработки новых методов профилактики и лечения [55].

Стандартизация данных в электронных медицинских картах служит основой для повышения качества медицинских исследований и улучшения сотрудничества между медицинскими специалистами [13]. Унифицированный формат клинических данных минимизирует риск возникновения ошибок и неоднозначных интерпретаций, характерных для традиционных бумажных носителей. Благодаря стандартизации, биомедицинские информатики получают возможность проводить масштабные сравнительные анализы данных, охватывающие различные популяции пациентов и географические регионы. Это способствует развитию доказательной медицины и открывает новые возможности для разработки эффективных стратегий лечения и профилактики заболеваний.

Режим реального времени доступа к данным в электронных медицинских картах обеспечивает актуальность информации для биомедицинских исследований и клинической практики [51]. Динамический характер данных позволяет проводить мониторинг состояния пациентов в режиме онлайн, что критически важно для своевременного принятия лечебных решений и разработки прогностических моделей. В частности, в области неонатологии, ЭМК позволяют отслеживать динамику развития бронхолегочной дисплазии (БЛД) у новорожденных, оценивать эффективность терапевтических вмешательств и идентифицировать факторы риска, способствующие развитию данного заболевания.

Электронные медицинские карты обеспечивают уникальную возможность сбора и анализа продольных данных пациентов, что позволяет проводить углубленные исследования динамики заболеваний и эффективности различных терапевтических подходов [53]. Хранение информации о пациентах в течение длительных периодов времени позволяет отслеживать эволюцию патологических процессов, оценивать долгосрочные последствия заболеваний и выявлять скрытые закономерности, которые могут быть недоступны при анализе разовых срезов данных. Особенно ценным продольный анализ является при изучении хронических заболеваний, таких как пограничное расстройство личности, где понимание долгосрочной траектории заболевания имеет ключевое значение для разработки эффективных стратегий лечения и улучшения качества жизни пациентов.

Ясность и структурированность данных, извлекаемых из электронных медицинских карт, являются фундаментальными принципами современной биомедицинской информатики. Обеспечивая исследователей стандартизированными и своевременными данными, ЭМК способствуют углубленному изучению различных патологий, в том числе бронхолегочной дисплазии (БЛД). Эффективное использование потенциала ЭМК стимулирует развитие инновационных методов диагностики и лечения, повышает качество медицинской помощи и способствует прогрессу в области биомедицинских исследований.

Машинное обучение и искусственный интеллект

Растущее внимание к исследованиям бронхолегочной дисплазии (БЛД) использует ИИ, в первую очередь с помощью различных моделей машинного обучения. Эти модели ориентируются в сложном ландшафте клинических и генетических факторов риска, чтобы различать младенцев с БЛД в исследуемых популяциях.

В 2021 году *Lei J. и др.* сформулировали модель, используя метод машинного обучения, которая может помочь врачам предсказать заболевание, чтобы сформулировать наилучший план лечения. Данная модель показала хорошую производительность для прогнозирования [30].

В другом исследовании, проведенным *Dai D. и др.* с помощью машинного обучения были построены прогностические модели, включающие клинические и генетические данные. Им удалось успешно предсказать как БЛД, так и тяжелые формы БЛД. Точность этих моделей превысила точность моделей, включающих только клинические данные [8].

Morag I. и др. использовали машинное обучение для оценки влияния нескольких факторов окружающей среды на использование ингаляторов у детей, родившихся с БЛД. Частота использования ингаляторов служила мерой долгосрочных респираторных исходов для этих людей. Использование ингаляторов было более значимым (p = 0,0014) у тех, у кого было больше факторов риска и умеренно-тяжелая форма БЛД. Выявление этих факторов может позволить врачу и родителям вмешаться на ранней стадии для ограничения воздействия [35].

Геномика и персонализированная медицина

Транскриптомика, новаторская область, использует передовые технологии, такие как микрочипы и секвенирование РНК, чтобы углубиться в сложные молекулярные механизмы, управляющие бронхолегочной дисплазией (БЛД). Дополняя это, протеомика и метаболомика характеризуют отдельные экспрессии белков и метаболитов, часто собираемые из образцов, таких как амниотическая жидкость, моча и легочная жидкость. Недавние успехи в этих областях значительно улучшили наше понимание БЛД, проливая свет на тонкости развития легких человека [1].

Прогностическое моделирование и имитация

Предиктивное моделирование, основанное на математической экстраполяции известных свойств системы, успешно применяется в биоинформатике для прогнозирования ранее неизвестных или трудноизмеримых биологических характеристик [39]. Интегрируя омиксные данные с клинической информацией, предиктивные модели позволяют выявлять скрытые взаимосвязи между генотипом, фенотипом и внешними факторами, влияющими на здоровье человека. Разработка таких моделей опирается на широкий спектр методологий биомедицинской информатики, позволяющих извлекать и анализировать большие объемы данных, полученных экспериментальным путем. В результате предиктивного анализа удается раскрыть новые биомаркеры заболеваний, оценить эффективность различных терапевтических стратегий и разработать персонализированные подходы к лечению пациентов.

Перспективным направлением в исследовании бронхолегочной дисплазии является применение методов предиктивного моделирования. В недавних исследованиях продемонстрирована эффективность использования транскриптомных данных периферической крови для прогнозирования развития БЛД. *Moreira A. и соавторы* разработали модели машинного обучения, которые с высокой точностью предсказывали развитие заболевания на основе комбинации клинических факторов (вес при рождении, гестационный возраст) и экспрессии генов. Модели, использующие вес при рождении и гестационный возраст, точно предсказывали БЛД с AUC 87,2% и 87,8% соответственно. Четыре модели машинного обучения, использующие сигнатуру из пяти генов, показали AUC от 85,8% до 96,1% [36].

Другим важным направлением является идентификация эндотипов БЛД – молекулярных подтипов заболевания, характеризующихся специфическими профилями экспрессии генов. Выявление эндотипов позволяет глубже понять гетерогенность БЛД и разработать персонализированные стратегии лечения. В одном исследовании описывались четыре эндотипа, сгруппированных с использованием МО с данными из геномного профиля 62 детей. Также было показано, что эндотипы представляют различия в гестационном возрасте, весе при рождении и дифференциации клеток Т-хелперов 17 [37]. Результаты этих исследований свидетельствуют о значительном потенциале предиктивного моделирования для улучшения диагностики и прогнозирования БЛД. Использование методов машинного обучения и анализа омиксных данных открывает новые возможности для разработки более точных и информативных биомаркеров заболевания, что в конечном итоге позволит повысить эффективность лечения и улучшить качество жизни пациентов с БЛД.

Биомедицинская информатика изображений

Современные достижения в области искусственного интеллекта (ИИ) и машинного обучения открывают новые перспективы в медицинской визуализации, в частности, в ранней диагностике бронхолегочной дисплазии (БЛД) у недоношенных детей. Биомедицинская информатика изображений (БИИ) демонстрирует высокую эффективность в анализе рентгенограмм грудной клетки, позволяя выявлять ранние признаки БЛД, которые могут быть недоступны для визуальной оценки специалистами. Алгоритмы глубокого обучения, обученные на больших объемах медицинских изображений, способны автоматически обнаруживать тонкие визуальные паттерны, характерные для БЛД. Это позволяет повысить точность и объективность диагностики, а также сократить время, необходимое для получения результатов. Разработка автоматизированных систем на основе ИИ открывает новые возможности для раннего выявления БЛД и прогнозирования ее развития. Например, исследование, проведенное Xing и соавторами, продемонстрировало возможность использования глубокого обучения для обнаружения рентгенологических признаков БЛД на рентгенограммах грудной клетки новорожденных [56]. Эта новаторская работа демонстрирует потенциал БИИ для помощи врачам, предоставляя быструю и точную оценку риска БЛД, позволяя проводить своевременные вмешательства и разрабатывать персонализированные стратегии ухода для младенцев из группы риска.

В заключение следует отметить, что интеграция анализа изображений на основе ИИ с клиническими данными, а также геномной информацией открывает новые возможности для исследований и клинической практики. Поскольку БИИ продолжает развиваться и набирать обороты, его применение при БЛД и других неонатальных состояниях может внести существенный вклад в эту область.

Биоинформатика и обмен данными

Поскольку объем данных, которые можно собрать, продолжает расти в геометрической прогрессии, не менее важно поддерживать систему, обеспечивающую возможность использования данных. Недавние достижения в сборе данных были дополнены разработкой сложных систем хранения биологических данных [11]. Это имело ряд преимуществ, включая международное сотрудничество и создание баз данных, улучшение качества данных и помощь в обеспечении отслеживаемости и прозрачности [28].

Эти базы данных часто объединяются, чтобы помочь исследователям перейти от выявления генетических изменений к выяснению того, к каким биологическим путям принадлежат рассматриваемые гены. После выявления эти пути обеспечивают контекст для результатов и могут быть использованы для объяснения основной физиологии.

Для приложений в неонатологии биорепозиторием, в котором хранятся данные о БЛД, является Gene Expression Omnibus (GEO) Национального центра биотехнологической информации (NCBI). Эта общедоступная база данных, разработанная в начале 2000-х годов, содержит огромный массив биоинформатических данных. Эта база данных имеет встроенные инструменты, помогающие загружать и интерпретировать результаты. Несмотря на то, что GEO существует уже 24 года, она продолжает стремительно расти. Количество обработанных исследований в настоящее время увеличивается примерно на 15% в год. На сегодняшний день база данных GEO содержит более 6,5 миллионов образцов из более чем 200 000 исследований, из более чем 6000 различных организмов, предоставленных 70 000 уникальными авторами, что делает ее одним из самых обширных и разнообразных хранилищ функциональных геномных данных в мире [6].

Японская база данных Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) функционирует, беря данные о последовательности генома и связывая их с соответствующим клеточным/биологическим путем [24,25].

Онтология генов (GO) используется в исследованиях как на людях, так и на животных для связи определенных генов с их биологической функцией [40].

Reactome - база данных путей с открытым исходным кодом, прошедшая экспертную оценку, целью которой является предоставление инструментов биоинформатики для визуализации, интерпретации и анализа путей, анализа генома, моделирования, системной биологии и образования [17].

Развитие биоинформатических баз данных является одним из ключевых факторов, определяющих прогресс в современной биомедицине. Централизованное хранение и анализ больших объемов биологических данных позволяют исследователям переходить от описательного анализа к построению комплексных моделей биологических систем, что в конечном итоге способствует разработке новых методов диагностики, профилактики и лечения заболеваний, в том числе и у недоношенных новорожденных.

Биоинформационный анализ при бронхолегочной дисплазии

Современные исследования патогенеза бронхолегочной дисплазии активно используют высокопроизводительные технологии секвенирования нового поколения в сочетании с мощными биоинформатическими инструментами. Комплексный анализ геномных данных позволяет идентифицировать ключевые гены и сигнальные пути, играющие критическую роль в развитии и прогрессировании данного заболевания.

Одним из ключевых подходов является анализ дифференциальной экспрессии генов. Исходные данные для таких исследований обычно извлекаются из общедоступной базы данных GEO. С помощью специализированных веб-инструментов, таких как GEO2R [23] и GEOexplorer [20], проводится идентификация дифференциально экспрессируемых генов (DEG). Эти инструменты позволяют сравнивать профили экспрессии генов в группах образцов с БЛД и контрольных группах, выявляя гены, уровень экспрессии которых значимо отличается. После выявления дифференциально экспрессируемых генов выполняется анализ обогащения генов и путей. Данный анализ основывается на таких базах данных как Gene Ontology (GO) и Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG). Дополнительную информацию о молекулярных механизмах, лежащих в основе БЛД, можно получить путем построения сетей белок-белкового взаимодействия (PPI) для DEG. Инструмент STRING позволяет идентифицировать функциональные связи между белковыми продуктами дифференциально экспрессируемых генов и визуализировать полученные сети [57]. Особое внимание уделяется идентификации генов-концентраторов (hub genes), которые демонстрируют высокую степень корреляции с развитием и тяжестью заболевания. Такие гены могут служить потенциальными биомаркерами для диагностики и прогнозирования течения БЛД, а также мишенями для разработки новых терапевтических стратегий [31].

Обсуждение

Проблемы и этические соображения в биоинформатике

Растущая экономическая эффективность и доступность биоинформатических инструментов породили новый набор проблем. Наиболее важной из них является задача внедрения этих открытий в клиническую медицину. Несмотря на то, что с каждым днем генерируется все больше информации, еще предстоит изучить значительную информацию о том, как и когда ее лучше всего использовать. Эти результаты имеют серьезные последствия при обсуждении с пациентами, и будет крайне важно, чтобы медицинский персонал, использующий эту информацию, мог правильно интерпретировать результаты исследований «больших данных» и «омических» исследований и помещать их в соответствующий контекст. Учитывая гетерогенность фенотипов БЛД и многофакторную природу его возникновения, подход «один SNP, вызывающий один

фенотип» недостаточен и требует дальнейшего изучения сложных взаимодействий ген-ген и ген-окружающая среда [58]. Хотя GWAS широко использовался для установления статистических связей между SNP и болезненными состояниями, они не информируют о биологической основе взаимосвязи между генетическими вариантами и фенотипическими признаками [52]. Это относительно новая область применения в медицине. Это привело к тому, что несколько учреждений начали проводить свои собственные первичные исследования, но еще предстоит увидеть более крупные, объединенные анализы, сравнивающие результаты среди групп населения или в разные моменты времени. Кроме этого, отсутствует многоинституциональный анализ дифференциально экспрессируемых генов или путей, о которых в настоящее время известно меньше, что не дает возможности узнать больше о том, как все эти варианты могут способствовать интересующему результату. Подход, основанный на системной биологии, который объединяет данные с нескольких биологических уровней, включая геном, транскриптом и протеом, может быть успешным в выяснении этих взаимосвязей, но для подтверждения этих генетических ассоциаций необходимы дальнейшие клинические и трансляционные исследования [33, 5].

Наконец, как и в любой новой области исследований с участием людей, биоинформатические исследования и использование алгоритмов искусственного интеллекта и машинного обучения должны проводиться этично, справедливо и беспристрастно [46,47]. Необходимо проявлять осторожность, чтобы избежать утечки конфиденциальной информации о пациентах, тем самым сохраняя приватность и конфиденциальность [38,27]. Также необходимо учитывать медико-правовые риски и потенциальные проблемы, связанные со страховкой, если неблагоприятные долгосрочные последствия прогнозируются на ранней стадии [42]. Популяция меньшинств также постоянно недопредставлены в исследованиях и базах данных [49,45], что является не только проблемой современной клинической помощи, но также будет иметь первостепенное значение, поскольку эти модели начнут влиять на дизайн исследований и принятие клинических решений. Это также подчеркивает значительную потребность в прозрачности моделей и баз данных, чтобы гарантировать, что эта информация останется доступной, поскольку рассматривается возможность ее применимости к различным группам населения. Будущие исследования должны сбалансировать этические аспекты пользы этих новых открытий с возросшей неопределенностью и беспокойством, которые они могут принести родителям и лицам, осуществляющим уход.

Вывод. Область биомедицинской информатики быстро набирает обороты в мире научных исследований. В отличие от других областей изучения, биомедицинская информатика включает в себя информацию, данные и, что самое важное, смысл, чтобы потенциально пролить свет на любые недостающие фрагменты информации. Одним из примеров является патофизиология БЛД, которая вносит значительный вклад в заболеваемость и смертность маленьких недоношенных детей. Благодаря недавним достижениям в области биомедицинской информатики врачи теперь на один шаг ближе к полному пониманию тонкостей развития БЛД. Учитывая новизну биомедицинской информатики, крайне важно улучшить понимание и осведомленность широкой общественности о ее применимости в медицинских и научных сообществах.

Конфликт интересов. *Не заявлен*

Вклад авторов: *Все авторы в равной мере принимали участие в поиске, проведении анализа литературных источников и написании разделов статьи.*

Финансирование. *Данная обзорная статья написана в рамках проекта финансируемого Комитетом Науки Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан (Грант №AP22786227).*

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. *Álvarez-Fuente M., Moreno L., Mitchell J.A., Reiss I.K. et al.* Preventing bronchopulmonary dysplasia: new tools for an old challenge. Pediatr Res, 2019.Vol.85.I.4.P.432-441. doi: 10.1038/s41390-018-0228-0.

2. *Athanasopoulou K., Daneva G.N., Adamopoulos P.G., Scorilas A.* Artificial intelligence: The milestone in modern biomedical research. Bio Med Informatics, 2022. Vol. 2. P.727–744. https://doi.org/10.3390/biomedinformatics2040049.

3. *Auslander N., Gussow A.B., Koonin E.V.* Incorporating Machine Learning into Established Bioinformatics Frameworks. Int J Mol Sci, 2021.Vol.22.I.6.P.2903. https://doi.org/10.3390/ijms22062903.

4. Chang P.D., Wong T.T., Rasiej M.J. Deep learning for detection of complete anterior cruciate ligament tear// J. Digit. Imaging, 2019. Vol.32. I.6. P.980–986. https://doi.org/10.1007/s10278-019-00193-4.

5. *Chen C., Wang J., Pan D., Wang X., Xu Y., Yan J., Wang L., Yang X., Yang M., Liu G.P.* Applications of multi-omics analysis in human diseases // MedComm, 2023. Vol.4.I.4.P.e315. doi: 10.1002/mco2.315.

6. *Clough E., Barrett T., Wilhite S.E., Ledoux .P, Evangelista C., Kim I.F., Tomashevsky M., Marshall K.A., et al.* NCBI GEO: archive for gene expression and epigenomics data sets: 23-year update. Nucleic Acids Res, 2024. Vol.52. I.1. P.138-144. doi: 10.1093/nar/gkad965.

7. *Conesa A., Beck S.* Making multi-omics data accessible to researchers. Sci Data, 2019. Vol.6. P.251. https://doi.org/10.1038/s41597-019-0258-4.

8. *Dai D., Chen H., Dong X., Chen J., Mei M., Lu Y., Yang L., Wu B., Cao Y., Wang J., Zhou W., Qian L.* Bronchopulmonary Dysplasia Predicted by Developing a Machine Learning Model of Genetic and Clinical Information. Front Genet, 2021.Vol.12.P.689071. doi: 10.3389/fgene.2021.689071.

9. *Dankhara N., Holla I., Ramarao S., Kalikkot Thekkeveedu R.* Bronchopulmonary Dysplasia: Pathogenesis and Pathophysiology. Journal of Clinical Medicine, 2023. Vol.12.I13.P.4207. https://doi.org/10.3390/jcm12134207.

10. *de Brevern A.G.* Bio Med Informatics, the Link between Biomedical Informatics, Biology and Computational Medicine. Bio Med. Informatics, 2024. Vol.4. P.1-7. https://doi.org/10.3390/biomedinformatics4010001.

11. *Dhrithi D., Karishma C., Tejasvene R., Matteo P., Sagiv S., Malak S. A., et al.* The evolution of computational

research in a data-centric world. Cell, 2024. Vol.187. I.17. P.4449-4457. https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.07.045.

12. *Dini G., Ceccarelli S., Celi F.* Strategies for the prevention of bronchopulmonary dysplasia. Front Pediatr. 2024. Vol.12. P.e1439265. doi: 10.3389/fped.2024.1439265.

13. *Fennelly O., Grogan L., Reed A., Hardiker N.R.* Use of standardized terminologies in clinical practice: A scoping review. Int J Med Inform, 2021. Vol.149. P.104431. doi: 10.1016/j.ijmedinf.2021.104431.

14. *Ferizi U., Besser H., Hysi P., Jacobs J., Rajapakse C.S., Chen C., Saha P.K., Honig S., Chang G.* Artificial intelligence applied to osteoporosis: A performance comparison of machine learning algorithms in predicting fragility fractures from MRI data. J. Magn. Reson. Imaging, 2019. Vol.49. I.4. P.1029–1038. https://doi.org/10.1002/jmri.26280.

15. *Gao Y., Liu D., Guo Y., Cao M.* Risk prediction of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants by the nomogram model. Front Pediatr, 2023. Vol.11. P.1117142. doi: 10.3389/fped.2023.1117142.

16. *Gilfillan M.A., Mejia M.J., Bhandari V.* Prevalence, Prevention and Management of Bronchopulmonary Dysplasia. Research and Reports in Neonatology, 2024. Vol. 14. P.1-33. https://doi.org/10.2147/RRN.S405985.

17. *Gillespie M., Jassal B., Stephan R., Milacic M., Rothfels K., Senff-Ribeiro A., et al.* The reactome pathway knowledgebase 2022. Nucleic Acids Res, 2022. Vol.50. I.1. P.687-692. doi: 10.1093/nar/gkab1028.

18. *Hersh W.R.* Chapter 1: Introduction to Biomedical and Health Informatics. In Health Informatics: Practical Guide, 8th ed., Lulu Press, Inc.: Morrisville, NC, USA, 2022. P.1-18.

19. *Hubner U.H., Wilson G.M., Morawski T.S., Ball M.J.* (Eds.). Nursing Informatics: A Health Informatics, Interprofessional and Global Perspective, 5th ed.; Springer: Cham, Switzerland, 2022. P.15-38.

20. *Hunt G.P., Grassi L., Henkin R., Smeraldi F., Spargo T.P., Kabiljo R., Koks S., Ibrahim Z., Dobson R.J.B., Al-Chalabi A., Barnes M.R., Iacoangeli A.* GEOexplorer: a webserver for gene expression analysis and visualization. Nucleic Acids Res, 2022. Vol.50. I.1. P.367-374. doi: 10.1093/nar/gkac364.

21. *Jensen E.A., Dysart K., Gantz M.G., McDonald S., Bamat N.A. et al.* The Diagnosis of Bronchopulmonary Dysplasia in Very Preterm Infants. An Evidence-based Approach. Am J Respir Crit Care Med, 2019. Vol.200. I.6. P.751-759. doi: 10.1164/rccm.201812-2348OC.

22. *Johnson T.R., Bernstam E.V.* Why is biomedical informatics hard? A fundamental framework. J Biomed Inform. 2023. Vol.140.P.e104327. doi: 10.1016/j.jbi.2023.104327.

23. *Kalyan G.U., Pranathi Reddy D., Chandrakanth G., Pooja B., Anitha V., Vivek D.* "Gene Association Disease Prediction by GEO2R Tool", 2023 International Conference on Evolutionary Algorithms and Soft Computing Techniques (EASCT), 2023. P.1-6, doi: 10.1109/EASCT59475.2023.10392802.

24. *Kanehisa M., Furumichi M., Sato Y., Kawashima M., Ishiguro-Watanabe M.* KEGG for taxonomy-based analysis of pathways and genomes. Nucleic Acids Res, 2023. Vol.51. I.1. P.587-592. doi: 10.1093/nar/gkac963.

25. *Kanehisa M., Sato Y., Kawashima M.* KEGG mapping tools for uncovering hidden features in biological data. Protein Sci, 2022. Vol.31. I.1. P.47-53. doi: 10.1002/pro.4172.

26. *Karimi D., Peters J.M., Ouaalam A., Prabhu S.P., Sahin M., Krueger D.A., et al.* Learning to detect brain lesions from noisy annotations. 2020 IEEE 17th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI), 2020. P. 1910–1914.

27. *Katsoulakis E., Wang Q., Wu H. et al.* Digital twins for health: a scoping review. NPJ Digit. Med., 2024. Vol.7. P.77. https://doi.org/10.1038/s41746-024-01073-0

28. *Kumuthini J., Chimenti M., Nahnsen S., et al.* Ten simple rules for providing effective bioinformatics research support. PLoS Comput Biol, 2020. Vol.16. P.e1007531. doi.10.1371/journal.pcbi.1007531.

29. *Lao Y., Jia B., Yan P., Pan M., Hui X., Li J., Luo W., Li X., Han J., Yan P., Yao L.* Diagnostic accuracy of machine-learning-assisted detection for anterior cruciate ligament injury based on magnetic resonance imaging: Protocol for a systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore), 2019. Vol.98. I.50. P.e18324. doi: 10.1097/MD.0000000000018324.

30. *Lei J., Sun T., Jiang Y., Wu P., Fu J., Zhang T., McGrath E.* Risk Identification of Bronchopulmonary Dysplasia in Premature Infants Based on Machine Learning. Front Pediatr, 2021. Vol.9. P.e719352. doi: 10.3389/fped.2021.719352.

31. *Liu W., Su Y., Li S., Chen H., Liu Y., Li X., Shen W., Zhong X., Wu F., Meng Q., Jiang X.* Weighted gene coexpression network reveals downregulation of genes in bronchopulmonary dysplasia. Pediatr Pulmonol, 2021. Vol.56. I.2. P.392-399. doi: 10.1002/ppul.25141.

32. *Ma X.-K., Yu Y., Huang T., et al.* Bioinformatics software development: Principles and future directions// The Innovation Life. 2024. Vol.2.I.3. P.e100083. https://doi.org/10.59717/j.xinn-life.2024.100083.

33. *Manzoni C., Kia D.A., Vandrovcova J., Hardy J., Wood N.W., Lewis P.A., Ferrari R.* Genome, transcriptome and proteome: the rise of omics data and their integration in biomedical sciences. Brief Bioinform, 2018. Vol.19. I.2. P.286-302. doi: 10.1093/bib/bbw114.

34. *Mohr A.E., Ortega-Santos C.P., Whisner C.M., Klein-Seetharaman J., Jasbi P.* Navigating Challenges and Opportunities in Multi-Omics Integration for Personalized Healthcare. Biomedicines, 2024. Vol.12. P.1496. https://doi.org/10.3390/biomedicines12071496.

35. *Morag I., Barkai E., Wazana Y., Elizur A., Levkovitz Stern O., Staretz-Chacham O., Pinchevski-Kadir S., Ofek Shlomai N.* Predictors of Developmental and Respiratory Outcomes Among Preterm Infants With Bronchopulmonary Dysplasia. Front Pediatr, 2021. Vol.9. P.e780518. doi: 10.3389/fped.2021.780518.

36. *Moreira A., Tovar M., Smith A.M., et al.* Development of a peripheral blood transcriptomic gene signature to predict bronchopulmonary dysplasia. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2023. Vol.324. P.76-87. doi:10.1152/ajplung.00250.2022.

37. *Moreira A.G., Arora T., Arya S., Winter C., Valadie C.T., Kwinta P.* Leveraging transcriptomics to develop bronchopulmonary dysplasia endotypes: a concept paper. Respir Res, 2023. Vol.24. I.1. P.284. doi: 10.1186/s12931-023-02596-y.

38. *Oliva A., Grassi S., Vetrugno G., et al.* Management of Medico-Legal Risks in Digital Health Era: A Scoping Review. Front Med (Lausanne), 2021. Vol.8. P.821756. doi:10.3389/fmed.2021.821756.

39. *Pais R.J.* Predictive Modelling in Clinical Bioinformatics: Key Concepts for Startups. BioTech (Basel), 2022. Vol.11. I.3. P.35.doi: 10.3390/biotech11030035. PMID: 35997343; PMCID: PMC9397027.

40. *Pomaznoy M., Ha B., Peters B.* GOnet: a tool for interactive Gene Ontology analysis. BMC Bioinformatics, 2018. Vol.19. P.470. https://doi.org/10.1186/s12859-018-2533-3

41. *Ranganathan S., Nakai K., Schönbach C.* Encyclopedia of Bioinformatics and Computational Biology: ABC of Bioinformatics/ 1st ed. Elsevier, 2019. P.3284.

42. *Richardson A., Ormond K.E.* Ethical considerations in prenatal testing: Genomic testing and medical uncertainty. Semin Fetal Neonatal Med, 2018.Vol.23.P.1-6. doi: 10.1016/j.siny.2017.10.001.

43. *Richesson R.L., Andrews J.E., Hollis K.F.* (Eds.) Clinical Research Informatics, 3rd ed.; Springer: Cham, Switzerland, 2023.P.231-252.

44. *Robi Y.G., Sitote T.M.* Neonatal Disease Prediction Using Machine Learning Techniques. J Healthc Eng, 2023. Vol. 2023. P.3567194. doi: 10.1155/2023/3567194.

45. *Ruiz-White I., Kramer L., Philips L., Wong B., Lonergan K., Moreno F.* Racial and Ethnic Disparities in Physical and Mental Health Care and Clinical Trials. J Clin Psychiatry, 2023. Vol.84. I.4. A.23ah14887.P.1-11. doi: 10.4088/JCP.23ah14887.

46. *Singhal A., Neveditsin N., Tanveer H., Mago V. Toward Fairness,* Accountability, Transparency, and Ethics in AI for Social Media and Health Care: Scoping Review. JMIR Med Inform, 2024. Vol.12. P.e50048. doi: 10.2196/50048.

47. *Spector-Bagdady K., Rahimzadeh V., Jaffe K., Moreno J.* Promoting Ethical Deployment of Artificial Intelligence and Machine Learning in Healthcare. Am J Bioeth, 2022. Vol.22. I.5. P.4-7. doi: 10.1080/15265161.2022.2059206.

48. *Sucasas Alonso A., Pértega Diaz S., Sáez Soto R., Avila-Alvarez A.* Epidemiology and risk factors for bronchopulmonary dysplasia in preterm infants born at or less than 32 weeks of gestation. An Pediatr (Engl Ed), 2022. Vol.96. I.3. P.242-251. doi: 10.1016/j.anpede.2021.03.006.

49. *Syder N.C., Elbuluk N.* Racial and Ethnic Disparities in Research and Clinical Trials. Dermatol Clin, 2023. Vol.41. I.2. P.351-358. doi: 10.1016/j.det.2022.10.007.

50. *Tang T.T., Zawaski J.A., Francis K.N., Qutub A.A., Gaber M.W.* Image-based classification of tumor type and growth rate using machine learning: A preclinical study. Sci. Rep, 2019. Vol.9. I.1. P.12529. https://doi.org/10.1038/s41598-019-48738-5.

51. *Tapuria A., Porat T., Kalra D., Dsouza G., Xiaohui S., Curcin V.* Impact of patient access to their electronic health record: systematic review. Inform Health Soc Care, 2021. Vol.46. I.2. P.192-204. doi: 10.1080/17538157.2021.1879810.

52. *Uffelmann E., Huang Q.Q., Munung N.S. et al.* Genome-wide association studies// Nat Rev Methods Primers, 2021. Vol.1. P.59. https://doi.org/10.1038/s43586-021-00056-9.

53. *Uslu A., Stausberg J.* Value of the Electronic Medical Record for Hospital Care: Update From the Literature. J Med Internet Res, 2021. Vol.23. I.12. P.e26323. doi: 10.2196/26323.

54. *Veinot T.C., Ancker J.S., Bakken S.* Health informatics and health equity: improving our reach and impact. J Am Med Inform Assoc, 2019. Vol.26. P.689-695.doi: 10.1093/jamia/ocz132.

55. *Xie F., Yuan H., Ning Y., Ong M.E.H., Feng M., Hsu W., Chakraborty B., Liu N.* Deep learning for temporal data representation in electronic health records: A systematic review of challenges and methodologies. J Biomed Inform, 2022. Vol.126. P.103980. doi: 10.1016/j.jbi.2021.103980.

56. *Xing W., He W., Li X., Chen J., Cao Y., Zhou W., Shen Q., Zhang X., Ta D.* Early severity prediction of BPD for premature infants from chest X-ray images using deep learning: A study at the 28th day of oxygen inhalation. Comput Methods Programs Biomed, 2022. Vol.221. P.106869. doi: 10.1016/j.cmpb.2022.106869.

57. *Yang L., Zhang Y.H., Huang F., Li Z., Huang T., Cai Y.D.* Identification of protein-protein interaction associated functions based on gene ontology and KEGG pathway. Front Genet, 2022. Vol.13. P.1011659. doi: 10.3389/fgene.2022.1011659.

58. *Yusuf S.O., Chen P.* Research Progress in Bronchopulmonary Dysplasia: A Narrative Review by Etiology. Open Journal of Pediatrics, 2022.Vol.12.P.554-568. https://doi.org/10.4236/ojped.2022.123058.

59. *Zhou W., Shao F., Li J.* Bioinformatic analysis of the molecular mechanism underlying bronchial pulmonary dysplasia using a text mining approach. Medicine, 2019. Vol. 98. P. e18493. doi: 10.1097/MD.0000000000018493.

Контактная информация:

Тарабаева Анель Саидовна - к.м.н., профессор кафедры общей иммунологии им. А.А. Шортанбаева, НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 050000, г. Алматы, ул. Богенбай батыра, 153;

E-mail: tarabaeva.a@kaznmu.kz

Телефон: 8 701 204 20 95

Автор-корреспондент:

Абильбаева Арайлым Асылхановна – PhD, ассоциированный профессор без звания кафедры общей иммунологии им. А.А. Шортанбаева, НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 050000, г. Алматы, ул. Богенбай батыра, 153;

E-mail: abilbaeva.a@kaznmu.kz

Телефон: + 7 702 214 89 65, 8 708 347 62 77

Получена: 11 Марта 2024 / Принята: 15 Октября 2024 / Опубликована online: 30 Декабря 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.6.020

УДК 616.5-002.828-085

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ УСТОЙЧИВОСТИ ДЕРМАТОФИТОВ К АНТИМИКОТИЧЕСКИМ ПРЕПАРАТАМ

Алма А. Аймолдина[1], https://orcid.org/0000-0001-7629-6926

Гульнар Р. Батпенова[1], https://orcid.org/0000-0001-6079-2044

Тогжан О. Алгазина[1], https://orcid.org/0000-0002-1178-5574

Владимир С. Киян[2], https://orcid.org/0000-0001-9787-9151

Юлия С. Перцух[1], https://orcid.org/0009-0007-7614-0981

Дархан М. Амантаев[1], https://orcid.org/0000-0003-2313-6026

[1] НАО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан;
[2] ТОО «Национальный центр биотехнологии», г. Астана, Республика Казахстан.

Резюме

Актуальность: Поскольку использование противогрибковых средств для борьбы с микозами, вызванными дерматофитами, становится все более распространенным, растет обеспокоенность по поводу увеличения случаев резистентности к противогрибковым препаратам. В настоящее время эта проблема аналогична проблемам устойчивости к антибактериальным и противовирусным препаратам.

Цель: Анализ научной информации о современном состоянии резистетности возбудителей дерматофитных инфекций кожи к противогрибковым препаратам.

Стратегия поиска: Поиск научных публикаций проводился в базах данных PubMed, Elsiever, Medline, в специализированной поисковой системе GoogleScholar. Для анализа был отобран 71 источник, опубликованные в течение последних 10 лет. *Критерии включения:* полнотекстные публикации, изданные на английском и русском языках в течение последних 10 лет. *Критерии исключения:* абстракты, дубликаты статей, публикации ранее 2013 года, нерелевантные публикации.

Результаты: Устойчивость к противогрибковым препаратам может возникать естественным путем или развиваться со временем, когда грибы подвергаются воздействию противогрибковых препаратов. Для объяснения феномена устойчивости к противогрибковым препаратам было предложено несколько механизмов, таких как отток лекарственного средства грибковыми клетками, детоксикация лекарственного средства грибковыми клетками, мутации генов-мишеней, а также устойчивость, обусловленная структурными элементами грибковой клетки и т. д. Установлено, что частота устойчивых к тербинафину изолятов Trichophyton увеличивается. Условно-патогенные микроорганизмы, такие как виды Aspergillus и Candida, развили устойчивость к классическим азолам, таким как итраконазол и флуконазол, а также к новым азолам, таким как позаконазол и вориконазол. Антимикотики местного применения, такие как эфинаконазол и тавборол, используются редко, однако они вызывают резистентность Trichophyton rubrum. Вызывает серьезную тревогу появление видов Trichophyton mentagrophytes/interdigitale, Candida auris и Aspergillus с множественной лекарственной устойчивостью, вызывающих тяжелые инфекции.

Выводы: Следует рассмотреть возможность проведения рутинной AFST для определения наиболее эффективного лечения, особенно в случае неэффективности терапии. Комбинированное лечение пероральными и местными противогрибковыми препаратами может быть рассмотрено для лечения резистентных инфекций.

***Ключевые слова**: микоз, дерматофития, дерматофиты, устойчивость, антимикотики, противогрибковые препараты.*

Summary

CURRENT STATE OF DERMATOPHYTE RESISTANCE TO ANTIMYCOTIC AGENTS

Alma A. Aimoldina[1], https://orcid.org/0000-0001-7629-6926

Gulnar R. Batpenova[1], https://orcid.org/0000-0001-6079-2044

Togzhan O. Algazina[1], https://orcid.org/0000-0002-1178-5574

Yuliya S. Pertsukh[1], https://orcid.org/0009-0007-7614-0981

Darkhan M. Amantayev[1], https://orcid.org/0000-0003-2313-6026

Vladimir S. Kiyan[2], https://orcid.org/0000-0001-9787-9151

[1] NCJSC “Astana Medical University”, Astana, Republic of Kazakhstan;
[2] Republican State Enterprise “National Center for Biotechnology”, Astana, Republic of Kazakhstan.

Background: As the use of antifungals to control mycoses caused by dermatophytes becomes more common, there is growing concern about increasing cases of antifungal resistance. Currently, this problem is similar to the problems of

resistance to antibacterial and antiviral drugs.

Aim: Analysis of scientific information on the current state of resistance of pathogens of dermatophytic skin infections to antifungal drugs.

Search strategy: The search for scientific publications was conducted in databases PubMed, Elsiever, Medline, GoogleScholar. A total of 71 sources published within the past 10 years were selected for analysis. *The inclusion criteria* were full-text publications in English and Russian published within the past 10 years. *Exclusion criteria* included abstracts, duplicate articles, publications prior to 2013, and irrelevant studies.

Results: Antifungal resistance can occur naturally or develop over time when fungi are exposed to antifungal drugs. Several mechanisms have been proposed to explain the phenomenon of antifungal drug resistance, such as drug efflux by fungal cells, drug detoxification by fungal cells, mutations in target genes, and resistance due to fungal cell structural elements, etc. Frequency of terbinafine-resistant isolates Trichophyton increases. Opportunistic pathogens such as Aspergillus and Candida species have developed resistance to classic azoles such as itraconazole and fluconazole, as well as to new azoles such as posaconazole and voriconazole. Topical antimycotics such as efinaconazole and tavaborole are rarely used but have been associated with resistance in Trichophyton rubrum. The emergence of multidrug-resistant Trichophyton mentagrophytes/interdigitale, Candida auris and Aspergillus species causing severe infections is of grave concern.

Conclusion: Routine AFST should be considered to determine the most effective treatment, especially in cases of treatment failure. Combination treatment with oral and topical antifungals may be considered for the treatment of resistant infections.

Keywords*: mycosis, dermatophytosis, dermatophytes, resistance, antimycotics, antifungal drugs.*

Түйіндеме

ДЕРМАТОФИТТЕРДІҢ АНТИМИКОТИКАЛЫҚ ПРЕПАРАТТАРҒА ТӨЗІМДІЛІГІНІҢ ҚАЗІРГІ ЖАҒДАЙЫ

Алма А. Аймолдина[1], https://orcid.org/0000-0001-7629-6926

Гульнар Р. Батпенова[1], https://orcid.org/0000-0001-6079-2044

Тогжан О. Алгазина[1], https://orcid.org/0000-0002-1178-5574

Владимир С. Киян[2], https://orcid.org/0000-0001-9787-9151

Юлия С. Перцух[1], https://orcid.org/0009-0007-7614-0981

Дархан М. Амантаев[1], https://orcid.org/0000-0003-2313-6026

[1] **«Астана медицина университеті» КеАҚ, Астана қ., Қазақстан Республикасы;**
[2] **«Ұлттық биотехнология орталығы» ЖШС, Астана қ., Қазақстан Республикасы.**

Анықтама: Дерматофиттерден туындаған микоздарды бақылау үшін зеңге қарсы препараттарды қолдану кең таралғандықтан, зеңге қарсы төзімділіктің жоғарылау жиілігі туралы алаңдаушылық артуда. Қазіргі уақытта бұл мәселе бактерияға қарсы және вирусқа қарсы препараттарға төзімділік мәселелеріне ұқсас.

Мақсаты: Терінің дерматофитті инфекциясы қоздырғыштарының зеңге қарсы препараттарға төзімділігінің қазіргі жағдайы туралы ғылыми ақпаратты талдау.

Іздеу стратегиясы: Ғылыми басылымдарды іздеу PubMed, Elsiever, Medline деректер базасында және GoogleScholar мамандандырылған іздеу жүйесінде жүргізілді. Талдау үшін соңғы 10 жылда жарияланған барлығы 71 дереккөз таңдалды. *Зерттеуге қосу критерийлері*: соңғы 10 жылда ағылшын және орыс тілдерінде жарияланған толық мәтінді басылымдар. *Алып тастау критерийлері*: тезистер, қайталанатын мақалалар, 2013 жылға дейінгі жарияланымдар, қатысы жоқ басылымдар.

Нәтижелер: Саңырауқұлақтарға қарсы тұрақтылық табиғи түрде пайда болуы немесе саңырауқұлақтарға қарсы препараттардың әсерінен уақыт өте келе дамуы мүмкін. Саңырауқұлақ жасушалары арқылы дәрілік заттардың ағуы, саңырауқұлақ жасушалары арқылы дәрілік заттардың детоксикациясы, мақсатты гендердің мутациялары және саңырауқұлақ жасушаларының құрылымдық элементтеріне байланысты төзімділік және т.б. сияқты зеңге қарсы препараттарға төзімділік құбылысын түсіндірудің бірнеше механизмдері ұсынылды. Тербинафинге төзімді трихофитон изоляттарының жиілігі артып келеді. Aspergillus және Candida түрлері сияқты шартты патогендер итраконазол және флуконазол сияқты классикалық азолдарға, сондай-ақ позаконазол және вориконазол сияқты жаңа азолдарға төзімділікті дамытты. Эфинаконазол және таваборол сияқты жергілікті антимикотиктер сирек қолданылады, бірақ Trichophyton rubrum резистенттілігімен байланысты. Ауыр инфекцияларды тудыратын көп дәріге төзімді Trichophyton mentagrophytes/interdigitale, Candida auris және Aspergillus түрлерінің пайда болуы үлкен алаңдаушылық тудырады.

Қорытынды: Ең тиімді емдеуді анықтау үшін, әсіресе емнің тиімсіздігі жағдайында әдеттегі AFST қарастырылуы керек. Резистентті инфекцияларды емдеу үшін пероральді және жергілікті зеңге қарсы препараттармен біріктірілген емдеу қарастырылуы мүмкін.

Түйінді сөздер*: микоздар, дерматофитиялар, дерматофиттер, төзімділік, антимикотиктер, саңырауқұлақтарға қарсы препараттар.*

Для цитирования / For citation / Дәйексөз үшін:

Аймолдина А.А., Батпенова Г.Р., Алгазина Т.О., Киян В.С., Перцух Ю.С., Амантаев Д.М. Современное состояние устойчивости дерматофитов к антимикотическим препаратам // Наука и Здравоохранение. 2024. Т.26 (6). С. 173-183. doi 10.34689/SH.2024.26.6.020

Aimoldina A.A., Batpenova G.R., Algazina T.O., Pertsukh Yu.S, Amantayev D.M., Kiyan V.S. Current state of dermatophyte resistance to antimycotic agents // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2024. Vol.26 (6), pp. 173-183. *doi 10.34689/SH.2024.26.6.020*

Аймолдина А.А., Батпенова Г.Р., Алгазина Т.О., Киян В.С., Перцух Ю.С., Амантаев Д.М. Дерматофиттердің антимикотикалық препараттарға төзімділігінің қазіргі жағдайы // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2024. Т.26 (6). Б. 173-183. *doi 10.34689/SH.2024.26.6.020*

Введение

Дерматофиты – преимущественно патогенная группа грибов, ответственных за наиболее распространенные грибковые инфекции у человека, известные как дерматофитии. Эти грибы состоят из близкородственных нитчатых видов со специфической склонностью к заражению ороговевших тканей, включая кожу, волосы и ногти. Среди дерматофитов Trichophyton rubrum имеет статус наиболее частого возбудителя этих инфекций. Тем не менее, примечательно, что в отдельных регионах мира растет число инфекций, приписываемых другим видам, в частности T. interdigitale и T. mentagrophytes [63]. Внутренние особенности, структуры или их модификации, которые позволяют грибам выживать в среде, содержащей противогрибковые агенты, приводят к противогрибковой резистентности [21]. Противогрибковая резистентность – это широкий термин, под которым понимается неспособность грибковой инфекции положительно реагировать на противогрибковое лечение. В настоящее время доступны только три типа противогрибковых препаратов – азолы, полиены и аллиламины, среди которых тербинафин является препаратом первой линии лечения грибковых инфекций кожи, назначаемым местно или системно в зависимости от тяжести случая [14]. Следовательно, последствия противогрибковой резистентности будут более разрушительными, чем устойчивость к антибиотикам, поскольку устойчивость к противогрибковым препаратам серьезно сужает варианты лечения, доступные для людей и животных. Таким образом, появление резистентных дерматофитий, в первую очередь проявляющихся при таких состояниях, как микоз тела и паховой области, в последние годы стало причиной глобальной обеспокоенности. В таких странах, как Индия и другие части Азии, устойчивость проявилась в виде вспышки резистентного к тербинафину T. indotineae [6, 31]. Это явление привело к возобновлению внимания исследователей к дерматофитиям. Учитывая значительный рост числа резистентных грибковых патогенов, обусловленный широким использованием антимикотических препаратов для лечения поверхностных микозов, крайне важно подчеркнуть значение противогрибковой резистентности, требующей внимания наряду с антибактериальной и противовирусной резистентности.

Поскольку использование противогрибковых средств для борьбы с поверхностными микозами, вызываемыми дерматофитами, становится все более распространенным, резистентность к антимикотикам приводит к высокой заболеваемости и социально-экономическими потерям среди людей, а также экономическим потерям среди животных. В связи с этим, мы провели этот обзор, чтобы изучить растущую устойчивость грибковых патогенов, включая виды Trichophyton, и появление штаммов с множественной лекарственной устойчивостью.

Цель: Анализ научной информации о современном состоянии резистетности возбудителей дерматофитных инфекций кожи к противогрибковым препаратам.

Стратегия поиска: Поиск научных публикаций проводился в базах данных PubMed, Elsiever, Medline, в специализированной поисковой системе GoogleScholar по следующим ключевым словам: «дерматомикозы», «резистентность», «устойчивость», «дерматофиты», «антимикотики». Всего было найдено 162 литературных источника, из которых для анализа был отобран 71 источник. *Критерии включения:* полнотекстные публикации, изданные на английском и русском языках в течение последних 10 лет. *Критерии исключения:* абстракты, дубликаты статей, публикации ранее 2013 года, нерелевантные публикации. Исследование *P.K. Mukherjee et al.* от 2003 г. было отмечено нами, так как впервые описывает зарегистрированный случай резистентности дерматофитов к тербинафину.

Результаты поиска.

Механизмы противогрибковой резистентности и ее оценка

В возникновении противогрибковой резистентности у грибковых патогенов играют роль различные механизмы. Определенные виды грибов могут проявлять врожденную устойчивость к противогрибковым препаратам, то есть они естественным образом не подвержены влиянию противогрибкового средства даже при лечении обычно эффективными дозами. Например, первоначальная устойчивость дерматофитов к аллиламинам, таким как тербинафин, была впервые зарегистрирована в 2003 году [49]. Азолы, такие как флуконазол, естественно неэффективны против инфекций, вызванных плесенью, например видами Aspergillus. Напротив, устойчивость, которая развивается после воздействия противогрибковых препаратов, известна как вторичная или приобретенная устойчивость. Азолы обладают фунгистатическим действием (т.е. подавляют рост грибов), тогда как аллиламины обладают фунгицидным действием и способны убивать грибы [72, 32]. Следовательно, развитие приобретенной устойчивости к азолам у дерматофитов более вероятно по сравнению с аллиламинами. Кроме того, у дрожжей, таких как Candida albicans, часто наблюдается приобретенная устойчивость к флуконазолу [14]. Предыдущие исследования показали, что неудачи лечения тербинафином также могут быть связаны с факторами, связанными с хозяином или самим лечением, которые приводят к так называемой клинической резистентности [23]. Эти факторы включают

недостаточный режим лечения с точки зрения дозировки и продолжительности, а также плохое соблюдение пациентами режима лечения [69].

Устойчивость микроорганизмов к лекарственным средствам возникает, когда микроорганизм, например гриб, проявляет пониженную чувствительность к противогрибковому агенту. Европейский комитет по тестированию чувствительности к противомикробным препаратам (EUCAST) и Институт клинических и лабораторных стандартов (CLSI) разработали стандартизированный подход in vitro для оценки чувствительности к противогрибковым препаратам дрожжей, плесени и дерматофитов [3]. Этот метод основан на измерении минимальной ингибирующей концентрации и сравнение ее с клинической контрольной точкой. Хотя существуют установленные контрольные точки для распространенных патогенов, специфичных для конкретных лекарств и видов, таких руководств для редких дрожжевых грибков, плесени и дерматофитов нет. В отсутствие конкретных контрольных точек для редких грибов для определения верхнего предела восприимчивости в популяции дикого типа используются эпидемиологические пороговые значения [16]. Важно отметить, что тестирование чувствительности к противогрибковым препаратам может быть затруднено из-за ненадежности некоторых лекарств (например, каспофунгина) и поведения некоторых видов (например, Candida glabrata), что делает стандартизированное тестирование менее надежным в этих случаях [15]. Хотя методы CLSI и EUCAST для определения минимальных ингибирующих концентраций могут иметь различия, приводящие к различным контрольным точкам, оба подхода основаны на понимании того, как противогрибковые препараты взаимодействуют с грибами на животных моделях и пациентах. Важно подчеркнуть, что не существует абсолютной прямой корреляции между минимальной ингибирующей концентрацией in vitro и клиническим ответом пациента. Чтобы решить проблему вариабельности ответа, лекарственная устойчивость классифицируется на основе вероятности успеха лечения, неопределенности в отношении его эффективности или вероятности неудачи лечения. Тестирование чувствительности к противогрибковым препаратам служит ценным инструментом для выявления штаммов грибков, которые склонны приводить к неэффективности лечения, а также для мониторинга изменений чувствительности или появления новых механизмов устойчивости к лекарственным средствам с течением времени. Стоит отметить, что тестирование чувствительности к противогрибковым препаратам обычно используется для оценки дрожжевых грибков, но официально не рекомендуется Американским обществом инфекционных заболеваний для оценки видов Aspergillus [53].

Устойчивость к тербинафину

Тербинафин обычно используется для эффективного лечения дерматофитных инфекций, таких как онихомикоз. Он известен своей высокой эффективностью. Устойчивость к тербинафину главным образом связана со специфическими генетическими мутациями, обнаруженными в гене скваленэпоксидазы (SQLE) [63]. Основной мишенью тербинафина является продукт этого гена. Интересно, что некоторые дерматофиты, такие как T. rubrum и T. interdigitale, демонстрируют особый механизм устойчивости за счет усиления экспрессии гена салицилат-1-монооксигеназы, тем самым повышая их устойчивость к тербинафину. Более того, такие плесеневые грибы, как Aspergillus fumigatus, могут приобретать устойчивость к тербинафину за счет существования экстраплазмидных копий гена SQLE [59]. Чтобы раскрыть эти инновационные механизмы устойчивости грибковых патогенов к тербинафину, ценную информацию может дать применение методов молекулярной биологии, таких как полимеразная цепная реакция в реальном времени, анализ мутаций и анализ экспрессии генов. Так, в Индии наблюдаются значительные изменения в эпидемиологии дерматофитий. Заболеваемость инфекциями T. rubrum снизилась, тогда как встречаемость новых типов штаммов T. mentagrophytes/T. interdigitale complex, особенно инфекции T. mentagrophytes, увеличивается [64]. Кроме того, появились сообщения о новом патогене Trichophyton indotineae, который отличается от T. interdigitale [34]. Несмотря на эти изменения, в Индии все чаще регистрируется вызывающая тревогу тенденция стойкой поверхностной дерматофитии, преимущественно резистентной к тербинафину (встречающаяся в диапазоне 16-77%) [13]. Различные факторы, такие как теплый и влажный климат, перенаселенность, ошибочный диагноз и неправильное использование комбинированных топических стероидов и противомикробных кремов, могут способствовать наблюдаемому росту резистентности к тербинафину [58]. Обеспокоенность выходит за пределы Индии, поскольку штаммы Trichophyton, устойчивые к тербинафину, были зарегистрированы в различных странах, включая Японию, Китай, Данию, Польшу, Бельгию, Германию, США, Канаду и Ближний Восток. [50]. Крайне важно признать, что может иметь место занижение данных о резистентности к тербинафину, поскольку рутинное тестирование чувствительности к противогрибковым препаратам обычно не проводится в клинической практике [60]. Однако высокий уровень резистентности к тербинафину вызывает беспокойство, и решение этой растущей проблемы должно стать темой обсуждения и действий на глобальных форумах здравоохранения [22].

Устойчивость к азолу

Азолы представляют собой самую большую категорию противогрибковых препаратов. В настоящее время в клинической практике для лечения дерматофитий используются три поколения азолов. Первое поколение азолов включает в свою кольцевую структуру имидазол. Эти соединения, применяемые преимущественно местно (за исключением кетоконазола), имеют ограниченную биодоступность при пероральном приеме и демонстрируют высокий уровень токсичности при системном применении. И наоборот, второе и третье поколения азолов характеризуются триазольной кольцевой структурой, отличающей их от имидазольного состава, обнаруженного в первом поколении [42]. Сообщаемый уровень устойчивости к азолам у дерматофитов составляет 19% [52]. Механизмы устойчивости к азолам у дерматофитов до конца не изучены, но экспериментальные исследования предложили потенциальные механизмы, включая отток лекарственного средства. Ключевой аспект высокого

уровня устойчивости к азолам у патогенных грибов вращается вокруг энергозависимого оттока, которому способствуют мембраносвязанные транспортеры, при этом ключевую роль играет суперсемейство транспортеров АТФ-связывающей кассеты (ABC). Эти транспортеры обладают способностью выводить нежелательные вещества из клеток, а устойчивость к триазолам у различных грибов связана со сверхэкспрессией специфических транспортеров ABC, особенно из семейства ABCG (PDR) [39, 67]. У дерматофитов существование переносчиков ABC было подтверждено в экспериментальных исследованиях, при этом имеются данные, свидетельствующие об их участии в патогенности, как это видно на изолятах T. rubrum, устойчивых к множеству противогрибковых препаратов [46]. 14α-ланостеролдеметилаза, которая необходима для действия лекарств, регулируется геном Erg11 [18]. У дрожжей устойчивость к азолам часто связана с такими механизмами, как сверхэкспрессия генных продуктов и мутации Erg11, но эти специфические механизмы до сих пор не наблюдались у дерматофитов [68]. В ответ на стресс, вызванный окружающей средой и лекарствами, дерматофиты продемонстрировали секрецию разнообразных белков как часть своей адаптивной реакции. Определенные белки, в том числе белки теплового шока, такие как hsp70, hsp90 и PacC, вносят значительный вклад в вирулентность дерматофитов [40]. Хотя точная связь между этими белками и устойчивостью к лекарствам не совсем понятна, существует гипотеза, что адаптация к стрессу позволяет клетке противостоять присутствию лекарств и может способствовать постепенному развитию более устойчивых механизмов резистентности с течением времени [54]. Кроме того, воздействие противогрибковых и цитотоксических препаратов в субингибирующих концентрациях вызывает стрессовые реакции, приводящие к усилению экспрессии генов, связанных с клеточной детоксикацией, оттоком лекарств и сигнальными путями. Этот механизм, вероятно, играет роль в толерантности к лекарствам. Учитывая это, изучение ингибирования белков теплового шока можно считать потенциальным направлением для будущих исследований в области разработки противогрибковых препаратов [38]. Ввиду ограниченного успеха в лечении поверхностных грибковых инфекций с помощью существующих методов лечения были разработаны новые противогрибковые препараты триазола с целью достижения более высокой эффективности и более эффективной борьбы с устойчивыми инфекциями. Были зарегистрированы случаи, когда грибковые инфекции кожи, которые изначально были устойчивы к первичному противогрибковому лечению, такому как тербинафин и итраконазол, показали положительные ответы на позаконазол и вориконазол – пероральные триазолы нового поколения [30, 51, 25]. Тем не менее, крайне важно подчеркнуть, что может возникнуть устойчивость и к этим более современным препаратам. Позаконазол продемонстрировал фунгицидную активность против видов Candida и Aspergillus in vitro и иногда используется не по назначению для лечения поверхностных микозов. Однако сообщалось, что грибы окружающей среды, такие как определенные виды Aspergillus, изредка вызывающие онихомикоз, проявляют устойчивость к позаконазолу. Эта устойчивость связана с мутациями в генах, кодирующих 14 деметилаз α-стерола (cyp51A и cyp51B) – важных компонентов биосинтеза стеринов грибов [55]. Развитие резистентности к этим новым азольным противогрибковым препаратам может быть связано с перекрестной резистентностью к другим триазолам, таким как итраконазол или флуконазол, из-за их сопоставимых механизмов действия. Очевидно, чтобы решить эту проблему и сохранить эффективность существующих противогрибковых препаратов, необходимо усовершенствовать стратегии таргетного воздействия.

Устойчивость к гризеофульвину

Гризеофульвин, оригинальный системный противогрибковый препарат для лечения дерматофитоза, быстро накапливается в роговом слое, но его концентрация также быстро снижается после прекращения лечения, поскольку у него отсутствуют специфические механизмы удержания в роговом слое. Кроме того, пот может еще больше вымыть этот препарат из рогового слоя кожи. Механизмом его действия можно объяснить длительные сроки лечения, продолжающееся недели и даже месяцы, необходимые при терапии дерматофитий гризеофульвином. Этот механизм включает ингибирование агрегации микротрубочек и требует значительного времени, чтобы дерматофиты стали нежизнеспособными, учитывая их медленный рост. Данные из разных стран сообщают о случаях появления изолятов дерматофитов, устойчивых к гризеофульвину [71]. Например, недавнее исследование, проведенное в Индии, показало, что гризеофульвин продемонстрировал ограниченную эффективность при моде минимальной ингибирующей концентрации (МИК) на уровне 4 мкг/мл. Примерно 98% изолятов в этом исследовании имели МИК, равную или превышающую 2 мкг/мл. В другом исследовании, проведенном в той же стране, сообщалось, что гризеофульвин был наименее эффективным препаратом in vitro с модальной МИК 32 мкг/мл. В обоих исследованиях преобладающим видом был T. interdigitale. Примечательно, что некоторые исследователи заметили, что активность гризеофульвина in vitro в отношении T. mentagrophytes оказывается ниже, чем его активность в отношении T. rubrum [56]. Хотя точный механизм действия гризеофульвина остается неустановленным, есть данные, свидетельствующие о том, что при воздействии гризеофульвина у четырех видов Trichophyton с нарушенными генами MDR2 наблюдалось повышенное содержание транскриптов MDR4 [41]. Более того, была документально подтверждена повышенная экспрессия Tru MDR1 в ответ на воздействие гризеофульвина. Это указывает на то, что эффлюксные насосы могут играть роль в придании устойчивости к гризеофульвину [14].

Развитие резистентности к недавно одобренным противогрибковым препаратам на основе триазола

В области борьбы с поверхностными грибковыми инфекциями, где наблюдается нехватка действительно эффективных методов лечения, появление новых триазольных противогрибковых препаратов представляет собой значительный шаг вперед. Эти инновационные противогрибковые препараты были тщательно разработаны, чтобы продемонстрировать повышенную эффективность, устранить ограничения существующих методов лечения и более эффективно бороться с

устойчивыми инфекциями. В медицинской среде имеется множество случаев, когда традиционные подходы, такие как первичная противогрибковая терапия тербинафином и итраконазолом, сталкивались с огромными проблемами в условиях устойчивых грибковых инфекций. Однако появление позаконазола и вориконазола, принадлежащих к новому классу триазолов, дало новую надежду. В отчетах имеется множество подробно описанных случаев, когда эти передовые противогрибковые препараты продемонстрировали хорошую эффективность, обеспечив терапевтическую спасательную линию для случаев, которые ранее не ответили на традиционные методы лечения [9, 35]. Хотя появление новых противогрибковых препаратов, таких как позаконазол, несомненно, привело к трансформационному сдвигу в терапевтическом поле, резистентность по-прежнему остается потенциальной проблемой. Как и в случае с любым новым классом лекарств, существует необходимость постоянной бдительности и исследований для мониторинга и понимания возникновения резистентности к этим многообещающим методам лечения. Позаконазол, передовой триазол для перорального применения, показал значительные перспективы in vitro и нашел применение за пределами первоначально обозначенного использования, особенно при лечении поверхностных микозов. Задокументирована его фунгицидная активность, особенно в отношении видов Candida и Aspergillus, что означает значительный шаг вперед в области противогрибковых исследований. Однако крайне важно признать, что лабораторные условия могут не в полной мере отражать сложности реальных клинических сценариев, где такие факторы, как переменные, специфичные для пациента, и микробная адаптация, могут влиять на эффективность этих препаратов. Поскольку медицинское сообщество продолжает изучать и использовать потенциал позаконазола и аналогичных препаратов, динамическое взаимодействие между эффективностью препарата и развитием резистентности остается областью, требующей тщательного исследования для обеспечения устойчивой эффективности этих ценных терапевтических средств [36]. Несмотря на успехи, достигнутые в противогрибковых исследованиях, сохраняются проблемы, связанные с грибками окружающей среды, особенно видами Aspergillus, которые были идентифицированы как возбудители онихомикоза. Заметная неудача возникает в контексте позаконазола, мощного противогрибкового средства, относящегося к классу пероральных триазолов нового поколения. Появились сообщения, указывающие на случаи устойчивости к позаконазолу среди грибов окружающей среды, и это явление связано с мутациями в важнейших генах, кодирующих 14 деметилаз альфа-стерола, в частности cyp51A и cyp51B. Эти деметилазы играют незаменимую роль в сложном процессе биосинтеза стеринов грибов. Появление мутаций в этих генетических компонентах подрывает эффективность позаконазола, поскольку изменения в этих ключевых генах мешают способности препарата оказывать фунгицидное действие. Это открытие не только подчеркивает адаптивность грибов окружающей среды, но также подчеркивает необходимость постоянного изучения и адаптации противогрибковых стратегий для решения проблем, развивающихся в сфере грибковых инфекций. Поиск инновационных решений и четкое понимание генетических основ резистентности остаются задачами в продолжающейся борьбе со сложностями онихомикоза и связанных с ним грибковых заболеваний [2, 27]. Более того, в пределах спектра видов Candida, включая C. albicans, C. glabrata, C. tropicalis и C. parapsilosis, существует потенциал устойчивости к вориконазолу – триазольному противогрибковому средству, разработанному как синтетическое производное флуконазола. Вориконазол, хотя и был одобрен FDA в 2002 году для лечения кожного кандидоза, расширяет свое применение за счет использования при лечении различных поверхностных грибковых инфекций. Однако известны случаи, когда определенные штаммы Candida проявляют устойчивость к этому варианту терапии [14]. Сложная динамика резистентности включает в себя множество факторов, возможно, включая генетические вариации внутри вида Candida, которые препятствуют целевому действию препарата. Поскольку механизм действия вориконазола основан на ингибировании синтеза эргостерола грибов посредством вмешательства в ферментную систему цитохрома P450, изменения в этих путях могут привести к резистентности. Это подчеркивает необходимость продолжения исследований для анализа молекулярных нюансов механизмов резистентности, что позволит усовершенствовать стратегии лечения и разработать альтернативные подходы для эффективного противодействия видам Candida, которые могут ускользать от воздействия вориконазола. При противогрибковой терапии необходимо всестороннее понимание закономерностей резистентности для оптимизации результатов лечения и обеспечения продолжительной эффективности доступных терапевтических вариантов [5]. Возникновение резистентности к этим новым азолам представляет собой сложное явление, которое часто связывают с перекрестной резистентностью, возникающей в результате применения других триазолов, таких как итраконазол или флуконазол. В первую очередь это связано с тем, что данные соединения имеют схожий механизм действия, тем самым создавая потенциальную уязвимость перед развивающейся устойчивостью грибков. Заметным кандидатом при поиске усовершенствованных противогрибковых стратегий является равуконазол – новый триазоловый противогрибковый препарат, который продемонстрировал многообещающую активность in vitro против широкого спектра грибковых патогенов. Спектр эффективности равуконазола распространяется на дерматофиты и различные виды Candida, демонстрируя его потенциал как универсального терапевтического средства. Кроме того, его ограниченная, но примечательная активность против недерматофитных плесеней, таких как S. brevicaulis и виды Fusarium, дает возможность его более обширного применения в борьбе с широким спектром грибковых инфекций. Исследование таких новых соединений не только разнообразит терапевтический арсенал, но и обещает преодолеть существующие проблемы, связанные с лекарственной устойчивостью, тем самым открывая путь к более эффективному лечению грибковых инфекций в различных клинических условиях [70]. Согласно нынешнему пониманию, устойчивость клинических штаммов к равуконазолу или его пролекарству фосравуконазолу

остается неизведанной территорией, и на сегодняшний день не зарегистрировано ни одного случая резистентности. Отсутствие документированной резистентности особенно примечательно, учитывая одобрение фосравуконазола в Японии в 2018 году для лечения дерматомикозов, что подчеркивает эффективность и надежность этого антимикотического препарата при лечении грибковых инфекций. Редкость или отсутствие резистентности до сих пор служит положительным индикатором надежности равуконазола и его пролекарства в клиническом применении. Однако бдительность и постоянный надзор имеют первостепенное значение, учитывая динамичный характер эволюции микроорганизмов и возможность развития устойчивости с течением времени. Отсутствие документально подтвержденной устойчивости к равуконазолу и фосравуконазолу открывает возможности для их дальнейшего изучения и использования в клинических условиях, что вносит ценный вклад в текущие усилия по борьбе с грибковыми инфекциями, особенно с теми, которые устойчивы к традиционным методам лечения. Регулярный мониторинг и исследования необходимы для того, чтобы предупредить потенциальные проблемы и обеспечивать устойчивую эффективность равуконазола в развивающейся сфере противогрибковой терапии [33].

Устойчивость к местным противогрибковым средствам

Местные противогрибковые препараты играют ключевую роль в терапии дерматофитий, предлагая локализованный и эффективный подход к лечению. Среди них следует отметить различные лекарственные формы, такие как аморолфин (широко используемый в Европе), таваборол (известный выбор в США), циклопирокс (используемый как в США, так и в Канаде), эфинаконазол (используемый в США, Канаде и Японии), и луликоназол (основной продукт в Японии). Широкое использование этих средств местного применения обусловлено присущими им преимуществами, включая снижение риска системных побочных эффектов и ограниченный потенциал лекарственного взаимодействия. В области чувствительности дерматофитов к местным противогрибковым препаратам появление естественных мутантов с низкой чувствительностью является редким явлением. Доступная литература подчеркивает нехватку сообщений, подтверждающих устойчивость к этим препаратам местного применения, что еще раз подчеркивает их эффективность в лечении дерматофитий. Эта редкость позволяет предположить, что упомянутые противогрибковые средства местного применения сохранили свою эффективность против природных штаммов дерматофитов. Однако важно признать динамическую природу эволюции грибов, и одним заметным исключением является документированная устойчивость in vitro к таваборолу. Такая устойчивость наблюдалась у T. rubrum, охватывая как эталонные штаммы, так и клинические изоляты. Возникновение резистентности к таваборолу может быть связано с наличием субингибирующих концентраций препарата в ногтевой пластинке и подногтевом пространстве [43]. Документально подтверждено, что таваборол проявляет низкую активность против видов Candida и Aspergillus по сравнению с тербинафином и азолами, за исключением флуконазола [1]. Также установлено, что более низкая чувствительность к таваборолу не приводит к перекрестной резистентности к другим противогрибковым препаратам, включая тербинафин, итраконазол, аморолфин и эфинаконазол. Более того, в 2019 году D. Monti at al. показали, что эфинаконазол может вызывать резистентность у T. rubrum. Резистентные штаммы T. rubrum также продемонстрировали перекрестную устойчивость к итраконазолу, но не к циклопироксу или аморолфину, что может быть связано с аналогичным механизмом действия азолов [47]. Интересно, что на сегодняшний день циклопирокс не продемонстрировал какого-либо потенциального развития резистентности у T. rubrum из-за его уникального механизма действия с низким потенциалом развития резистентности [26]. Имеются ограниченные данные о чувствительности in vitro дерматофитов и плесневых грибков окружающей среды к новому луликоназолу, который первоначально был одобрен FDA в 2013 году для лечения дерматофитии стоп и дерматофитии тела, вызванных T. rubrum, а затем одобрен в Японии в 2016 г. для лечения онихомикоза [28, 4, 62].

Этот вывод подчеркивает необходимость постоянного наблюдения и исследований для мониторинга потенциальных изменений в структуре восприимчивости и оказания помощи врачам в адаптации стратегий лечения для решения возникающих проблем при лечении дерматофитий (88). Местные противогрибковые средства относительно безопасны при длительном применении и обладают устойчивой эффективностью, тем не менее, их неконтролируемое применение может привести к потенциальному развитию резистентности [57].

Перекрестная и множественная резистентность к противогрибковым препаратам

Мутанты, устойчивые к тербинафину, проявляют перекрестную устойчивость к другим ингибиторам SQLE, что соответствует механизму, связанному с мутациями гена SQLE. Примечательно, что аморолфин оказывает ограниченное ингибирующее действие на скваленэпоксидазу наряду с влиянием на C-14-редуктазу и C8-изомеразу [7]. Исследование, проведенное *E. Ghelardi et al.* (2014) показали, что последовательное субкультивирование с субингибирую-щими концентрациями препарата приводило к заметному повышению МИК для тербинафина, итраконазола и аморолфина, при этом резистентность появлялась с высокой частотой [24]. Тем не менее, не было выявлено мутантов, устойчивых к циклопироксу. В отдельном исследовании штаммы, культивированные с флуконазолом, продемонстрировали повышенные МИК как для флуконазола, так и для итраконазола, а также штаммы, культивированные с интраконазолом, продемонстрировали более высокие МИК как для интраконазола, так и для флуконазола, что указывает на наличие перекрестной резистентности [29].

Хотя и нечасто, но выявляются вспышки, вызванные изолятами Trichophyton с множественной лекарственной устойчивостью, посредством комплексного полногеномного секвенирования и тестирования противогрибковой чувствительности [17, 44]. Изоляты Trichophyton из Индии, принадлежащие к комплексу Trichophyton mentagrophytes/interdigitale, продемонстри-

ровали устойчивость к множеству противогрибковых препаратов. Эта резистентность включала тербинафин, гризеофульвин и азолы, такие как итраконазол, флуконазол и вориконазол [66, 10]. Примечательно, что случаи инфекций, вызванных T. mentagrophytes, устойчивых к тербинафину, успешно лечатся местным применением циклопироксоламина и миконазола. Недавние обновления Центров по контролю и профилактике заболеваний подчеркивают рост числа видов Candida и Aspergillus с множественной лекарственной устойчивостью [37]. Сюда входят случаи приобретенной устойчивости к азолам и эхинокандинам, как по отдельности, так и в комбинации, как это наблюдалось у Candida glabrata [20]. Кроме того, Candida auris – новый патоген, известный своей склонностью вызывать тяжелые инвазивные инфекции и высокий уровень смертности в более чем 20 странах, показал устойчивость к нескольким категориям противогрибковых препаратов. [19]. Исследования in vitro выявили потенциальную эффективность триазолов, таких как равуконазол, для лечения лекарственно-устойчивого кандидоза, предлагая альтернативный путь лечения [12].

Преодоление противогрибковой резистентности

Для борьбы с противогрибковой устойчивостью применялись различные тактики, включая более высокие противогрибковые дозы, усовершенствованные системы доставки лекарств для оптимизации существующей противогрибковой эффективности, использование комбинированного противогрибкового лечения, хирургическое вмешательство при изолированных инфекциях, иммуномодуляцию и исследование экспериментальных противогрибковых средств [65]. Интенсивность дозы, хотя формально и не изучалась в контролируемых клинических исследованиях, подтверждается клиническими данными, которые позволяют предположить, что высокие дозы флуконазола являются безопасным и эффективным средством лечения чувствительных дозозависимых видов Candida. Недавние фармакодинамические исследования еще больше подтверждают целесообразность увеличения доз флуконазола для лечения таких штаммов Candida. Примечательно, что результаты моделирования инфекций на животных, проведенного D. Andes и его коллегами, а также A. Louie и его коллегами, указывают на то, что микологическая эффективность флуконазола связана с достижением соотношения площади под кривой к минимальной ингибирующей концентрации в диапазоне от 25 до 50 [14].

Из-за сложного и стойкого течения многих грибковых инфекций идея комбинирования нескольких противогрибковых препаратов получила распространение как стратегия повышения эффективности лечения, смягчения развития резистентности и потенциального уменьшения побочных эффектов. Важно отметить, что, за исключением криптококкового менингита, в настоящее время нет клинических доказательств, подтверждающих превосходство комбинированной противогрибковой терапии над лечением одним препаратом при рефрактерных грибковых инфекциях [11]. Имеющиеся в настоящее время скудные данные указывают на то, что комбинация нескольких противогрибковых агентов может потенциально препятствовать возникновению вторичной резистентности или снижать вероятность отбора штаммов грибов с врожденной устойчивостью. Среди немногих опубликованных исследований большинство предполагают, что комбинации, включающие амфотерицин B и флуцитозин, доказали свою эффективность в уменьшении возникновения резистентности к флуцитозину [8].

Растущие сложности, связанные с устойчивостью к противогрибковым препаратам, и появление прогрессивно устойчивых штаммов грибов усилили насущную потребность в разработке новых противогрибковых методов лечения. В настоящее время несколько новых противогрибковых соединений проходят оценку в клинических испытаниях фазы II–III [61, 48]. Среди них несколько инновационных триазольных противогрибковых средств, таких как вориконазол, позаконазол и, возможно, равуконазол, демонстрируют многообещающую эффективность как in vitro, так и in vivo против конкретных видов дрожжей и плесени, устойчивых к флуконазолу и итраконазолу. То, что эти препараты доступны в пероральных формах, позволяет проводить расширенную амбулаторную терапию. Однако, учитывая, что все эти противогрибковые препараты имеют один и тот же сайт-мишень (14α-деметилаза), существуют опасения по поводу потенциальной перекрестной резистентности между старыми и новыми триазолами [45].

Выводы. Неизбирательное безрецептурное использование противогрибковых препаратов при лечении дерматофитии ускорило рост противогрибковой резистентности. Микробиологическая противогрибковая резистентность определяется факторами, связанными с заражающим организмом, что обычно определяется генетическими изменениями. Клиническая противогрибковая резистентность, с другой стороны, обусловлена факторами, связанными с хозяином или лекарством. В настоящее время хорошо известно, что широко используемые против дерматофитов противогрибковые средства, такие как азолы и тербинафин, являются потенциальными индукторами резистентности. Однако полногеномное секвенирование дерматофитов поможет исследователям лучше понять патогенез грибковых заболеваний кожи и связанную с ними лекарственную устойчивость, что потенциально приведет к новым подходам к борьбе с противогрибковой устойчивостью. Кроме того, использование комбинированной терапии дает преимущество за счет синергетического действия различных противогрибковых препаратов с расширенным спектром активности, что может играть важную роль в снижении противогрибковой резистентности. Значительный прогресс был достигнут в нашем понимании биологии и диагностики устойчивости к противогрибковым препаратам. Однако сложные медицинские ситуации, с которыми сталкиваются пациенты, имеющие дело с резистентными микозами, в настоящее время затрудняют разработку простых методов выявления, предотвращения и устранения устойчивости к противогрибковым препаратам. Продолжающиеся исследования как в доклинической, так и в клинической сфере могут пролить свет на значение рутинного тестирования чувствительности in vitro в случаях рефрактерных микозов, а также изучить инновационные клинические подходы, направленные на борьбу с

устойчивостью патогенных грибов к противогрибковым препаратам.

Вклад авторов: *Все авторы в равной мере принимали участие в поиске, проведении анализа литературных источников и написании разделов статьи.*

Конфликтов 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. *Abastabar M., Haghani I., Shokohi T. et al.* Low In Vitro Antifungal Activity of Tavaborole against Yeasts and Molds from Onychomycosis. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2018. N 12 (62). e01632-18.

2. *Abastabar M., Hosseini T., Valadan R. et al.* Novel Point Mutations in cyp51A and cyp51B Genes Associated with Itraconazole and Posaconazole Resistance in Aspergillus clavatus Isolates. Microbial Drug Resistance. 2019. N 25(5). P. 652-662.

3. *Arendrup M. C., Cuenca-Estrella M., Lass-Flörl C., Hope W. W.* Breakpoints for antifungal agents: an update from EUCAST focussing on echinocandins against Candida spp. and triazoles against Aspergillus spp. Drug Resistance Updates: Reviews and Commentaries in Antimicrobial and Anticancer Chemotherapy. 2013. N 6 (16). C. 81-95.

4. *Baghi N., Shokohi T., Badali H. et al.* In vitro activity of new azoles luliconazole and lanoconazole compared with ten other antifungal drugs against clinical dermatophyte isolates. Medical Mycology. 2016. N 7 (54). P. 757-763.

5. *Beardsley J., Halliday C.L., Chen S. C., Sorrell T. C.* Responding to the emergence of antifungal drug resistance: Perspectives from the bench and the bedside. Future Microbiology. 2018. 13(10). P. 1175-1191.

6. *Bishnoi A., Vinay K., Dogra S.* Emergence of recalcitrant dermatophytosis in India. The Lancet. Infectious Diseases. 2018. N 3 (18). P. 250-251.

7. *Campoy S., Adrio J. L.* Antifungals // Biochemical Pharmacology. 2017. N 133. P. 86-96.

8. *Chandra J., Ghannoum M.A.* Flucytosine Treatment and Resistance Mechanisms. Antimicrobial Drug Resistance: Mechanisms of Drug Resistance / ed. by D. L. Mayers et al. Springer International Publishing, 2017. P. 407-413.

9. *Chen E., Ghannoum M., Elewski B. E.* Treatment-resistant tinea corporis, a potential public health issue. The British Journal of Dermatology. 2021. N 1 (184). P. 164-165.

10. *Das S., De A., Saha R. et al.* The Current Indian Epidemic of Dermatophytosis: A Study on Causative Agents and Sensitivity Patterns. Indian Journal of Dermatology. 2020. N 2 (65). P. 118-122.

11. *Day J. N., Chau, T. T., Wolbers M. et al.* Combination Antifungal Therapy for Cryptococcal Meningitis. New England Journal of Medicine. 2013. N 14 (368). P. 1291-1302.

12. *Dong J., Liang G., Zheng H. et al.* In Vitro activity of ravuconazole against Candida auris and vaginal candida isolates // Mycoses. 2021. N 6 (64). P. 651-655.

13. *Ebert A., Monod M., Salamin K. et al.* Alarming India-wide phenomenon of antifungal resistance in dermatophytes: A multicentre study. Mycoses. 2020. N 7 (63). P. 717-728.

14. *Eltokhy A. K., El-Abbasi A. M., Eltoukhi M. K., Iahbib Seddiki S. M., Ghannoum M.* A. The Escalating Specter of Antifungal Resistance in Superficial Mycoses. Preprints. 2023. N 1. P.7-14.

15. *Espinel-Ingroff A., Arendrup M. C., Pfaller M. A. et al.* Interlaboratory Variability of Caspofungin MICs for Candida spp. Using CLSI and EUCAST Methods: Should the Clinical Laboratory Be Testing This Agent? Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2013. N 12 (57). P. 5836-5842.

16. *Espinel-Ingroff A., Pfaller M. A., Bustamante B. et al.* Multilaboratory study of epidemiological cutoff values for detection of resistance in eight Candida species to fluconazole, posaconazole, and voriconazole. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2014. N 4 (58). P. 2006-2012.

17. *Fattahi A., Shirvani F., Ayatollahi A. et al.* Multidrug-resistant Trichophyton mentagrophytes genotype VIII in an Iranian family with generalized dermatophytosis: report of four cases and review of literature. International Journal of Dermatology. 2021. N 6 (60). P. 686-692.

18. *Feng W., Yang J., Xi Z. et al.* Mutations and/or Overexpressions of ERG4 and ERG11 Genes in Clinical Azoles-Resistant Isolates of Candida albicans. Microbial Drug Resistance. 2017. N 5 (23). P. 563-570.

19. *Forsberg K., Woodworth K., Walters M. et al.* Candida auris: The recent emergence of a multidrug-resistant fungal pathogen. Medical Mycology. 2019. N 1 (57). P. 1-12.

20. *Frías-De-León M. G., Hernández-Castro R., Conde-Cuevas E. et al.* Candida glabrata Antifungal Resistance and Virulence Factors, a Perfect Pathogenic Combination. Pharmaceutics. 2021. N 10 (13). P. 1529.

21. *Garcia-Rubio R., Monteiro M., Mellado E.* Azole Antifungal Drugs: Mode of Action and Resistance. Reference Module in Life Sciences. Elsevier, 2018. P. 427-437.

22. *Gaurav V., Bhattacharya S. N., Sharma N. et al.* Terbinafine resistance in dermatophytes: Time to revisit alternate antifungal therapy. Journal De Mycologie Medicale. 2021. N 1 (31). P. 101087.

23. *Ghannoum M., Isham N.* Fungal Nail Infections (Onychomycosis): A Never-Ending Story? PLOS Pathogens. 2014. N 6 (10). C. e1004105.

24. *Ghelardi E., Celandroni F., Gueye S.A. et al.* Potential of Ergosterol synthesis inhibitors to cause resistance or cross-resistance in Trichophyton rubrum. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2014. N 5 (58). P. 2825–2829.

25. *Gu D., Hatch M., Ghannoum M., Elewski B. E.* Treatment-resistant dermatophytosis: A representative case highlighting an emerging public health threat. JAAD Case Reports. 2020. N 11 (6). P. 1153-1155.

26. *Gupta A. K., Venkataraman M.* Antifungal resistance in superficial mycoses. Journal of Dermatological Treatment. 2022. N 33(4), P. 1888-1895.

27. *Hivary S., Fatahinia M., Halvaeezadeh M., Zarei A.* Luliconazole, a New Antifungal, vs Amphotericin B, Voriconazole, Posaconazole and Caspofungin against

Clinical and Environmental Aspergillus Nigri Complex. bioRxiv. 2019. doi: https://doi.org/10.1101/541185

28. *Hivary S., Fatahinia M., Halvaeezadeh M., Mahmoudabadi A. Z.* The potency of luliconazole against clinical and environmental Aspergillus nigri complex. Iranian Journal of Microbiology. 2020. N 11(6). P. 510-519.

29. *Hryncewicz-Gwozdz A., Kalinowska K., Plomer-Niezgoda E., Bielecki J., Jagielski T.* Increase in Resistance to Fluconazole and Itraconazole in Trichophyton rubrum Clinical Isolates by Sequential Passages In Vitro under Drug Pressure. Mycopathologia. N 176. P. 49-55.

30. *Hsieh A., Quenan S., Riat A., Toutous-Trellu L., Fontao L.* A new mutation in the SQLE gene of Trichophyton mentagrophytes associated to terbinafine resistance in a couple with disseminated tinea corporis. Journal De Mycologie Medicale. 2019. N 4 (29). P. 352-355.

31. *Jabet A., Brun S., Normand A.C. et al.* Extensive Dermatophytosis Caused by Terbinafine-Resistant Trichophyton indotineae, France. Emerging Infectious Diseases. 2022. N 1 (28). P. 229-233.

32. *Jiang Y., Luo W., Verweij P. E. et al.* Regional Differences in Antifungal Susceptibility of the Prevalent Dermatophyte Trichophyton rubrum. Mycopathologia. 2021. N 1(186). P. 53-70.

33. *Kano R., Hiruma J., Yokota M. et al.* In Vitro Ravuconazole Susceptibility of Anthropophilic Dermatophyte Strains Isolated from Japanese Patients. Japanese Journal of Infectious Diseases. 2020. N 3 (73). P. 250-252.

34. *Kano R., Kimura U., Kakurai M. et al.* Trichophyton indotineae sp. nov.: A New Highly Terbinafine-Resistant Anthropophilic Dermatophyte Species. Mycopathologia. 2020. N 6 (185). P. 947-958.

35. *Kumar S., Kaur A., Kaur S.* Autoimplantation Therapy in Extensive and Recalcitrant Dermatophytosis: A Case Series. The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology. 2021. N 1 (14). P. 34-37.

36. *Leung S., Poulakos M. N., Machin J.* Posaconazole: An Update of Its Clinical Use. Pharmacy. 2015. N 4 (3). P. 210-268.

37. *Marquez L., Quave C. L.* Prevalence and Therapeutic Challenges of Fungal Drug Resistance: Role for Plants in Drug Discovery. Antibiotics. 2020. N 4 (9). P. 150.

38. *Martinez-Rossi N. M., Jacob T. R., Sanches P. R. et al.* Heat Shock Proteins in Dermatophytes: Current Advances and Perspectives. Current Genomics. 2016. N 2 (17). P. 99-111.

39. *Martinez-Rossi N. M., Bitencourt T.A., Peres N. T. et al.* Dermatophyte Resistance to Antifungal Drugs: Mechanisms and Prospectus. Frontiers in Microbiology. 2018. N 9. P. 1108.

40. *Martinez-Rossi N. M., Peres N. T. A., Rossi A.* Pathogenesis of Dermatophytosis: Sensing the Host Tissue. Mycopathologia. 2017. N 1–2 (182). P. 215-227.

41. *Martins M. P., Franceschini A. C. C., Jacob T. R., Rossi A., Martinez-Rossi N. M.* Compensatory expression of multidrug-resistance genes encoding ABC transporters in dermatophytes. Journal of Medical Microbiology. 2016. N 7 (65). P. 605-610.

42. *Mast N., Zheng W., Stout C.D., Pikuleva I.A.* Antifungal Azoles: Structural Insights into Undesired Tight Binding to Cholesterol-Metabolizing CYP46A1. Molecular Pharmacology. 2013. N 1 (84). P. 86-94.

43. *Mazzantini D., Celandroni F., Calvigioni M., Lupetti A., Ghelardi E.* In Vitro Resistance and Evolution of Resistance to Tavaborole in Trichophyton rubrum. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2021. N 65(4). P. e02324-20.

44. *McTaggart L. R., Cabrera A., Cronin K., Kus J. V.* Antifungal Susceptibility of Clinical Yeast Isolates from a Large Canadian Reference Laboratory and Application of Whole-Genome Sequence Analysis To Elucidate Mechanisms of Acquired Resistance. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2020. N 9 (64). C. e00402-20.

45. *Monk B. C., Sagatova A. A., Hosseini P., Ruma Y. N., Wilson R. K., Keniya M. V.* Fungal Lanosterol 14α-demethylase: A target for next-generation antifungal design. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Proteins and Proteomics. 2020. N 3 (1868). P. 140206.

46. *Monod M., Feuermann M., Salamin K. et al.* Trichophyton rubrum Azole Resistance Mediated by a New ABC Transporter, TruMDR3 // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2019. N 11 (63). P. e00863-19.

47. *Monti D., Mazzantini D., Tampucci S. et al.* Ciclopirox and Efinaconazole Transungual Permeation, Antifungal Activity, and Proficiency To Induce Resistance in Trichophyton rubrum. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2019. N 10 (63). P. e00442-19.

48. *Mota Fernandes C., Dasilva D., Haranahalli K. et al.* The Future of Antifungal Drug Therapy: Novel Compounds and Targets. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2021. N 2 (65). P. e01719-20.

49. *Mukherjee P. K., Leidich S. D., Isham N., Leitner I., Ryder N. S., Ghannoum M. A.* Clinical Trichophyton rubrum strain exhibiting primary resistance to terbinafine. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2003. N 1 (47). P. 82-86.

50. *Nenoff P., Verma S. B., Ebert A., Süß A., Fischer E., Auerswald E.* Spread of Terbinafine-Resistant Trichophyton mentagrophytes Type VIII (India) in Germany-"The Tip of the Iceberg?". Journal of Fungi (Basel). 2020. N 4 (6). P. 207.

51. *Nofal A., Fawzy M. M., El-Hawary E. E.* Successful treatment of resistant onychomycosis with voriconazole in a liver transplant patient. Dermatologic Therapy. 2020. N 6 (33). P. e14014.

52. *Pai V., Ganavalli A., Kikkeri N. N.* Antifungal Resistance in Dermatology. Indian Journal of Dermatology. 2018. N 5 (63). P. 361-368.

53. *Perlin D. S., Rautemaa-Richardson R., Alastruey-Izquierdo A.* The global problem of antifungal resistance: prevalence, mechanisms, and management // The Lancet. Infectious Diseases. 2017. N 12 (17). P. e383–e392.

54. *Perlin D. S., Shor E., Zhao Y.* Update on Antifungal Drug Resistance. Current clinical microbiology reports. 2015. N 2 (2). P. 84-95.

55. *Roundtree M. T., Juvvadi P. R., Shwab E. K., Cole D. C., Steinbach W.J.* Aspergillus fumigatus Cyp51A and Cyp51B Proteins Are Compensatory in Function and Localize Differentially in Response to Antifungals and Cell Wall Inhibitors. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2020. N 10 (64). P. e00735-20.

56. *Rudramurthy S. M., Shankarnarayan S.A., Dogra S. et al.* Mutation in the Squalene Epoxidase Gene of Trichophyton interdigitale and Trichophyton rubrum Associated with Allylamine Resistance. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2018. N 5 (62). P. e02522-17.

57. *Sahni K., Singh S., Dogra S.* Newer Topical Treatments in Skin and Nail Dermatophyte Infections. Indian Dermatology Online Journal. 2018. N 3 (9). P. 149-158.

58. *Salehi Z., Shams-Ghahfarokhi M., Razzaghi-Abyaneh M.* Antifungal drug susceptibility profile of clinically important dermatophytes and determination of point mutations in terbinafine-resistant isolates. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases. 2018. N 10 (37). P. 1841-1846.

59. *Santos H. L., Lang E. A., Segato F., Rossi A., Martinez-Rossi N. M.* Terbinafine resistance conferred by multiple copies of the salicylate 1-monooxygenase gene in Trichophyton rubrum. Medical Mycology. 2018. N 3 (56). P. 378-381.

60. *Saunte D. M. L., Pereiro-Ferreirós M., Rodríguez-Cerdeira C. et al.* Emerging antifungal treatment failure of dermatophytosis in Europe: take care or it may become endemic. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV. 2021. N 7 (35). P. 1582-1586.

61. *Seyedmousavi S., Rafati H., Ilkit M., Tolooe A., Hedayati M. T., Verweij P.* Systemic Antifungal Agents: Current Status and Projected Future Developments. Methods in Molecular Biology / ed. by T. Lion. Springer, 2017. P. 107-139.

62. *Shimoyama H., Satoh K., Makimura K., Sei Y.* Epidemiological survey of onychomycosis pathogens in Japan by real-time PCR. Medical Mycology. 2019. N 6 (57). P. 675-680.

63. *Singh A., Masih A., Khurana A. et al.* High terbinafine resistance in Trichophyton interdigitale isolates in Delhi, India harbouring mutations in the squalene epoxidase gene. Mycoses. 2018. N 7 (61). P. 477-484.

64. *Singh A., Masih A., Monroy-Nieto J. et al.* A unique multidrug-resistant clonal Trichophyton population distinct from Trichophyton mentagrophytes/Trichophyton interdigitale complex causing an ongoing alarming dermatophytosis outbreak in India: Genomic insights and resistance profile. Fungal genetics and biology. 2019. N 133. P. 103266.

65. *Srinivasan A., Lopez-Ribot J. L., Ramasubramanian A.K.* Overcoming antifungal resistance. Drug Discovery Today: Technologies. 2014. N 11. P. 65-71.

66. *Süß A., Uhrlaß S., Ludes A., Verma S. B., Monod M., Krüger C., Nenoff P.* Extensive tinea corporis due to a terbinafine-resistant Trichophyton mentagrophytes isolate of the Indian genotype in a young infant from Bahrain in Germany. Der Hautarzt. 2019. N 11 (70). P. 888-896.

67. *Wilkens S.* Structure and mechanism of ABC transporters. F1000Prime Reports. 2015. N 7(14). doi:10.12703/P7-14

68. *Xiang M. J. Liu J. Y., Ni P. H. et al.* Erg11 mutations associated with azole resistance in clinical isolates of Candida albicans. FEMS yeast research. 2013. N 4 (13). P. 386-393.

69. *Yadav A., Jain K., Wang Y. et al.* Candida auris on apples: diversity and clinical significance. MBio. 2022. N 13(2). P. e00518-22.

70. *Yamaguchi H.* Potential of Ravuconazole and its Prodrugs as the New OralTherapeutics for Onychomycosis. Medical Mycology Journal. 2016. 57(4). P. E93-E110.

71. *Yenişehirli G., Tunçoğlu E., Yenişehirli A., Bulut Y.* In vitro activities of antifungal drugs against dermatophytes isolated in Tokat, Turkey. International Journal of Dermatology. 2013. N 12 (52). P. 1557-1560.

72. *Ghannoum M.* Azole resistance in dermatophytes: prevalence and mechanism of action. J Am Podiatr Med Assoc. 2016. N 106(1). P. 79-86.

Контактная информация:

Батпенова Гульнар Рыскельдыевна - д.м.н., профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии и дерматокосметологии НАО «Медицинский университет Астана», Президент Казахстанской ассоциации дерматовенерологов, дерматокосметологов, г. Астана, Республика Казахстан; Почтовый адрес: Республика Казахстан, 010000, г. Астана, пр. Республики 50/2; E-mail: batpenova.g@amu.kz; Телефон: +7 7172 39 61 79

Алгазина Тогжан Орымбаевна - PhD, доцент кафедры дерматовенерологии и дерматокосметологии НАО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан; Почтовый адрес: Республика Казахстан, 010000, г. Астана, пр. Республики 50/2; E-mail: khabdina.t@amu.kz; Телефон: +7 7172 39 61 79

Киян Владимир Сергеевич – PhD, заведующий лаборатории биоразнообразия и генетических ресурсов ТОО «Национальный центр биотехнологии», г. Астана, Республика Казахстан; Почтовый адрес: Республика Казахстан, 010000, г. Астана, Кургальжинское шоссе, здание 13/5; E-mail: kiyan@biocenter.kz; Телефон: +7 7172 70 75 78

Перцух Юлия Сергееена - ассистент кафедры дерматовенерологии и дерматокосметологии НАО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан; Почтовый адрес: Республика Казахстан, 010000, г. Астана, пр. Республики 50/2; E-mail: pertsukh.y@amu.kz; Телефон: +7 7172 39 61 79

Амантаев Дархан Мырзабекович - ассистент кафедры дерматовенерологии и дерматокосметологии НАО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан; Почтовый адрес: Республика Казахстан, 010000, г. Астана, пр. Республики 50/2; E-mail: amantayev.d@amu.kz; Телефон: +7 7172 39 61 79

Автор-корреспондент:

Аймолдина Алма Аманжоловна – магистр медицинский наук, докторант 2 года обучения по специальности 8D10102-Медицина, ассистент кафедры дерматовенерологии и дерматокосметологии НАО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 010000, г. Астана, пр. Республики 50/2.

E-mail: aimoldina.a@mail.ru

Телефон: +7 705 963 21 64

Получена: 13 Апреля 2024 / Принята: 02 Декабря 2024 / Опубликована online: 30 Декабря 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.6.021

УДК 616.379-008.64

МЕТАБОЛИЗМДІК СИНДРОМЫ БАР АДАМДАРДА NPY ЖӘНЕ FTO ГЕНДЕР ПОЛИМОРФИЗМДЕРІН ЗЕРТТЕУ: ӘДЕБИ ШОЛУ

Дильбар Н. Айдарбекова[1], https: orcid.org/0009-0008-6845-032X
Гульназ О. Нускабаева[1], https: orcid.org/0000-0002-2906-1427
Карлыгаш Ж. Садыкова[1], https: orcid.org/0000-0002-9120-8565
Нұрсұлтан С. Нұрдинов[1], https: orcid.org/0000-0001-5341-7211
Мария У. Анартаева[2], https: orcid.org/0000-0003-1087-6578
Гульзат Ж. Сарсенбаева[2], https: orcid.org/0000-0002-1518-6528
Канатжан С. Кемельбеков[2], https: orcid.org/0009-0008-1619-6278
Айзат А. Сейдахметова[2], https: orcid.org/0000-0002-5794-3814

[1] Қожа Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университет, Түркістан қ., Қазақстан Республикасы;
[2] «Оңтүстік Қазақстан медицина ақадемиясы» АҚ, Шымкент қ., Қазақстан Республикасы.

Түйіндеме

Кіріспе. Кешенді генетикалық зерттеу жүргізу метаболизмдік синдромның генетикалық предикторларының тұтас бейнесін қалыптастыруға мүмкіндік береді, бұл қазіргі заманғы денсаулық сақтаудың басым бағыты - адам ағзасының адекватты генетикалық маркерлерін анықтауға негізделген дербестендірілген медицина болғандықтан маңызды болып саналады, бұл өз кезегінде аталған зерттеудің өзектілігін анықтайды.

Зерттеу мақсаты: Метаболизмдік синдромы бар пациенттерде Нейропептид Y және FTO (fat mass and obesity associated) гендерінің полиморфизмі мәселесі бойынша әдебиеттерге шолу жасау.

Іздеу стратегиясы: Әдебиеттерді шолу барысында 2018 жылдан 2024 жылға дейін жарияланған PubMed, Medline, Google Scholar, Embase, Web of Science ғылыми дерекқорларынан 63 мақала талданды. Шолу жасау үшін кілт сөздер қолданылды: "метаболизмдік синдром", "NPY-дегі rs16147 генінің полиморфизмі (нейропептид Y)", "FTO rs9939609 генінің полиморфизмі".

Нәтижелер: Зерттеулер барысында ғалымдармен NPY rs16147 генінің полиморфизмі дене салмағымен, инсулинге төзімділікпен, қан сарысуындағы адипокин деңгейімен, глюкоза мен липидтер алмасуы, метаболизмдік синдром даму қаупімен және қан қысымы көрсеткіштері мен семіздік байланысты болатынын дәлелдеді. Ғылыми зерттеулер нәтижелері FTO генінің rs9939609 полиморфизмі семіздік және метаболизмдік синдром дамуының маңызды генетикалық предикторы екенін көрсетті.

Қорытынды: Жүргізілген әдебиеттерге шолуда FTO генінің rs9939609 полиморфизмі метаболизмдік синдром және оның компоненттерімен байланысы қытай, вьетнам, бразилия, иран, мексика және поляк популяцияларында анықталды. Алайда, зерттелетін полиморфизм мен метаболизмдік синдром арасындағы байланысты анықтамаған зерттеу нәтижелері бар, бұл деректердің сәйкессіздігін және қазақ популяциясындағы ұқсас зерттеулердің қажеттілігін көрсетеді. Қазақстанда семіздікпен және 2 типті қант диабетімен FTO генінің rs9939609 полиморфизмінің тәуелділігі зерттелген. Rs16147 NPY генінің полиморфизмі әлемде жеткілікті зерттелгеніне, метаболизмдік синдром және оның компоненттерімен байланысы көрсетілгеніне қарамастан, Қазақстанда жүргізілген ұқсас зерттеулердің нәтижелері бізге қолжетімді әдебиеттерде табылған жоқ. Осылайша, әдебиет деректерін талдау метаболизмдік синдромның генетикалық болжаушыларының тұтас көрінісін қалыптастыру үшін кешенді генетикалық зерттеудің қажеттілігін растайды.

Түйінді сөздер: *метаболизмдік синдром, дене салмағының индексі, абдоминалды семіздік, гендер полиморфизмі, нейропептид Y rs16147, FTO rs9939609.*

Abstract

INVESTIGATION OF NPY AND FTO GENE POLYMORPHISM IN INDIVIDUALS WITH METABOLIC SYNDROME: LITERATURE REVIEW

Dilbar N. Aidarbekova [1], https: orcid.org/0009-0008-6845-032X
Gulnaz O. Nuskabayeva [1], https: orcid.org/0000-0002-2906-1427
Karlygash Zh. Sadykova [1], https: orcid.org/0000-0002-9120-8565
Nursultan S. Nurdinov[1], https: orcid.org/0000-0001-5341-7211

Mariya U. Anartayeva[2], https: orcid.org/0000-0003-1087-6578
Gulzat Zh. Sarsenbayeva[2], https: orcid.org/0000-0002-1518-6528
Kanatzhan S. Kemelbekov[2], https: orcid.org/0009-0008-1619-6278
Aizat A. Seidakhmetova[2], https: orcid.org/0000-0002-5794-3814

[1] Khoja Akhmet Yassawi International Kazakh-Turkish University, Turkestan c., Republic of Kazakhstan
[2] JSC South Kazakhstan Medical Academy, Shymkent c., Republic of Kazakhstan

Relevance. Conducting a comprehensive genetic study allows us to form a holistic picture of the genetic predictors of metabolic syndrome, which is considered important, since the priority area of modern healthcare is personalized medicine based on the identification of adequate genetic markers of the human body, which, in turn, determines the relevance of this study.

The purpose of the study: Conducting a literature review on the problem of polymorphisms of neuropeptide Y and FTO (fat mass and obesity associated) genes in patients with metabolic syndrome.

Research methods: During the literature review, 63 articles from the scientific databases Pubmed, Medline, Google Scholar, Embase, Web of Science published from 2018 to 2024 were analyzed. Keywords were used for the search: "metabolic syndrome", "polymorphism of the rs16147 gene (neuropeptide Y) in NPY", "Polymorphism of the FTO rs9939609 gene".

Results: In the course of research, scientists have proved that the polymorphism of the NPY rs16147 gene is associated with body weight, insulin resistance, serum adipokine levels and the risk of developing metabolic syndrome, obesity, diet, glucose and lipid metabolism and blood pressure indicators. Polymorphism of the FTO rs9939609 gene has shown in a study by scientists that obesity is an important genetic risk factor for the development of metabolic syndrome.

Conclusions: In the literature review, polymorphism of the FTO rs9939609 metabolic syndrome gene and its association with components were identified in populations of China, Vietnam, Brazil, Iran, Turkey, Arabs, Mexico and Poland. The dependence of polymorphism of the FTO rs9939609 gene on obesity and type 2 diabetes has been studied in Kazakhstan. Despite the fact that the polymorphism of the RS16147 NPY gene has been sufficiently studied in the world and the connection with metabolic syndrome and its components has been shown, the results of similar studies conducted in Kazakhstan have not been found in the literature available to us. Thus, the analysis of literature data confirms the need for a comprehensive genetic study to form a holistic vision of the genetic predictors of metabolic syndrome.

Keywords: *metabolic syndrome, body mass index, abdominal obesity, gene polymorphism, neuropeptide Y rs16147, FTO rs9939609.*

Резюме

ИССЛЕДОВАНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ NPY И FTO У ЛИЦ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Дильбар Н. Айдарбекова[1], https: orcid.org/0009-0008-6845-032X
Гульназ О. Нускабаева[1], https: orcid.org/0000-0002-2906-1427
Карлыгаш Ж. Садыкова[1], https: orcid.org/0000-0002-9120-8565
Нұрсұлтан С. Нұрдинов[1], https: orcid.org/0000-0001-5341-7211
Мария У. Анартаева[2], https: orcid.org/0000-0003-1087-6578
Гульзат Ж. Сарсенбаева[2], https: orcid.org/0000-0002-1518-6528
Канатжан С. Кемельбеков[2], https: orcid.org/0009-0008-1619-6278
Айзат А. Сейдахметова[2], https: orcid.org/0000-0002-5794-3814

[1] Международный казахско-турецкий университет имени Х.А. Ясави, г. Туркестан, Республика Казахстан
[2] АО «Южно-Казахстан медицинская академия», г. Шымкент, Республика Казахстан

Актуальность. Проведение комплексного генетического исследования позволяет сформировать целостную картину генетических предикторов метаболического синдрома, что считается важным, поскольку приоритетным направлением современного здравоохранения является персонализированная медицина, основанная на выявлении адекватных генетических маркеров человеческого организма, что, в свою очередь, определяет актуальность данного исследования.

Цель исследования: Обзор литературы по проблеме полиморфизмов генов нейропептида Y и FTO (fat mass and obesity associated) у пациентов с метаболическом синдромом.

Стратегия поиска. В ходе обзора литературы были проанализированы 63 статьи из научных баз данных Pubmed, Medline, Google Scholar, Embase, Web of Science, опубликованные с 2018 по 2024 годы. Для поиска были использованы ключевые слова: «метаболический синдром», «полиморфизм гена rs16147 (нейропептид Y) NPY», «Полиморфизм гена FTO».

Результаты: Проведенный обзор литературы показал, что полиморфизм гена NPY rs16147 ассоциирован с массой тела, инсулинорезистентностью, уровнем адипокина в сыворотке крови, метаболизмом глюкозы, липидов и уровнем артериального давления. Согласно результатам проведенных исследований полиморфизм гена FTO rs9939609 является важным генетическим предиктором риска развития ожирения и метаболического синдрома.

Выводы: В проведенном обзоре литературы полиморфизм гена FTO rs9939609 метаболический синдром и его связь с компонентами были выявлены в популяциях Китая, Вьетнама, Бразилии, Ирана, Турции, Мексики и Польши. В Казахстане исследована зависимость полиморфизма гена FTO rs9939609 с ожирением и сахарным диабетом 2 типа. Несмотря на то, что полиморфизм гена RS16147 NPY достаточно изучен в мире и показана связь с метаболическим синдромом и его компонентами, результаты аналогичных исследований, проведенных в Казахстане, в доступной нам литературе не найдены. Таким образом, анализ данных литературы подтверждает необходимость комплексного генетического исследования для формирования целостной картины генетических предикторов метаболического синдрома.

Ключевые слова: *метаболический синдром, индекс массы тела, абдоминальное ожирение, полиморфизм генов, нейропептид Y rs16147, FTO rs9939609.*

Дәйексөз үшін / For citation / Для цитирования:

Айдарбекова Д.Н., Нускабаева Г.О., Садыкова К.Ж., Нұрдинов Н.С., Анартаева М.У., Сарсенбаева Г.Ж., Кемельбеков К.С., Сейдахметова А.А. Метаболизмдік синдромы бар адамдарда NPY және FTO гендер полиморфизмдерін зерттеу: әдеби шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2024. Т.26 (6). Б. 184-195. *doi 10.34689/SH.2024.26.6.021*

Aidarbekova D.N., Nuskabayeva G.O., Sadykova K.Zh., Nurdinov N.S., Anartayeva M.U., Sarsenbayeva G.Zh., Kemelbekov K.S., Seidakhmetova A.A. Investigation of NPY and FTO gene polymorphism in individuals with metabolic syndrome: literature review // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2024. Vol.26 (6), pp. 184-195. *doi 10.34689/SH.2024.26.6.021*

Айдарбекова Д.Н., Нускабаева Г.О., Садыкова К.Ж., Нұрдинов Н.С., Анартаева М.У., Сарсенбаева Г.Ж., Кемельбеков К.С., Сейдахметова А.А. Исследование полиморфизма генов NPY и FTO у лиц с метаболическим синдромом: обзор литературы // Наука и Здравоохранение. 2024. Т.26 (6). С. 184-195. *doi 10.34689/SH.2024.26.6.021*

Кіріспе

Метаболизмдік синдром (МС) - семіздік, инсулинге төзімділік, қандағы глюкозаның жоғарылауы, гипертония және дислипидемияны қамтитын клиникалық жағдайлардың жиынтығы. МС диагнозы келесі бес белгінің кем дегенде үшеуі анықталғанда қойылады: бел мен жамбас өлшемдерінің арақатынасы жоғары болуы, қандағы қанттың жоғарылауы, қан қысымының жоғарылауы, триглицеридтердің жоғарылауы (ТГ) және жоғары тығыздықтағы липопротеидтер (ЖТЛП) холестериннің төмендеуі [3; 9; 16; 25].

МС, сондай-ақ Х синдромы, инсулинге төзімділік Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымы (ДДСҰ) бойынша абдоминалды семіздігімен, инсулинге төзімділікпен, гипертониямен және гиперлипидемиямен сипатталатын патологиялық жағдай ретінде анықталады. Бұл жағдай батыс әлемінде басталғанымен, батыстық өмір салтының бүкіл әлемге таралуы қазіргі шын мәнінде жаһандық мәселеге айналды. МС-ның таралуы кейбір дамушы елдердің қалалық тұрғындары арасында батыстық әріптестеріне қарағанда жиі жоғары [45]. Бұл аурудың таралуына ықпал ететін екі негізгі фактор-жоғары калориялы, талшықтары аз фаст-фудты тұтынудың артуы және механикаландырылған тасымалдау мен отырықшы бос уақыт түріне байланысты физикалық белсенділіктің төмендеуі. МС, 2 типті қант диабеті (ҚД 2), жүректің ишемиялық ауруы, инсульт және басқа да бұзылулар сияқты аурулардың таралуына ықпал етеді [44; 53].

Зерттеу мақсаты: Метаболизмдік синдромы бар пациенттерде нейропептид Y (NPY) және FTO (fat mass and obesity associated) гендерінің полиморфизмі мәселесі бойынша әдебиеттерге шолу жасау.

Іздеу стратегиясы: Әдебиеттерді шолу барысында 2018 жылдан 2023 жылға дейін жарияланған PubMed, Medline, Google Scholar, Embase, Web of Science ғылыми дерекқорларынан 63 мақала талданды. Шолу жасау үшін кілт сөздер қолданылды: "метаболизмдік синдром", "NPY-дегі rs16147 генінің полиморфизмі (нейропептид Y)", "FTO rs 9939609 генінің полиморфизмі".

Әдеби шолу үшін келесі критерийлерге сәйкес келетін мақалалар қарастырылды:

1. Толық мәтінді мақалалар;
2. МС диагностикасының кеңінен танылған критерийлері қолданылуы;
3. NPY және FTO полиморфизмі мен метаболикалық синдромның даму қаупі арасындағы байланысты бағалау үшін жағдайды бақылау зерттеуін орындалуы.

Зерттеулерде алып тастау критерийлерінің негізгі себептері: қайталанатын деректер; тек қысқаша аннотацияның, шолулар және редакциялық мақалалардың болуы; жеткілікті деректер ұсынылмады.

Нәтижелерді талқылау

Метаболизмдік синдромның таралуы

Соңғы бірнеше онжылдықта МС таралуы бүкіл әлемде айтарлықтай өсті, дамыған елдерде де, дамушы елдерде де өсуде. Әлем халқының 25% - ы МС-мен сырқаттанады деп есептеледі, дегенмен бұл бағалау жасына, этникалық тегіне, тұрғылықты жеріне, біліміне, физикалық белсенділік деңгейіне және басқа да көптеген параметрлерге байланысты болады [5; 15; 46].

Жоғарыда талқыланғандай, МС-ныңң таралуы жеке тұлғалардың географиялық көрінісі тұрғысынан да айтарлықтай өзгереді. МС және онымен байланысты қауіп факторларының таралуы Пәкістанда да кең таралған. Жақында жарияланған зерттеу бойынша Пәкістанның МС-ға бейімділігі жоғары 15590 азаматы қатысқан. IDF көмегімен зерттегенде - 54,9% және NCEP-ATP III критерийлерін қолдана отырып анықтағанда 55,4% МС таралғанын хабарлады [2].

АҚШ-тағы ұлттық сауалнамаға сәйкес 17048 қатысушы арасында МС таралуы 34,7% құрады, бұл ретте ерлер мен әйелдер арасында айтарлықтай айырмашылық анықталған жоқ (35,1% қарсы 34,3%; P = 0,47), бірақ 20-39 жас аралығындағы адамдар арасында айтарлықтай өсім байқалады (16,2% - дан 21,3% - ға дейін; P = 0,02), әйелдер (31,7% - дан 36,6% - ға дейін; P = 0,04) [20].

Бұл синдромның Таяу Шығыс елдерінде таралуын талдау кезінде авторлар 59 зерттеуді қарастырды. МС таралуы Түркияда - 2,2-44%, Сауд Арабиясында-16-41%, Пәкістанда-14-63%, Катарда-26-33%, Кувейтте-9-36%, Әмірліктерде-22-50%, Иранда-6-42% және Йеменде-23% дейін жетті [6].

Түркияда жүргізілген тағы бір зерттеу МС таралуын анықтады - жалпы 32,9%, әйелдерде 38,3% және ерлерде 26,8%, сонымен қатар авторлар МС әсіресе әйелдер арасында жоғары екенін атап өтті [1].

Қолда бар мәліметтерге сүйене отырып, Иранның ересек тұрғындарының үштен біріне жуығы (33,7%) МС-мен сырқаттанады, оның әйелдер арасында таралуы әлемнің басқа бөліктеріндегі қарағанда едәуір жоғары (42% қарсы 24%). Ең төменгі жиілік Систан және Балучистан провинцияларында тіркелді - 18,3%, Бушердегі ең жоғары - 57,8%. Жиынтыққа әр түрлі жас топтарында: 20-29 жас тобында 12,1%, 60 жастан асқан жас тобында 51,7% - ға дейін өсу үрдісі байқалады (P = 0,001) [22].

Қытайда 20 жастан асқан тұрғындарында метаболизмдік синдромның (МС) таралуын зерттеуде 31 провинциядан 20 және одан жоғары жастағы барлығы 130 018 тұрғын қатысқан. Жоғары бел шеңберінің, жоғары қан қысымының және холестерин жоғары тығыздықтағы липопротеидтердің төмен деңгейінің таралуы сәйкесінше 40,8%, 49,4% және 41,1% құрады. 20 жастан асқан Қытай тұрғындары арасында, әсіресе әйелдерде 45 жастан асқан адамдарда және қала тұрғындары арасында МС таралуы арттқан [58].

МС таралуы Вьетнам тұрғындары арасында да кең таралғанын көрсеткен. Талдауға 35 421 қатысушысы бар он сегіз зерттеу енгізілген. Вьетнамның ересек тұрғындары арасында МС жалпы таралуы 16,1% құрағ ан (95% сенімділік аралығы (СА): 14,1% -18,1%). Әйелдер арасында жоғары таралу байқалды - 17,3%, (95% СА: 13,8% -20,8%). Төмен тығыздықтағы липопротеид холестерині (ТТЛП) ең көп таралған компонент болды (34,1%), одан кейін триглицеридтердің жоғары деңгейі (33,3%). Әйел жынысы, қалалық жерлерде тұру, семіздік және дене салмағының индексі жоғары болу МС даму ықтималдығының жоғарылауымен байланысты екенін дәлелдеді [13].

МС таралуы бүкіл әлемде өскендей, 2012 жылдан бастап Мексикада семіздік, гипертония, қант диабеті және дислипидемияның таралуы өсті. МС таралуы 44,2% құрады, ерлерде әйелдерге қарағанда таралуы жоғары болды және жасына, білім деңгейінің төмендеуіне және артық салмаққа байланысты өскен. Гипергликемия, гипертриглицеридемия, ЖТЛП холестеринінің төмен деңгейі, абдоминалды семіздігі және гипертония МС-мен ауыратын адамдарда жоғары болды және семіздікпен байланысы анықталды [36].

Ресейлік ғалымдардың зерттеуінде де МС кең таралғанын көрсетті. Жасқа байланысты шамамен 70 жасқа дейін адамдар арасында өсім болған, әсіресе әйелдерде жиі кездескен (мүмкіндік қатынасы (МҚ): 1,03; 95% СИ: 1,02, 1,04; P < 0,001), әйел жынысы (МҚ: 1,93; 95% сі: 1,51, 2,47; P < 0,001) [7].

Қазақстандық зерттеушілердің мәліметінше Қазақстанның оңтүстігінде МС компоненттерінің таралуы Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының еуропалық аймағының басқа бөліктерінен ерекшеленетінін және жынысына байланысты өзгеретінін дәлелдеген. Әйелдер арасында МС таралуы 17,9% құрады (95% сенімділік аралығы [СА] 14,7–21,1), 25,8% (95% сенімділік аралығы 22,5–29,1) және 21,8% (95% СА: 18,5–25,2), сәйкесінше АНА және IDF критерийлері (еуропалық стандартты халық). Ерлер үшін тиісті деректер 15,3% құрады (95% СА: 10,7–19,9), 26,6% (95% СА: 21,2–32,9) және 23,9% (95% СА:18,6-29,2). Абдоминалды семіздік әйелдер арасында ең көп таралған МС компоненті болды (74,3%), одан кейін гипергликемия (26,5%) және диастолалық гипертензия (25,5%), ал ерлерде ең көп таралған үш компонент іштің семіздігі (70,7%) және систолалық гипертензия 44,4%) және диастолалық гипертензия (40,0%) болды [43].

Метаболизмдік синдромы бар адамдарда анықталған гендік полимерфизмдері

NPY-дегі rs16147 (нейропептид Y) ген полиморфизмі

Соңғы он жылдықтарда көптеген зерттеулер жүргізілгенімен, олардың нақты этиологиясы әлі де толық зерттелуде. Бүгінгі күні МС дамуының бірнеше механизмдері ұсынылды, олардың ішінде инсулинге төзімділік, май тінінің дисфункциясы, созылмалы

қабыну, иммундық жүйе, эндокриндік бұзылулар, генетикалық факторлар және т.б., мінез-құлық пен қоршаған ортаның өзгеруі, батыстық тамақтануға көшу және отырықшы өмір салты осы пандемияның негізгі себептері болды. Молекулалық генетиканың пайда болуымен МС генетикалық себептерін анықтау үшін әртүрлі зерттеулер жүргізілді және артериялық гипертензияға, липидтер алмасуына, инсулинге төзімділікке, қабынуға және семіздікке байланысты көптеген гендер анықталды.

МС - полигендік және көп факторлы субъект ретінде қарастырылатын қауіп факторларының күрделі кластері. Біздің мақалада кейбір генетикалық зерттеулер туралы ақпаратты ұсынамыз, атап айтқанда - NPY-дегі rs16147 және FTO-дағы rs9939609 және олардың МС дамуымен байланысы.

NPY - орталық және периферияльық жүйке жүйесінде экспрессияланған нейромедиатор, ол қан қысымы, энергия тепе-теңдігі, иммундық жауап пен қабыну және бүйрек электролиттерінің тасымалдануынан бастап көптеген физиологиялық процестерді реттеуге қатысады [51].

NPY тұқымдастығының рецепторлары тәбетті ынталандыратын эндогендік нейропептид Y және онымен байланысты пептидтердің трансмембраналық тасымалының физиологиялық негізін қалайтын G ақуызымен (GPCR) байланысты рецепторларға жатады [63]. Сонымен қатар, жүйке жүйесінде кең таралған NPY көптеген биологиялық үрдістерді реттеуге қатысады, соның ішінде тамақтану, энергия алмасу және эмоцияларды білдіру [10. 59] Орталық NPY сигналын белсендіру дене салмағының жоғарылауына және семіздікке ықпал ететін семіздікті тудыратын бірқатар әсерлерді тудырады [61].

NPY - орталық жүйке жүйесіне, жүрек-қан тамырлары жүйесіне, тыныс алу жүйесіне, асқазан-ішек жүйесіне және эндокриндік жүйеге байланысты әртүрлі ауруларды емдеу үшін әртүрлі физиологиялық процестер үшін қолданылатын амин қышқылы. NPY тәбетті шақыру арқылы гипоталамуста энергия алу қажеттілігі туралы ОЖЖ сигналын беру сияқты әртүрлі факторлар арқылы тағамды тұтынуда маңызды рөл атқарады және орексигендік әсер көрсетеді [26; 38].

Эстондық зерттеушілер жасөспірімдер арасында зерттеуінде NPY генінің нұсқалары семіздік, диета, глюкоза мен липидтер алмасуы және жасөспірімнен жас ересек жасқа дейінгі қан қысымы көрсеткіштерімен байланысты болды. Үлгіге Эстонияның 15 (n = 1075 толық деректер болған кезде), 18 (N = 913) және 25 (N = 926) жастағы балалардың мінез-құлқы мен денсаулығын зерттеудегі екі жас когорты кірді. Аралас эффектілері бар сызықтық регрессиялық модельдер NPY SNP-S және қызығушылық тудыратын айнымалылар арасындағы бойлық байланыс үшін пайдаланылды. Rs5574 CC гомозиготалары жыл сайын бел-жамбас өлшемдерінің арақатынасының (WHR) жоғарылауына және 15-25 жас аралығындағы күнделікті энергия тұтынудың және көмірсулардың азаюына ие болды; аш қарынға глюкоза мен холестерин деңгейі rs5574 CC гомозиготаларында жоғары болды. Rs16147 TT гомозиготалары дене салмағының жоғарылауына және бел шеңберінің, WHR және бел өлшемдерінің өсу арақатынасының жоғарылауына ие болды; дегенмен, олар бақылау кезеңінде көмірсуларды аз тұтынды. Rs5574 CC гомозиготалары жыл сайын бел-жамбас арақатынасының (WHR) жоғарылауына және 15-25 жас аралығындағы күнделікті энергия тұтынудың және көмірсулардың азаюына ие болды; аш қарынға глюкоза мен холестерин деңгейі rs5574 CC гомозиготаларында жоғары болды. Rs16147 TT гомозиготалары мен rs16139 және rs17149106 гетерозиготаларында триглицеридтердің деңгейі жоғары болды. [23].

NPY жүйесі энергия гомеостазын және глюкоза алмасуын реттеудегі ең маңызды молекулалардың бірі ретінде танылды. NPY-дің қалыптан тыс деңгейі метаболикалық бұзылулардың, соның ішінде семіздіктің, жүрек-қан тамырлары ауруларының және қант диабетінің дамуына ықпал ететіні көрсетілген. NPY тамақтануға орталық ықпал етеді және энергия шығынын азайтады [57]. Тағы бір *Yang C.H., және* бірлескен ғалымдардың зерттеу нәтижелері бойынша нейропептид Y1 аралшық рецепторларының гендік экспрессиясының жоғарылауы мен адамдардағы ҚД 2 дисфункциясы мен β-жасуша жеткіліксіздігі арасындағы жаңа себеп-салдарлық байланысты анықтады, бұл ҚД 2 патофизиологиясын түсінуге ықпал етеді [56].

Семіздік метаболизмдік бұзылулармен бірге жүруіне байланысты екі негізгі фенотипке ие: метаболизмдік тұрғыдан ауытқуларымен семіздігі бар фенотипі (MUO) және метаболикалық тұрғыдан ауытқулары жоқ семіздігі бар фенотипі (MHO) [27]. Ең бастысы, семіздік әдетте энергия алмасуының бірқатар бұзылыстарын тудыратын энергия балансындағы шағын, бірақ ұзақ мерзімді өзгерістерге байланысты дамиды [52]. Демек, семіздік гипертония, ҚД 2, жүрек-қан тамырлары аурулары және кейбір қатерлі ісік аурулары қаупінің айтарлықтай жоғарылауына байланысты мезгілсіз өлім қаупін арттыруы мүмкін [19]. Қытайлық ғалымдар семіздікке шалдыққан ересектердің сарысуындағы NPY деңгейін зерттелген. Хунань провинциясындағы екінші Сянья ауруханасында медициналық тексеруден өткен 400 семіздігі бар ересек адамнан зерттеу жүргізілді және 164 қатысушы зерттеуге қатысып, MHO және MUO топтарына бөлінді. Сарысудағы NPY деңгейлері зерттелді; Зерттеу нәтижесінде қан сарысуындағы NPY деңгейі MHO тобымен салыстырғанда MUO тобында айтарлықтай жоғары болды ($p < 0,001$). Сарысудағы NPY деңгейлері мен MUO арасындағы шекті және сызықтық емес байланыс табылды ($p = 0,001$) [55].

Ғалымдардың зерттеуінше NPY генінің rs16147 полиморфизм нұсқасы семіздігі бар және бауырдың алкогольды емес майлы гепатозы расталған биопсиясы бар науқастарда стеатогепатит пен лобулярлы қабынудың төмен пайызымен тәуелсіз байланысты екенін көрсетті [4].

Franzago M., және бірлескен автормен пилоттық зерттеуінде семіздікке шалдыққан адамдарда диетаға, өмір салтына араласудың нутригенетикалық нұсқалары мен реакциясы қаралған. Зерттеуде FTO rs9939609, MC4R rs17782313, LPL rs326, NPY rs16147, IRS-1 rs2943641 полиморфизмдері салыстырылды. FTO генінің А аллелі тасымалдаушыларында ТТ гомозиготаларға қарағанда диетаны/өмір салтын өзгерту нәтижесінде ДСИ төмендеуі аз деңгейде байқалған. Сонымен қатар, FTO rs9939609 (p=0.025) және NPY rs16147 (p=0.039) генотиптері Mediterranean Diet ұстану деңгейін сипаттайтын PREDIMED score көрсеткіштерінің айтарлықтай өзгеруіне әсерін тигізді [17].

Kuang X., және соавторлар артық салмақ пен семіздікке шалдыққан қытайлық ересектерде тамақтану рационына майсыздандырылған зығыр ұнының қосылуының семіздікке байланысты белгілердің өзгеруі гендік ерекшеліктерге байланысты зерттелген. Зерттеуге артық салмағы және семіздігі бар 51 ересек адамдар қатысқан, олардың 24-і бақылау тобын және 27-і зерттеу топбын құрады. Зерттеу тобы 8 апта бойына зығыр ұнынан жасалған таңғы ас қолданған. Қанықтылық пен тәбетті реттейтін төрт бір нуклеотидті полиморфизм генотиптелді: FTO гені бойынша rs11076023, NPY гені бойынша rs16147, PCSK 1 гені бойынша rs155971 және BDNF гені бойынша rs6265. Зерттеу нәтижесінде FTO rs11076023 гені бойынша А-аллель (АА+АТ) тасымалдаушыларында, бақылау тобымен салыстырғанда, майсыздандырылған зығыр ұнын қолданған пациенттер дене салмағын (p = 0,001) және дене салмағының индексі (ДСИ) (p = 0,001) айтарлықтай төмендеді. NPY генінің rs16147 полиморфизмінің СС генотипі бар қатысушыларда аш қарынға сарысудағы глюкозаның айқын төмендеуі байқалды (p = 0,019), бірақ ТТ + ТС генотипі бар адамдарға аздау әсер көрсетті. Қанықтылық пен тәбеттке жауапты гендердің полиморфизмдері майсыз зығыр ұнының қолдану сияқты диеталық араласулардың семіздікке байланысты белгілердің өзгеруіне реттеуші әсерін тигізеді [24].

Ғалымдар Жерорта теңізі үлгісіндегі диетаның салмақ жоғалту кезіндегі бір нуклеотидті NPY полиморфизмінің (rs16147) метаболизмдік процестерге тигізетін әсерін зерттеген. Омега-9 мөлшері жоғары жерорта теңізі үлгісіндегі гипокалориялық диета нәтижесінде пайда болатын метаболизмдік әсерлердегі рөлін бағалау үшін семіздікке шалдыққан 363 пациент зерттелген. Бастапқы қабылдау кезінде пациенттер 12 апта ішінде екі гипокалориялық диетаның біріне кездейсоқ тағайындалды (М диетасы, Жерорта теңізі режимі; С диетасы, стандартты гипокалориялық диета). Бастапқы кезеңде және 12 аптада барлық пациенттерде биохимиялық және антропометриялық көрсеткіштер өлшеніп, rs16147 нұсқасы үшін генотиптеу жүргізілді. Зерттеу нәтижесінде екі диетада да семіздік, қан қысымы және айналымдағы лептин көрсеткіштері жақсараған [40].

Сонымен қатар, ғалымдар NPY–ға қарсы антиденелер (NPY-LA) деңгейінің және оның NPY генінің полиморфизмі арасындағы байланыс зерттелді. ҚД бар жаңадан диагноз қойылған 560 зерттеуші қатысты. Зерттеу нәтижесінде NPY-LA деңгейі DGKH, DCAF5, және LINC02261 локустарымен ассоциациясы, сонымен қатар 1 типті қант диабеті (ҚД 1) және ҚД 2 кезіндегі неврологиялық және тамырлық процестерге әсер етеді деп болжанды [28-29; 41].

FTO генінің rs9930506 полиморфизмі

МС бүкіл әлемде кең таралған және ересек жаста жүрек-қан тамырлары аурулары сияқты ауыр аурулардың даму ықтималдығымен байланысты. Замануи мәліметтерге сәйкес, МС гендердің полиморфизмін қамтитын генетикалық бейімділікпен байланысты симптомокомплекс [18; 37]. Май массасы мен семіздікке байланысты ген (FTO) РНҚ тұрақтылығы мен молекулалық функцияларын реттейтін N6-метиладенозиндеметилаза РНҚ-ны кодтайды. Адамның FTO құрамында балалар мен жасөспірімдерде ерте МС дамуына айтарлықтай ықпал ететін генетикалық нұсқалар бар. Жаңа деректер сонымен қатар, rs9939609 және rs9930506 полиморфизмдері сияқты Интрон 1-дегі FTO полиморфизмдері негізінен балалар мен жасөспірімдерде МС дамуымен байланысты екенін көрсетті. Механикалық зерттеулер көрсеткендей, FTO полиморфизмдері адипогенез мен тәбетке ықпал ететін, сондай-ақ тасымалдаушылардағы стеатолизді, қанықтылықты және энергия шығынын төмендететін FTO және көршілес гендердің аберрантты экспрессиясына әкеледі [50].

Зерттеушілер Чиапас штатындағы майя қауымдастықтарының ересек әйелдеріндегі rs9939609-FTO полиморфизмі мен МС компоненттерінің байланысын анықтады. Көлденең зерттеу Мексиканың Чиапас штатының үш аймағынан келген 291 ересек әйелден әлеуметтік-демографиялық, антропометриялық, клиникалық және биохимиялық деректерді алды. МС таралуы, сондай-ақ rs9939609-FTO аллельдері мен генотиптерінің жиілігі бағаланды. Бір нуклеотидті полиморфизмнің МС компоненттерінің әрқайсысымен байланысын бағалау үшін көп өлшемді логистикалық регрессия модельдері қолданылды. Зерттеу нәтижесінде МС таралуы 60% құрады. Басым модельде rs9939609-FTO мен гипергликемия арасындағы статистикалық маңызды байланысы табылған (МҚ 2,6; 95% сі 1,3–5,3; p = 0,007). Чиапас штатындағы майя қауымдастықтарының әйелдері МС-ның жоғары таралуын және FTO нұсқасының гипергликемиямен сәйкес байланысын көрсетті [54].

Май массасы мен семіздікке (FTO) байланысты ген негізінен гипоталамуста өндіріледі. Ол энергия тепе-теңдігінде, тамақ қабылдауды реттеуде және адипогенезде рөл атқарады. Метаболикалық фенотиптерге сәйкес, зерттеулер FTO rs9939609 нұсқасын дене салмағының индексімен (ДСИ), дене майының салмағымен және тағамды тұтынумен

байланыстырды. Сонымен қатар, мексикандықтарда Rs9939609 FTO нұсқасы метаболикалық сау артық салмағы бар адамдарда гиперхолестеринемия қаупін арттыратыны зерттелген. Зерттеуге 18 бен 65 жас аралығындағы 306 адамды ДСИ-ге байланысты қалыпты салмақ немесе артық салмақ (EW) (ДСИ 25-тен 39,9 кг/м 2-ге дейін) ретінде жіктеп қарастырған. Қатысушылар екі метаболикалық фенотипке бөлінді: метаболикалық сау/метаболикалық сау емес (MH/MUH). Зерттеу нәтижесінде А аллелі бар емделушілерде жалпы және төмен тығыздықтағы липопротеин холестеринінің ($p < 0,05$) айтарлықтай жоғары деңгейі анықталды. Сонымен қатар, EW-MH және AA немесе AT генотипі бар субъектілерде гиперхолестеринемия ықтималдығының арақатынасы айтарлықтай жоғары болды ($p = 0,008$). Қорыта келе FTO rs9939609 нұсқасы қан сарысуындағы липидтердің концентрациясына әсер етіп, гиперхолестеринемия қаупін арттыруы мүмкін [48].

Da Fonseca ACP-дің бірлескен авторлармен зерттеуінде бразилиялық популяцияда семіздікке шалдығуға FTO rs9939609 полиморфизмі маңызды рөл атқаратынын дәлелдеді. Зерттеуге 490 қатысушы таңдалды (298 семіздікпен және 192 қалыпты салмақпен). Зерттеу нәтижесінде FTO rs9939609 семіздікке бейімділікпен байланысты екенін көрсеткен. Бұл полиморфизм дене салмағына, дене салмағының индексіне (ДСИ), бел-салмақ өлшемдерінің қатынасына (WWR) және инверттелген ДСИ-ге де қатысты болды. Мутантты аллельді (a) тасымалдаушылар ДСИ деңгейінің жоғарылауын, сондай-ақ WWR және инверттелген ДСИ мәндерінің төмендеуін көрсетті [12].

Алкогольсіз майлы бауыр ауруы семіздікпен байланысты, бұл МС құрамдас бөліктерінің бірі, сондықтан көптеген ғалымдар оны МС бауыр құрамдас бөлігі ретінде қарастыру туралы айтады. Сонымен, қытайлық зерттеушілер алкогольсіз майлы бауыр ауруы бар науқастарда FTO генінің вариацияларының байланысын зерттеді. Нәтижелер көрсеткендей, FTO rs1477196 гені алкогольсіз майлы бауыр ауруына бейімділікпен сенімді түрде байланысты болды және бұл байланыс дене салмағының индексі арқылы болуы мүмкінкіндігі анықталды [11].

Ирандық зерттеушілер де Иран популяциясындағы FTO полиморфизмі мен жұқпалы емес аурулармен (ЖЕА) арасындағы байланыс туралы зерттеген. PubMed/Medline және Scopus дерекқорлары арқылы 2021 жылдың желтоқсан айына дейін, сондай-ақ тиісті мақалалар мен негізгі журналдардың әдебиеттер тізімі бойынша бақылау зерттеулеріне жүйелі шолу жүргізілген. Иран популяциясы арасында FTO генінің полиморфизмі мен ЖЕА арасындағы байланысты зерттейтін барлық бақылау зерттеулері жасалған. Бұл зерттеулер нәтижесінде Иран тұрғындары арасында FTO генінің полиморфизмі мен семіздік арасындағы байланыс, сонымен қатар, қант диабеті және МС сияқты ассоциирленген аурулар да FTO генінің полиморфизмімен байланысы болуы мүмкіндігі анықталған [21; 30-33].

Египет тұрғындары арасында тағы бір зерттеу шағын үлгіде жүргізілді, зерттеу нәтижелері FTO rs9939609 гені Египет популяциясында МС-ның дамуының генетикалық қауіп факторы екенін көрсетті, бірақ авторлар үлгі мөлшері үлкен басқа популяцияларда зерттеуді ұсынады. Егер бұл үлгіге тек әйелдер қатысса, келесі зерттеуде FTO генінің полиморфизмінің біртекті үлгісіндегі МС және оның компоненттерінің даму қаупімен байланысы қарастырылды. Зерттеу үшін FTO генінің келесі полиморфизмдері генотиптелген 192 ер адам таңдалды: rs1421085, rs17817449, rs1558902 және rs9939609. Rs1421085 CC генотипі бар адамдарда триглицеридтер деңгейі айтарлықтай жоғары болды, rs1558902 AA генотипі бар қатысушыларда дене салмағының индексі, сондай-ақ жалпы холестерин мен триглицеридтер деңгейі айтарлықтай жоғары болды, ал rs9939609 бар адамдарда бел мен жамбас өлшемдер арақатынасы мен жалпы холестерин деңгейіне қатысты болды [35].

FTO rs9939609 генінің полиморфизмі мен семіздік арасындағы байланысын Польшадағы PURE (The Prospective Urban Rural Epidemiology) зерттеуінің популяциясындағы жынысқа байланысты екенін айқындады. PURE зерттеуіне төменгі Силезия воеводствосынан 1097 қатысушы (683 әйел және 414 ер адам) қатысты. Зерттеу нәтижесінде А аллелінің тасымалдаушы еркектерінде қауіп аллелі жоқ еркектерге қарағанда орташа дене салмағы, дене салмағының индексі (ДСИ), бел-жамбас қатынасы (WHR) және бел-жамбас шеңбері айтарлықтай жоғары болды. Сондай-ақ оларға ДСИ және семіздіктің орталық параметрлері негізінде семіздік диагнозы жиі қойылды. Ал, әйелдерде FTO полиморфизмі мен МС және оның компоненттері арасында сенімді байланыс анықталмаған [60].

Тағы бір Польшалық ғалымдар FTO rs9939609 генотипі мен артық салмақ және семіздік, сондай-ақ Польшаның ересек тұрғындарының репрезентативті үлгісіндегі қосымша антропометриялық айнымалылар арасындағы байланысты зерттеді. Зерттеуге 3369 ересек адамдар кездейсоқ таңдау арқылы алынған. Зерттеу нәтижесінде FTO генотипі мен семіздіктің антропометриялық көрсеткіштері арасында маңызды байланыс орнатылды. AA генотипі екі жыныста да қалыптан тыс ДСИ және артық дене салмағымен сенімді түрде байланыс анықталған, бірақ семіздік фенотипімен байланыс тек ер адамдарда байқалған [39].

Семіздік қаупі және диетадағы майдың жоғары тұтынылуы Индонезиялық ересектер арасында FTO rs9939609 генінің полиморфизмімен анықталды. Зерттеуге Джакартада тұратын 19-59 жас аралығындағы семіздігі бар 40 қатысушы және семіздігі жоқ 40 қатысушы тартылған. Зерттеу нәтижесінде FTO rs9939609 AT/AA генотиптері бар ересек

индонезиялықтардың семіздік қаупі жоғары екенін және TT генотипі бар адамдарға қарағанда диеталық майларды көп тұтынуды қалайтынын көрсетеді [14].

Генетикалық және қоршаған орта факторлары ҚД 2 мен семіздіктің дамуында шешуші рөл атқарады. Ғалымдармен Палестина тұрғындары арасында май массасы мен семіздікке (FTO) байланысты геннің RS9939609 нұсқасының ҚД 2 және дене салмағының индексімен (ДСИ) байланысын зерттелген. Барлығы 399 туыс емес 40 жастан асқан субъект тартылған, оның 281-і 2 типті қант диабетімен және 118-і нормогликемиямен адамдар. Зерттеу нәтижесінде палестиналық популяцияда FTO генінің rs9939609 нұсқасы ҚД2 дамуында байланысын анықтаған [42].

Moghanloo M.N., және бірлескен авторлардың май массасының rs9939609 полиморфизмі және ҚД 2 ауыратын семіздігі бар әйелдердегі лептин деңгейімен семіздікке байланысты гендердің корреляциясын зерттеу барысында қант диабетімен ауыратын әйелдердің лептиннің орташа деңгейі қант диабеті жоқ әйелдерге қарағанда төмен болды (айтарлықтай айырмашылық). Алайда, лептин деңгейі үш генотип арасында статистикалық тұрғыдан маңызды болмады, ал rs9939609 коэффициенті қант диабеті жоқ әйелдермен салыстырғанда қант диабетімен ауыратын әйелдерде жоғары болды [34].

Ғалымдардың Вьетнамдық популяцияға негізделген проспективті зерттеуінде қант диабетімен ауырмайтын 1443 субъект алынған және 5 жылдық бақылаудан кейін ҚД 2 дамуы үшін тексерілді. Зерттеудің мақсаты FTO полиморфизмінің (rs9939609) болашақ ҚД 2 болжауға қосқан үлесін бағалау болды. Зерттеу нәтижесінде FTO-rs9939609 полиморфизмі ҚД 2 дамуының маңызды генетикалық болжаушысы екенін көрсетеді [8].

Қытай Хань популяциясында FTO rs9939609 және rs17817449 полиморфизмдерінің кіші аллельдері ҚД 2 мен дислипидемияның даму қаупін арттыратынын зерттеген. Зерттеуге бір мың үш жүз сексен бір субъект қатысқан. Диагностикалық критерийлер негізінде семіздік, дислипидемия, гипергомоцистеинемия, гиперурикемия, гипертония, ҚД 2 және жүректің ишемиялық ауруы (ЖИА) сияқты метаболизммен байланысты аурулар анықталды. Зерттеу нәтижесінде FTO rs9939609 және rs17817449 полиморфизмдерінің кіші аллельдері ҚД 2 және дислипидемияның даму қаупін жоғарылататынын және бұл қауіп семіздігі бар адамдар арасында одан әрі артатынын дәлелдеген [62].

Семіздік Бангладеште барлық елдердегідей генетикалық және экологиялық факторлардың күрделі өзара әрекеттесуі әсер ететін қоғамдық денсаулық сақтаудың өсіп келе жатқан мәселесінің бірі болып табылады. FTO генінің (май массасы және семіздік) rs9939609 генетикалық нұсқасы зерттелетін популяцияға байланысты семіздік қаупінің жоғарылауымен байланысты екені анықталды. Бұл зерттеуге барлығы 280 қатысушы қатысты, оның ішінде артық салмақ пен семіздікке шалдыққан 140 адам (дене салмағының индексі [ДСИ] ≥ 23,0) және артық салмағы жоқ 140 сау адам (18,5 ≤ ДСИ ≥ 22,9). Зерттеу нәтижесінде FTO rs9939609 нұсқасы негізінен семіздікпен және Бангладеш тұрғындарының гиперлипидемия қаупінің жоғарылауымен байланысты болды [47].

Сихаева Н., және бірлескен авторлармен зерттеулерінде бір нуклеотидті полиморфизмдер мен қазақстандық когорттағы ҚД 2, семіздік қаупімен және МС-мен байланысты әртүрлі клиникалық параметрлер арасындағы байланысты зерттеген. Жалпы алғанда, 1336 субъект, оның ішінде 408 ҚД 2 пациенттері және 928 бақылау пациенттері амбулаториялық клиникадан қабылданды және басқа этникалық топтарда бұрын ҚД 2 және семіздікке байланысты фенотиптермен байланысты 32 полиморфизм бойынша генотиптелді. Ассоциацияларды зерттеу үшін хи-квадрат критерийі немесе нақты Фишер критерийі қолданылды. Логистикалық регрессия зерттелген SNP мен ҚД 2, семіздік және жасына және жынысына қарай реттелгеннен кейін МС даму қаупі арасындағы байланысты зерттеу үшін жүргізілді. Зерттеу нәтижесінде Харди-Вайнберг тепе-теңдігінің болмауына байланысты төрт SNP алынып тасталғаннан кейін, тиісті жастағы когорттарда ҚД 2 және келесі SNP арасында маңызды ассоциациялар табылды: rs9939609 (FTO), rs13266634 (SLC30A8), rs7961581 (TSPAN8/LGR5) және rs1799883 (FABP2). Сонымен қатар, жалпы сәйкес келмейтін 2 және бақылау топтарын зерттеу ҚД 2 және SNP rs1799883 (FABP2) және rs9939609 (FTO) арасындағы маңызды байланысты анықтады. Сонымен қатар, FTO генінің полиморфизмі семіздік қаупінің жоғарылауымен байланысты болды, ал FTO және FABP2 гендерінің полиморфизмдері сәйкес келмейтін когорттарда МС даму қаупімен де байланысты болды. SLC30A8, TSPAN8/LGR5, FABP2 және FTO гендерінің полиморфизмдері мен қазақстандық когортадағы ҚД 2 бейімділігі арасындағы байланысты, сонымен қатар, антропометриялық және метаболикалық ерекшеліктерімен маңызды ассоциацияларды анықтаған. Атап айтқанда, FTO және FABP2 гендерінің полиморфизмдері осы когортадағы МС-ға және семіздікке бейімділікпен айтарлықтай байланысты болды [49].

Қорытынды

Әлемде МС таралуының эпидемиологиялық жағдайы популяцияда жүрек-қан тамырлары ауруларының таралуының үдемелі өсуіне байланысты үлкен маңызға ие. Әр түрлі қауіп факторларының этиологиялық үлесін, халықтың этникалық ерекшеліктерін бағалау қажет. Метаболизмдік синдром бойынша зерттеулердің өзекті және перспективті бағыттарының бірі генетикалық маркерларын анықтау және кандидат гендердің барлық ықтимал полиморфизмдерін талдай отырып, метаболизмдік синдром және оның асқынулары дамуындағы генетикалық бейімділікті қарастыру.

Жүргізілген әдебиеттерге шолуда FTO генінің полиморфизмі rs9939609 метаболизмдік синдром және оның компоненттерімен байланысы қытай, вьетнам, бразилия, иран, түрік, мексика және поляк популяцияларында анықталды. Алайда, зерттелетін полиморфизм мен метаболизмдік синдром арасындағы байланысты дәлелдемеген зерттеу нәтижелері бар, бұл деректердің қарама-қайшылығын және қазақ популяциясындағы ұқсас зерттеулердің қажеттілігін көрсетеді. Қазақстанда семіздікпен және 2 типті қант диабетімен FTO генінің rs9939609 полиморфизмінің тәуелділігі зерттелді. Rs16147 NPY генінің полиморфизмі әлемде жеткілікті зерттелгеніне және метаболизмдік синдром және оның компоненттерімен байланысы көрсетілгеніне қарамастан, Қазақстанда жүргізілген ұқсас зерттеулердің нәтижелері бізге қолжетімді әдебиеттерде табылған жоқ.

Осылайша, әдебиет деректерін талдау метаболизмдік синдромның генетикалық болжаушыларының тұтас көрінісін қалыптастыру үшін кешенді генетикалық зерттеудің қажеттілігін растайды. Жоғарыда айтылғандарға байланысты біз метаболизмдік синдром дамуындағы ең көп таралған кандидат гендердің полиморфизмдерінің рөлін, клиникалық-метаболикалық параметрлердің динамикасын, проспективті зерттеу шеңберіндегі, тамақтану тәртібін, медикаментті комплаенттілік деңгейін зерттеуді жоспарлап отырмыз.

Бұл зерттеу жұмысы Қазақстан Республикасы ғылым және жоғары білім министрлігінің ғылым комитетімен қаржыландырылды (Грант № AP19676909)

Данное исследование финансируется Комитетом науки Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан (Грант № AP19676909)

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

Әдебиеттер:

1.*Abacı A., Kılıçkap M., Göksülük H., Karaaslan D., Barçın C., Kayıkçıoğlu M., Özer N., Yılmaz M.B., Şahin M.,* Tokgözoğlu L. Türkiye'de metabolik sendrom sıklığı verileri: Kardiyovasküler risk faktörlerine yönelik epidemiyolojik çalışmaların sistematik derleme, meta-analiz ve meta-regresyonu [Data on prevalence of metabolic syndrome in Turkey: Systematic review, meta-analysis and meta-regression of epidemiological studies on cardiovascular risk factors]. Turk Kardiyol Dern Ars. 2018 Oct. N 46(7). P. 591-601. Turkish. doi: 10.5543/tkda.2018.00878. PMID: 30391988.

2. *Ahmed A., Akhter J., Iqbal R., Jabbar A., Mawani M., Awan S., Samad Z., Shaikh P.A., Salik M., Tuomilehto J.* Prevalence and Associations of Metabolic Syndrome in an Urban High Diabetes Risk Population in a Low/Middle-Income Country. Metab. Syndr. Relat. Disord. 2020. N 18. P. 234–242. doi:10.1089/met.2019.0098.

3.*Alkhulaifi F., Darkoh C.* Meal Timing, Meal Frequency and Metabolic Syndroe Nutrients. 2022 Apr 21. N 14(9). P. 1719. doi: 10.3390/nu14091719. PMID: 35565686. PMCID: PMC9102985.

4.*Aller R., López-Gomez J.J., Izaola O., Primo D., de Luis D.* Role of neuropeptide Y gene variant (rs161477) in liver histology in obese patients with non-alcoholic fatty liver disease. Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed). 2019 Apr. N 66(4). P. 217-222. English, Spanish. doi: 10.1016/j.endinu.2018.10.007. Epub 2019 Jan 25. PMID: 30691985.

5. *Ambachew S., Endalamaw A., Worede A., Tegegne Y., Melku M., Biadgo B.* The Prevalence of Metabolic Syndrome in Ethiopian Population: A Systematic Review and Meta-analysis. J Obes. 2020. 2701309. doi: 10.1155/2020/2701309. PMID: 33489358; PMCID: PMC7803160.

6.*Ansarimoghaddam A., Adineh H.A., Zareban I., Iranpour S., Hossein Zadeh A., Kh. F.* Prevalence of metabolic syndrome in Middle-East countries: Meta-analysis of cross-sectional studies. Diabetes Metab Syndr. 2018 Apr-Jun. N 12(2). P. 195 - 201. doi: 10.1016/j.dsx.2017.11.004. Epub 2017 Dec 2. PMID: 29203060.

7.*Bikbov M.M., Kazakbaeva G.M., Gilmanshin T.R., Zainullin R.M., Iakupova E.M., Fakhretdinova A.A., Tuliakova A.M., Rusakova I.A., Panda-Jonas S, Nuriev I.F., Zaynetdinov A.F., Zinnatullin A.A., Arslangareeva I.I., Gizzatov A.V., Bolshakova N.I., Safiullina K.R., Jonas J.B.* Prevalence of metabolic syndrome in a Russian population: The Ural Eye and Medical Study and the Ural Very Old Study. Metabol Open. 2022 Apr 7. N 14:100183. doi:10.1016/j.metop.2022.100183. PMID: 35434593; PMCID: PMC9006857.

8.*Binh T.Q., Linh D.T., Chung L.T.K., Phuong P.T., Nga B.T.T., Ngoc N.A., Thuyen T.Q., Tung D.D., Nhung B.T.* FTO-rs9939609 Polymorphism is a Predictor of Future Type 2 Diabetes: A Population-Based Prospective Study. Biochem Genet. 2022 Apr. N 60(2). P. 707-719. doi: 10.1007/s10528-021-10124-0. Epub 2021 Aug 19. PMID: 34414523; PMCID: PMC8375613.

9.Bovolini A., Garcia J., Andrade M.A., Duarte J.A. Metabolic Syndrome Pathophysiology and Predisposing Factors. Int J Sports Med. 2021 Mar. N 42(3). P. 199-214. doi: 10.1055/a-1263-0898. Epub 2020 Oct 19. PMID: 33075830

10. *Chen W.C., Liu Y.B., Liu W.F., Zhou Y.Y., He H.F., Lin S.* Neuropeptide Y Is an Immunomodulatory Factor: Direct and Indirect. Front Immunol. 2020 Oct 6. N 11:580378. doi: 10.3389/fimmu.2020.580378. PMID: 33123166. PMCID: PMC7573154.

11. *Chen X., Gao Y., Yang X., Zhang H., Mo Z., Tan A.* Relationship of FTO gene variations with NAFLD risk in Chinese men. Open Life Sci. 2020 Nov 30. N15(1). P. 860-867. doi: 10.1515/biol-2020-0081. PMID: 33817272; PMCID: PMC7874577.

12. *Da Fonseca A.C.P., Abreu G.M., Zembrzuski V.M., Campos Junior M., Carneiro J.R.I., Nogueira Neto J.F., Cabello G.M.K., Cabello P.H.* The association of the fat mass and obesity-associated gene (FTO) rs9939609 polymorphism and the severe obesity in a Brazilian population. Diabetes Metab Syndr Obes. 2019 May. N 12. P. 667 - 684. doi: 10.2147/DMSO.S199542. PMID: 31213864. PMCID: PMC6537458.

13. *Dang A.K., Le H.T., Nguyen G.T., Mamun A.A., Do K.N., Thi Nguyen L.H., Thai P.K., Phung D.* Prevalence of

metabolic syndrome and its related factors among Vietnamese people: A systematic review and meta-analysis. Diabetes Metab Syndr. 2022 Apr. N 16(4). P. 102477. doi: 10.1016/j.dsx.2022.102477. Epub 2022 Apr 2. PMID: 35421746.

14. *Daya M., Pujianto D.A., Witjaksono F., Priliani L., Susanto J., Lukito W., Malik S.G.* Obesity risk and preference for high dietary fat intake are determined by FTO rs9939609 gene polymorphism in selected Indonesian adults. Asia Pac J Clin Nutr. 2019. N 28(1). P. 183-191. doi: 10.6133/apjcn.201903_28(1).0024. PMID: 30896430.

15. *De Siqueira Valadares L.T., de Souza L.S.B., Salgado Júnior V.A., de Freitas Bonomo L., de Macedo L.R., Silva M.* Prevalence of metabolic syndrome in Brazilian adults in the last 10 years: a systematic review and meta-analysis. BMC Public Health. 2022 Feb 16. N 22(1). P. 327. doi: 10.1186/s12889-022-12753-5. PMID: 35172790. PMCID: PMC8848905.

16. *Fahed G., Aoun L., Bou Zerdan M., Allam S., Bou Zerdan M., Bouferraa Y., Assi H.I.* Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021. Int J Mol Sci. 2022 Jan 12. N 23(2). P. 786. doi: 10.3390/ijms23020786. PMID: 35054972. PMCID: PMC8775991

17. *Franzago M., Di Nicola M., Fraticelli F., Marchioni M., Stuppia L., Vitacolonna E.* Nutrigenetic variants and response to diet/lifestyle intervention in obese subjects: a pilot study. Acta Diabetol. 2022 Jan. N 59(1). P. 69-81. doi: 10.1007/s00592-021-01787-7. Epub 2021 Sep 3. PMID: 34480216. PMCID: PMC8758637

18. *Gharipour M., Nezafati P., Sadeghian L., Eftekhari A., Rothenberg I., Jahanfar S.* Precision medicine and metabolic syndrome. ARYA Atheroscler. 2022 Jul. N 18(4). P. 1-10. doi: 10.22122/arya.2022.26215. PMID: 36817343. PMCID: PMC9937665

19. *Guo Q., Li F., Duan Y., Wen C., Wang W., Zhang L., Huang R., Yin Y.* Oxidative stress, nutritional antioxidants and beyond. Sci China Life Sci. 2020 Jun. N 63(6). P. 866-874. doi: 10.1007/s11427-019-9591-5. Epub 2019 Nov 5. PMID: 31705360

20. *Hirode G., Wong R.J.* Trends in the Prevalence of Metabolic Syndrome in the United States, 2011-2016. JAMA. 2020. N 323(24). P. 2526-2528. doi: 10.1001/jama.2020.4501. PMID: 32573660. PMCID: PMC7312413.

21. *Hoseini Tavassol Z., Mousavi S.M., Molaei B., Bandarian F., Ejtahed H.S., Khalagi K., Ghannadi S., Larijani B., Hasani-Ranjbar S.* Association of fat mass and obesity-associated (FTO) gene polymorphisms with non-communicable diseases (NCDs) in the Iranian population: A systematic review of observational studies. J Diabetes Metab Disord. 2022 Oct 24. N 21(2). 19751989. doi: 10.1007/s40200-022-01139-4. PMID: 36404828. PMCID: PMC9672241.

22. *Kalan Farmanfarma K., Kaykhaei M.A., Adineh H.A., Mohammadi M., Dabiri S., Ansari Moghaddam A.* Prevalence of metabolic syndrome in Iran: A meta-analysis of 69 studies. Diabetes Metab Syndr. 2019 Jan-Feb. N 13(1). P. 792-799. doi: 10.1016/j.dsx.2018.11.055. Epub 2018 Dec 5. PMID: 30641809.

23. *Katus U., Villa I., Ringmets I., Veidebaum T., Harro J.* Neuropeptide Y gene variants in obesity, dietary intake, blood pressure, lipid and glucose metabolism: A longitudinal birth cohort study. Peptides. 2021 May. N 139. 170524. doi: 10.1016/j.peptides.2021.170524. Epub 2021 Feb 27. PMID: 33652060.

24. *Kuang X., Li K., Shi Y., Shao X., Li H., Li D.* Gene-diet interaction in response to defatted flaxseed flour supplementation on obesity-related traits in Chinese overweight and obese adults: A randomized controlled trial. Nutrition. 2023 Jan. N 105. 111870. doi: 10.1016/j.nut.2022.111870. Epub 2022 Oct 17. PMID: 36368262.

25. *Lemieux I., Després J.P.* Metabolic Syndrome: Past, Present and Future. Nutrients. 2020 Nov 14. N 12(11). P. 3501. doi: 10.3390/nu12113501. PMID: 33202550. PMCID: PMC7696383.

26. *Li B., Ma S., Guo S., Li N., Liu D., Wang H., Zhai N., Zhang Y.* Altered features of neurotransmitters: NPY, α-MSH, and AgRP in type 2 diabetic patients with hypertension. J Int Med Res. 2020 May. N 48(5). 300060520919580. doi: 10.1177/0300060520919580. PMID: 32436432. PMCID: PMC7243407.

27. *Magkos F.* Metabolically healthy obesity: what's in a name? *The American Journal of Clinical Nutrition.* 2019. N 110(3). P. 533–539. doi:10.1093/ajcn/nqz133.

28. *Mansachs S., Lind A., Lernmark A., Agardh D., Jensen A.K., Johannesen J., Pociot F. Translational Type 1 Diabetes Research.* Steno Diabetes Center, Copenhagen; Herlev, Denmark: 2022. Neuropeptide Y Autoantibodies in Type 1 Diabetes: Associations to Islet Autoantibodies, Glycemic Control, β-Cell Function and Body Mass Index. *to be submitted*

29. *Mansachs S.J., Villumsen S.O., Johannesen J., Lind A., Kaur S., Pociot F.* Genetic Variants Associated with Neuropeptide Y Autoantibody Levels in Newly Diagnosed Individuals with Type 1 Diabetes. Genes (Basel). 2022 May 12. N 13(5). P. 869. doi: 10.3390/genes13050869. PMID: 35627254. PMCID: PMC9142038.

30. *Mehrdad M., Fardaei M., Fararouei M., Eftekhari M.H.* The association between FTO rs9939609 gene polymorphism and anthropometric indices in adults. J Physiol Anthropol. 2020 May 12. N 39(1). P. 14. doi: 10.1186/s40101-020-00224-y. PMID: 32398148. PMCID: PMC7218491.

31. *Mehrdad M., Doaei S., Gholamalizadeh M., Eftekhari M.H.* The association between FTO genotype with macronutrients and calorie intake in overweight adults. Lipids Health Dis. 2020 Aug 26. N 19(1). P. 197. doi: 10.1186/s12944-020-01372-x. PMID: 32843047. PMCID: PMC7449073.

32. *Mehrdad M., Doaei S., Gholamalizadeh M., Fardaei M., Fararouei M., Eftekhari M.H.* Association of *FTO* rs9939609 polymorphism with serum leptin, insulin, adiponectin, and lipid profile in overweight adults. Adipocyte. 2020 Dec. N 9(1). P. 51-56. doi: 10.1080/21623945.2020.1722550. PMID: 31996075; PMCID: PMC6999843.

33. *Mehrdad M., Fardaei M., Fararouei M., Eftekhari M.H.* The association between FTO rs9939609 gene polymorphism and anthropometric indices in adults. J Physiol Anthropol. 2020 May 12. N 39(1). P. 14. doi: 10.1186/s40101-020-00224-y. PMID: 32398148; PMCID: PMC7218491.

34. *Moghanloo M.N., Mohammadzadeh N.A., Lotfi H., Mahmoudi R., Abbasi M., Alipour F.G., Shool F., Porfaraj S., Zarghami N.* Polymorphism rs9939609 of Fat Mass and Obesity-associated Gene Correlation with Leptin Level of Obese Women Suffered from Type 2 Diabetes. Curr Diabetes Rev. 2018. N 14(6). P. 559-564. doi: 10.2174/1573399813666170915125043. PMID: 28914195.

35. *Ortega P.E., Meneses M.E., Delgado-Enciso I., Irecta-Nájera C.A., Castro-Quezada I., Solís Hernández R., Flores-Guillén E., et al..* Association of rs9939609-FTO with metabolic syndrome components among women from Mayan communities of Chiapas, Mexico. J Physiol Anthropol. 2021 Aug. N 40(1). P. 11. doi: 10.1186/s40101-021-00259-9. PMID: 34454619. PMCID: PMC8403373.

36. *Ortiz-Rodríguez M.A., Bautista-Ortiz L.F., Villa A.R., Antúnez-Bautista P.K., Aldaz Rodríguez M.V., Estrada-Luna D., Denova-Gutiérrez E., Camacho-Díaz B.H., Martínez-Salazar M.F.* Prevalence of Metabolic Syndrome Among Mexican Adults. Metab Syndr Relat Disord. 2022 Jun. N 20(5). P. 264-272. doi: 10.1089/met.2021.0115. Epub 2022 Mar 22. PMID: 35325577.

37. *Osman W.M., Khan S.M., Jelinek H.F., Almahmeed W., Tay G.K., Alsafar H.S.* Clinical correlations and genetic associations of metabolic syndrome in the United Arab Emirates. Gene. 2020 May 15. N 738. 144476. doi: 10.1016/j.gene.2020.144476. Epub 2020 Feb 18. PMID: 32061761.

38. *Pain S., Brot S., Gaillard A.* Neuroprotective Effects of Neuropeptide Y against Neurodegenerative Disease. Curr Neuropharmacol. 2022 Aug 3. N 20(9). P. 1717-1725. doi: 10.2174/1570159X19666210906120302. PMID: 34488599. PMCID: PMC9881060.

39. *Piwonska A.M., Cicha-Mikolajczyk A., Sobczyk-Kopciol A., Piwonski J., Drygas W., Kwasniewska M., Pajak A., Zdrojewski T., Tykarski A., Kozakiewicz K., Ploski R.* Independent association of FTO rs9939609 polymorphism with overweight and obesity in Polish adults. Results from the representative population-based WOBASZ study. J Physiol Pharmacol. 2022 Jun. N 73(3). doi: 10.26402/jpp.2022.3.07. Epub 2022 Oct 22. PMID: 36302535.

40. *Primo Martín D., Izaola Jáuregui O., López Gómez J.J., Gómez Hoyos E., Ortolá Buigues A., Delgado E., Díaz G., Torres Torres B., de Luis Román D.A.* Efecto de una dieta de patrón mediterráneo en la respuesta metabólica secundaria a la pérdida de peso; papel del polimorfismo de un único nucleótido (rs16147) del gen del neuropéptido Y [Effect of a Mediterranean-pattern diet on the metabolic response secondary to weight loss; role of the single nucleotide polymorphism (rs16147) of neuropeptide Y]. Nutr Hosp. 2020 Aug 27;37(4):742-749. Spanish. doi: 10.20960/nh.02941. PMID: 32686440.

41. Robertson C.C., Inshaw J.Rj., Onengut-Gumuscu S., Chen W.M., Santa Cruz D.F., Yang H., Cutler A.J. et al. Type 1 Diabetes Genetics Consortium; Wicker LS, Concannon P, Todd JA, Rich SS. Fine-mapping, trans-ancestral and genomic analyses identify causal variants, cells, genes and drug targets for type 1 diabetes. Nat Genet. 2021 Jul. N. 53(7). P. 962-971. doi: 10.1038/s41588-021-00880-5. Epub 2021 Jun 14. PMID: 34127860; PMCID: PMC8273124.

42. *Sabarneh A., Ereqat S., Cauchi S., AbuShamma O., Abdelhafez M., Ibrahim M., Nasereddin A.* Common FTO rs9939609 variant and risk of type 2 diabetes in Palestine. BMC Med Genet. 2018 Aug 31. N 19(1). P. 156. doi: 10.1186/s12881-018-0668-8. PMID: 30170548. PMCID: PMC6119238.

43. *Sadykova A., Shalkharova Z.S., Shalkharova Z.N., Sadykova K., Madenbay K., Zhunissova M., Nuskabayeva G., Askarova S., Grjibovski A.M.* Metabolic syndrome and its components in southern Kazakhstan: a cross-sectional study. Int Health. 2018 Jul 1. N 10(4). P. 268-276. doi: 10.1093/inthealth/ihy027. PMID: 29718371.

44. *Safaei M., Sundararajan E.A., Driss M., Boulila W., Shapi'i A.* A systematic literature review on obesity: Understanding the causes & consequences of obesity and reviewing various machine learning approaches used to predict obesity. Comput Biol Med. 2021 Sep. N 136. 104754. doi: 10.1016/j.compbiomed.2021.104754. Epub 2021 Aug 16. PMID: 34426171

45. *Saklayen M.G.* The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome Curr Hypertens Rep. 2018. N 20 (2). P. 12. doi: 10.1007/s11906-018-0812-z. PMID: 29480368; PMCID: PMC5866840.

46. Shape the future of diabetes at the IDF World Diabetes Congress 2022. Diabetes Res Clin Pract. 2022 May. N 187. 109909. doi: 10.1016/j.diabres.2022.109909. Epub 2022 May 5. PMID: 35525500. PMCID: PMC9068259.

47. *Shill L.C., Alam M.R.* Crosstalk between FTO gene polymorphism (rs9939609) and obesity related traits among Bangladeshi population. Health Sci Rep. 2023 Jul 8. N 6(7). P. 1414. doi: 10.1002/hsr2.1414. PMID: 37431487; PMCID: PMC10329739.

48. *Sierra-Ruelas E., Campos-Pérez W., Torres-Castillo N., García-Solís P., Vizmanos B., Martínez-López E.* The rs9939609 Variant in FTO Increases the Risk of Hypercholesterolemia in Metabolically Healthy Subjects with Excess Weight. Lifestyle Genom. 2022. N 15(4). P.131-138. doi:10.1159/000527097. Epub 2022 Sep 21. PMID: 36183687.

49. *Sikhayeva N., Talzhanov Y., Iskakova A., Dzharmukhanov J., Nugmanova R., Zholdybaeva E., Ramanculov E.* Type 2 diabetes mellitus: distribution of genetic markers in Kazakh population. Clin Interv Aging. 2018 Mar 5. N 13. P.377-388. doi: 10.2147/CIA.S156044. PMID: 29551892; PMCID: PMC5842777.

50. *Song Y., Wade H., Zhang B., Xu W., Wu R., Li S., Su Q.* Polymorphisms of Fat Mass and Obesity-Associated Gene in the Pathogenesis of Child and Adolescent Metabolic Syndrome. Nutrients. 2023 Jun 6. N 15(12). P. 2643. doi: 10.3390/nu15122643. PMID: 37375547. PMCID: PMC10302564.

51. *Spoto B., Mallamaci F., Politi C., Parlongo R.M.T., Leonardis D., Capasso G., Tripepi G., Zoccali C.* Neuropeptide Y gene polymorphisms and chronic kidney disease progression. J Hypertens. 2024 Feb 1. N 42(2). P. 267-273. doi: 10.1097/HJH.0000000000003600. Epub 2023 Oct 18. PMID: 37889542.

52. *Stefan N., Häring H.U., Schulze M.B.* Metabolically healthy obesity: the low-hanging fruit in obesity treatment? *The Lancet Diabetes and Endocrinology*. 2018. N 6(3). P. 249–258. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30292-9

53. *Strauss M., Lavie C.J., Lippi G., Brzęk A., Vollenberg R., Sanchis-Gomar F., Leischik R.* A systematic

review of prevalence of metabolic syndrome in occupational groups - Does occupation matter in the global epidemic of metabolic syndrome? Prog Cardiovasc Dis. 2022 Nov-Dec. N 75. P. 69-77. doi: 10.1016/j.pcad.2022.09.003. Epub 2022 Sep 23. PMID: 36162483

54. *Ślęzak R., Leszczyński P., Warzecha M., Łaczmański Ł., Misiak B.* Assessment of the FTO gene polymorphisms in male patients with metabolic syndrome. Adv Clin Exp Med. 2018 Nov. N 27(11). P. 1581-1585. doi: 10.17219/acem/75676. PMID: 30091536.

55. *Tang H.N., Xiao F., Chen Y.R., Zhuang S.Q., Guo Y., Wu H.X., Zhou H.D.* Higher Serum Neuropeptide Y Levels Are Associated with Metabolically Unhealthy Obesity in Obese Chinese Adults: A Cross-Sectional Study. Mediators Inflamm. 2020 Aug 4. N 2020. 7903140. doi: 10.1155/2020/7903140. PMID: 32831640; PMCID: PMC7424399

56. *Yang C.H., Ann-Onda D., Lin X., Fynch S., Nadarajah S., Pappas E.G., Liu X., Scott J.W., Oakhill J.S., Galic S., Shi Y. et al.* Neuropeptide Y1 receptor antagonism protects β-cells and improves glycemic control in type 2 diabetes. Mol Metab. 2022 Jan. N 55. 101413. doi: 10.1016/j.molmet.2021.101413. Epub 2021 Dec 7. PMID: 34890851. PMCID: PMC8733231.

57. *Yang C.H., Onda D.A., Oakhill J.S., Scott J.W., Galic S., Loh K.* Regulation of Pancreatic β-Cell Function by the NPY System. Endocrinology. 2021 Aug 1. N 162(8). doi: 10.1210/endocr/bqab070. PMID: 33824978 .

58. *Yao F., Bo Y., Zhao L., Li Y., Ju L., Fang H., Piao W., Yu D., Lao X.* Prevalence and Influencing Factors of Metabolic Syndrome among Adults in China from 2015 to 2017. Nutrients. 2021 Dec 15. N 13(12). P. 4475. doi: 10.3390/nu13124475.

59. *Yu J., Xiao K., Chen X., Deng L., Zhang L., Li Y., Gao A., Gao J., Wu C., Yang X. et al.* Neuron-derived neuropeptide Y fine-tunes the splenic immune responses. Neuron. 2022 Apr 20. N 110(8). P. 1327-1339.e6. doi: 10.1016/j.neuron.2022.01.010. Epub 2022 Feb 8. Erratum in: Neuron. 2023 Apr 19;111(8):1346-1347. PMID: 35139365.

60. *Zdrojowy-Wełna A., Bednarek-Tupikowska G., Zatońska K., Kolačkov K., Jokiel Rokita A., Bolanowski M.* The association between FTO gene polymorphism rs9939609 and obesity is sex-specific in the population of PURE study in Poland. Adv Clin Exp Med. 2020 Jan. N 29(1). P. 25-32. doi: 10.17219/acem/111811.

61. *Zhang L., Hernandez-Sanchez D., Herzog H.* Regulation of Feeding-Related Behaviors by Arcuate Neuropeptide Y Neurons. Endocrinology. 2019 Jun 1. N 160(6). P. 1411-1420. doi: 10.1210/en.2019-00056.

62. *Zhang Y., Chen L., Zhu J., Liu H., Xu L., Wu Y., He C., Song Y.* Minor alleles of *FTO* rs9939609 and rs17817449 polymorphisms confer a higher risk of type 2 diabetes mellitus and dyslipidemia, but not coronary artery disease in a Chinese Han population. Front Endocrinol (Lausanne). 2023 Dec 15. N 14. doi: 10.3389/fendo.2023.1249070. PMID: 38161971. PMCID: PMC10754952.

63. *Zou X., Chen L., Li B., Xiao J., Xu P.* The neuropeptide Y receptor gene repository, phylogeny and comparative expression in allotetraploid common carp. Sci Rep. 2022 Jun 8. N 12(1). P. 9449. doi: 10.1038/s41598-022-13587-2. PMID: 35676423. PMCID: PMC9177570.

Авторлар туралы мәліметтер:

Нускабаева Гульназ Оразбековна - Қожа Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университеті, «Арнайы клиникалық пәндер» кафедрасының меңгерушісі, м.ғ.к., қауымдастырылған профессор; эл. почта: nuskabayeva.gulnaz@ayu.edu.kz; тел.: +77052853131; ORCID - 0000-0002-2906-1427

Садыкова Карлыгаш Жарылкасыновна - Қожа Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университеті, «Арнайы клиникалық пәндер» кафедрасының PhD, аға оқытушысы; эл. почта: karlygash.sadykova@ayu.edu.kz; тел.: +77077316476; ORCID - 0000-0002-9120-8565

Нұрдинов Нұрсұлтан Сейсенбайұлы - Қожа Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университеті, «Арнайы клиникалық пәндер» кафедрасының PhD, аға оқытушысы; эл. почта: nursultan.nurdinov@ayu.edu.kz; тел.: +77053787891; ORCID - 0000-0001-5341-7211

Анартаева Мария Уласбековна - «Оңтүстік Қазақстан медицина ақадемиясы» АҚ, Оқу-әдістемелік жұмыс жөніндегі проректор, медицина ғылымдарының докторы, доцент; эл. почта: mariya_anartayev@mail.ru; тел.: +77013794841; ORCID - 0000-0003-1087-6578

Сарсенбаева Гульзат Жанабаевна - «Оңтүстік Қазақстан медицина ақадемиясы» АҚ, «Әлеуметтік медициналық сақтандыру және қоғамдық денсаулық» кафедрасының меңгерушісі, м.ғ.к., қауымдастырылған профессор; эл. почта: gulsat.1969@mail.ru; тел.: +77017496288; ORCID - 0000-0002-1518-6528

Кемельбеков Канатжан Сауханбекович - «Оңтүстік Қазақстан медицина ақадемиясы» АҚ, «Педиатрия-1» кафедрасының меңгерушісі, PhD; эл. почта: kanat-270184@mail.ru; тел.: +77085334300; ORCID - 0009-0008-1619-6278

Сейдахметова Айзат Ашимхановна - «Оңтүстік Қазақстан медицина ақадемиясы» АҚ, «Шұғыл медицина және мейіргер ісі» кафедрасының меңгерушісі, м.ғ.к.; эл. почта: aizat-seidahmetova@mail.ru; тел.: +77017671448; ORCID - 0000-0002-5794-3814

Хат алмасуға жауапты автор:

Айдарбекова Дильбар Нургалиевна - Қожа Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университеті, «Арнайы клиникалық пәндер» кафедрасының магистр, аға оқытушысы; ORCID - 0009-0008-6845-032X

Почталық адрес: Түркістан облысы, Туркестан қ, Шымкент тас жолы көшесі, Каскад 10/3-9,

E-mail: dilbar.aidarbekova@ayu.edu.kz

Телефон: +7 747 500 77 85.

Получена: 24 Апреля 2024 / Принята: 15 Сентября 2024 / Опубликована online: 30 Декабря 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.6.022

ӘӨЖ 61:378

ЖАЛПЫ ОРТА БІЛІМ БЕРУ МЕКЕМЕЛЕРІ ЖАҒДАЙЫНДА ОҚУШЫЛАРДЫҢ ГИГИЕНАЛЫҚ МӘДЕНИЕТІ. ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ.

Ұлпан Е. Қуандық[1], https://orcid.org/0000-0002-3849-6107

Алуа О. Омарова[1], https://orcid.org/0000-0002-2087-3824

[1] **«Қарағанды медицина университеті» КеАҚ, Қарағанды қ., Қазақстан Республикасы.**

Кіріспе. Мектеп оқушыларының тиісті гигиеналық білімдері мен дағдылары балалар арасында жұқпалы аурулардың деңгейін төмендету үшін өте маңызды. Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының мәліметтері бойынша, балалар ересектермен салыстырғанда қауіп факторларына осал, осы осалдыққа байланысты мектептерде тиісті сумен жабдықтау, санитария және гигиена қызметтерінің болуы ерекше маңызға ие. Мектеп ортасындағы су, санитария және гигиена қызметтерінің жеткіліксіздігі денсаулық сақтау және білім беру нәтижелеріне тікелей немесе жанама әсер етеді.

Мектептер су, санитария және гигиенаға қатысты білім мен өмірлік дағдыларды үйретуде маңызды рөл атқарады. Алайда, көптеген зерттеулер көрсеткендей, мектептерінде гигиена және гигиеналық құралдарды ұстау бойынша оқу материалдарының болуы және қол жетімділігі, балалардың бейімділік факторларымен, гигиеналық құралдарды пайдалану мен қызмет көрсетуге деген білімі мен көзқарасымен байланысты болды. Себебі балаларға мектеп бағдарламасында өмірлік дағдыларды үйретуге күшейту мен көзқарас жетіспеген. Сондықтан осы жұмыста жалпы орта білім беру мекемелері жағдайында оқушылардың гигиеналық мәдениетін зерттеуге арналған әдебиеттерге шолу жүргізілді.

Мақсаты: Оқушылардың денсаулығын сақтау және нығайту, сонымен қатар олардың гигиеналық дағдыларын қалыптастыру саласындағы жалпы орта білім беру мекемелері қызметінің халықаралық және отандық тәжірибелеріне талдау жүргізу.

Іздеу стратегиясы: Әдебиеттерге шолуды жүргізу үшін UpToDate, BMJ, PubMed, Scopus, Wiley, Medline, Web of science, Cyberleninka, Google Scholar сияқты бірқатар дерекқорларда мұқият дереккөзді іздеу жүргізілді. Зерттеу 2017-2023 жылдар аралығында ағылшын тілінде жарияланған жарияланымдары мен Қазақстан Республикасы халқының денсаулығы және денсаулық сақтау ұйымдарының қызметі туралы жыл сайынғы статистикалық жинақтарын қамтыды.

Нәтижелер мен қорытынды. Біз жүргізген әдебиеттік шолу барысында, мектеп оқушыларының әр түрлі араласудың жиынтығының нәтижесінде: жалпы орта білім беру мекемелер, оқу бағдарламалар, ата-ана, қоршаған орта, әлеуметтік жағдай, гигиеналық құралдардың болуы және тағы басқа факторлардың әсері дұрыс гигиеналық дағыларын қалыптастыру үшін маңызды рөл атқаратынына көз жеткіздік. Осылайша, жалпы орта білім беру мекемелерінің оқушылардың денсаулығын сақтау және нығайту, олардың гигиеналық дағдыларын қалыптастыру, гигиеналық білімді, оқушылар арасындағы қарым-қатынас пен мінез-құлықты өлшеу, денсаулықты нығайту саласындағы ұсынымдар, оқу бағдарламалары мен факультативтік курстардың материалдары өз кезегінде білімді жақсартуға, қате түсініктерді түзетуге, дұрыс көзқарасты қалыптастыруға және мінез-құлықты нығайтуға, сондай-ақ паразиттік немесе жұқпалы аурулардың алдын алуға бағытталған бағдарламаларды әзірлеудің бастамасы болып табылады.

Түйінді сөздер: *білім, қарым қатынас, мінез құлық, гигиеналық дағдылар.*

Summary

HYGIENIC CULTURE OF STUDENTS IN THE CONDITIONS OF SECONDARY EDUCATIONAL INSTITUTIONS. LITERATURE REVIEW.

Ulpan E. Kuandyk[1], https://orcid.org/0000-0002-3849-6107

Alua O. Omarova[1], https://orcid.org/0000-0002-2087-3824

[1] **NJSC «Karaganda Medical University», Karaganda, Republic of Kazakhstan.**

Introduction. Appropriate hygiene knowledge and skills of schoolchildren are crucial for reducing the incidence of infectious diseases among children. According to the World Health Organization, children are more vulnerable to risk factors than adults, and because of this vulnerability, the availability of appropriate water, sanitation and hygiene services in schools is of particular importance. Inadequate water, sanitation and hygiene services in the school environment directly or indirectly affect health and education outcomes.

Schools play an important role in teaching knowledge and life skills related to water, sanitation and hygiene. However, numerous studies have shown that the availability and accessibility of educational materials on hygiene and the maintenance

of hygiene products in their schools were associated with predisposing factors in children, their knowledge and attitude to the use and maintenance of hygiene products. This is due to the fact that children lacked reinforcement and an approach to learning life skills in the school curriculum. Therefore, conducting a literature review on the topic planned in this work is an urgent scientific direction.

Aim: to analyze the international and domestic experience of secondary educational institutions in the field of preserving and strengthening the health of students, as well as the formation of their hygiene skills.

Search strategy: to conduct a literature review, a thorough search of sources was conducted in a number of databases, such as UpToDate, BMJ, PubMed, Scopus, Wiley, Medline, Web of science, Cyberleninka, Google Scholar. This search included studies in English published over 6 years (2017-2023), and annual statistical collections on the health of the population and the activities of healthcare organizations in the Republic of Kazakhstan.

Results and conclusions. In our literature review, we have seen that as a result of a combination of various interventions in schoolchildren: institutions of general secondary education, curricula, parenting, environment, social situation, availability of hygiene products and other factors play an important role in the formation of proper hygiene skills.Thus, as the international and domestic experience of general secondary education institutions in the field of protecting and strengthening the health of students, the formation of their hygienic skills, the measurement of hygienic knowledge, communication and behavior among students, recommendations in the field of health promotion, curricula and materials of elective courses, in turn, are the beginning for the development of programs, aimed at improving knowledge, correcting misconceptions, forming the right attitude and consolidating behavior, as well as the prevention of parasitic or infectious diseases.

Keywords: *knowledge, sociability, behavior, hygiene skills.*

Резюме

ГИГИЕНИЧЕСКАЯ КУЛЬТУРА УЧАЩИХСЯ В УСЛОВИЯХ СРЕДНИХ ОБЩЕОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР.

Ұлпан Е. Қуандық[1], https://orcid.org/0000-0002-3849-6107

Алуа О. Омарова[1], https://orcid.org/0000-0002-2087-3824

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

Введение. Соответствующие гигиенические знания и навыки школьников имеют решающее значение для снижения уровня инфекционных заболеваний среди детей. По данным Всемирной организации здравоохранения, дети более уязвимы к факторам риска по сравнению со взрослыми, из-за этой уязвимости особое значение имеет наличие соответствующих служб водоснабжения, санитарии и гигиены в школах. Неадекватные услуги по водоснабжению, санитарии и гигиене в школьной среде прямо или косвенно влияют на результаты здравоохранения и образования.

Школы играют важную роль в обучении знаниям и жизненным навыкам, связанным с водой, санитарией и гигиеной. Однако многочисленные исследования показали, что наличие и доступность учебных материалов по гигиене и содержанию гигиенических средств в их школах были связаны с предрасполагающими факторами у детей, их знаниями и отношением к использованию и обслуживанию гигиенических средств. Это связано с тем, что детям не хватало подкрепления и подхода к обучению жизненным навыкам в школьной программе. Поэтому проведение обзора литературы на планируемую в данной работе тему является актуальным научным направлением.

Цель: проанализировать международный и отечественный опыт деятельности средних общеобразовательных учреждений в области сохранения и укрепления здоровья учащихся, а также формирования у них гигиенических навыков.

Стратегия поиска: Для проведения обзора литературы был проведен тщательный поиск источников в ряде баз данных, таких как UpToDate, BMJ, PubMed, Scopus, Wiley, Medline, Web of science, Cyberleninka, Google Scholar. Этот поиск включал исследования на английском языке, опубликованные в течение 6 лет (2017-2023), и ежегодные статистические сборники о здоровье населения и деятельности организаций здравоохранения Республики Казахстан.

Результаты и выводы. В проведенном нами литературном обзоре мы убедились, что в результате совокупности различных вмешательств у школьников: общеобразовательные учреждения, учебные программы, воспитание детей, окружающая среда, социальная обстановка, наличие гигиенических средств и другие факторы играют важную роль в формировании правильных гигиенических навыков. Таким образом, как показывает международный и отечественный опыт деятельности средних общеобразовательных учреждений в области охраны и укрепления здоровья учащихся, формирования их гигиенических навыков, измерение гигиенических знаний, общения и поведения среди учащихся, рекомендации в области укрепления здоровья, учебные программы и материалы факультативных курсов, в свою очередь, являются началом для разработки программ, направленные на улучшение знаний, коррекцию заблуждений, формирование правильного отношения и закрепление поведения, а также профилактику паразитарных или инфекционных заболеваний.

Ключевые слова: *знания, коммуникабельность, поведение, гигиенические навыки.*

Дәйексөз үшін / For citation / Для цитирования:

Қуандық Ұ.Е., Омарова А.О. Жалпы орта білім беру мекемелері жағдайында оқушылардың гигиеналық мәдениеті. Әдебиетке шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2024. Т.26 (6). Б. 196-210. *doi 10.34689/SH.2024.26.6.022*

Kuandyk U.E., Omarova A.O. Hygienic culture of students in the conditions of secondary educational institutions. Literature review // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2024. Vol.26 (6), pp. 196-210. *doi 10.34689/SH.2024.26.6.022*

Куандык У.Е., Омарова А.О. Гигиеническая культура учащихся в условиях средних общеобразовательных учреждений. Обзор литературы // Наука и Здравоохранение. 2024. Т.26 (6). С. 196-210. doi 10.34689/SH.2024.26.6.022

Кіріспе

Мектеп оқушыларының тиісті гигиеналық білімдері мен дағдылары балалар арасында жұқпалы аурулардың деңгейін төмендету үшін өте маңызды [30]. Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының (ДДСҰ) мәліметтері бойынша, балалар ересектермен салыстырғанда қауіп факторларына осал [76], осы осалдыққа байланысты мектептерде тиісті сумен жабдықтау, санитария және гигиена қызметтерінің болуы ерекше маңызға ие. Мектеп ортасындағы су, санитария және гигиена қызметтерінің жеткіліксіздігі денсаулық сақтау және білім беру нәтижелеріне тікелей немесе жанама әсер етеді [59].

Мектептер су, санитария және гигиенаға қатысты білім мен өмірлік дағдыларды үйретуде маңызды рөл атқарады. Алайда, Африканың оңтүстік маңындағы мектептерінде гигиена және гигиеналық құралдарды ұстау бойынша оқу материалдарының болуы және қол жетімділігі, балалардың бейімділік факторларымен, гигиеналық құралдарды пайдалану мен қызмет көрсетуге деген білімі мен көзқарасымен байланысты болды. Себебі балаларға мектеп бағдарламасында өмірлік дағдыларды үйретуге күшейту мен көзқарас жетіспеген [16]. Сонымен қатар, көптеген әдеттер балалық шақта қалыптасады, ол ересек жасқа дейін сақталуы мүмкін [26,42]. Сондықтан осы жұмыста жалпы орта білім беру мекемелері жағдайында оқушылардың гигиеналық мәдениетін зерттеуге арналған әдебиеттерге шолу жүргізілді.

Мақсаты: Оқушылардың денсаулығын сақтау және нығайту, сонымен қатар олардың гигиеналық дағдыларын қалыптастыру саласындағы жалпы орта білім беру мекемелері қызметінің халықаралық және отандық тәжірибелеріне талдау жүргізу.

Іздеу стратегиясы: Әдебиеттерге шолуды жүргізу үшін UpToDate, BMJ, PubMed, Scopus, Wiley, Medline, Web of science, Cyberleninka, Google Scholar сияқты бірқатар дерекқорларда мұқият дереккөзді іздеу жүргізілді. Зерттеу 2017-2023 жылдар аралығында ағылшын тілінде жарияланған жарияланымдары мен Қазақстан Республикасы халқының денсаулығы және денсаулық сақтау ұйымдарының қызметі туралы жыл сайынғы статистикалық жинақтарын қамтыды. Осы тақырып бойынша 199 шамасында жарияланымдар анықталды. Олардың ішінде біздің зерттеуіміздің мақсатына 22 мақала сәйкес келді (Сурет 1).

Қосу критерийлері: мета-талдаулар, жүйелі шолулар, когорттық және көлденең зерттеулер. *Шығару критерийлері:* қысқаша есептер, газет мақалалары және жеке хабарламалар. Саралау жасау үшін басылымдарды іріктеу алгоритмі төмендегі 1 суретте ұсынылды.

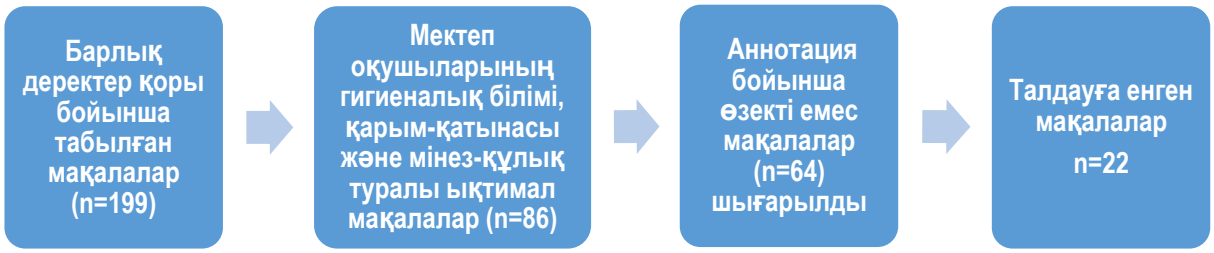
Нәтижелер.

Дүниежүзіндегі мектеп оқушыларының жұқпалы және паразитарлы аурулармен сырқаттанушылығы.

Жеке гигиена - салауатты өмір салтын насихаттауда маңызды рөл атқарады [30] және денсаулықты сақтауға, аурулардың, әсіресе жұқпалы аурулардың таралуын болдырмауға ықпал етеді [33,34,58,63].

Ішек паразиттері - сумен жабдықтау, санитария және гигиена үшін тиісті жағдайлар жоқ табысы төмен және орташа елдердегі мектеп оқушыларының денсаулығына әсер ететін негізгі қоғамдық денсаулық мәселе [9]. Сумен жабдықтау, санитария және гигиенаның COVID-19-бен күресудегі маңызды шаралардың бірі ретінде – қолды жиі және дұрыс жууды қамтамасыз ету арқылы жақсы гигиеналық мінез-құлықты қалыптастыру негізінде жүргізілді [22,49].

Оқыту - балалардағы қол гигиенасын жақсартудың ең көп қолданылатын стратегияларының бірі болып табылады [17,36].



Сурет 1. Талдау жасау үшін мақалаларды іріктеу алгоритмі.
(Figure 1. Algorithm for selecting articles for analysis).

Андреева Н.А. «гигиеналық тәрбие»-ні «жалпы тәрбиенің бөлігі», ал «гигиеналық дағдылар»-ды «мәдени мінез-құлықтың ажырамас бөлігі» ретінде анықтайды [1].

Соңғы жылдары біздің елімізде және шет ел мемлекеттерінде білім беру мекемелерінде оқитын балалардың, жасөспірімдер мен жастардың денсаулығының нашарлауының айқын үрдісі анықталды. Әр түрлі авторлардың пікірінше, дүниежүзінде дені сау мектеп оқушыларының көрсеткіші тек 14–23% болса, балалардың 50% жуығында функционалдық ауытқулар бар болса, ал қалған оқушыларда созылмалы аурулармен иемделген. Медициналық тексерулердің нәтижелері бойынша, мектепте оқу кезеңінде балалар мен жасөспірімдердің денсаулық жағдайы айтарлықтай нашарлайтынын көрсетеді [4].

Для сообществ и школ жизненно важно иметь возможность защитить себя от различных инфекционных заболеваний, таких как диарея [60,68,71]. Қолды дұрыс жуу диарея қаупін 42-48% төмендетуі мүмкін [38]. Осыған байланысты, диарея, тері аурулары, паразиттік инфекциялар көбінесе жеке гигиенаны сақтамаумен байланысты [30]. 267 миллионнан астам мектеп жасына дейінгі балалар мен 568 миллион мектеп жасындағы балалар ішек паразиттік инфекцияларының негізгі себебі болып табылатын топырақ арқылы берілетін гельминттер эндемиялық болып табылатын жерлерде тұрады [77]. Әлемде екі миллиардтан астам адам ішек паразиттік инфекцияларынан зардап шегеді, шамамен 4,5 миллиард адам қауіп қатер тобына жатса, олардың 300 миллионы ауыр сырқаттанушылықтан зардап шегеді [25]. ДДСҰ паразиттік инфекциялардың 95%-дан астамы кедейлік, табыстың төмендігі, хабардарлықтың жеткіліксіздігі, сауатсыздық, ашық дәрет алу тәжірибесі, ластанған ауыз суды тұтыну, сондай-ақ нашар гигиеналық дағдылар, мысалы, дәретханаға барғаннан кейін немесе тамақты ұстамас бұрын қолды жуу және т.б. [66].

Непал мен Ираста жүргізілген екі зерттеуге қолдау көрсетілді. Олар оқушылардың көпшілігі 94% инфекциялардың алдын алу үшін жеке гигиена мен қолды жуудың маңыздылығын түсінетінін көрсетті [54].

Еуропа елдерінде жүргізілген зерттеулер көрсеткендей, балаларда ішек паразиттік инфекцияларының таралуы 5,9% құрайды [29]. Африка елдерінде, соның ішінде Эфиопия мен Нигерияда ішек паразиттік инфекцияларымен ауыратын балаларда психикалық және физикалық дамуы баяу [14]. Бұл инфекциялар балалардың денсаулығына әсерін тигізіп ғана қоймай, олардың білім алу мүмкіндіктерінің төмендеуіне әкеледі [75]. Сондай-ақ, Дебре Берхан қаласындағы зерттеулерде мектеп оқушылары арасында ішек паразиттік инфекцияларының жоғары таралуы анықталды, сондықтан қорытындыларда барлық мүдделі тараптар қоршаған ортаның жақсаруына, жеке гигиена, әдет және мәдениет туралы хабардарлықты арттыруға байланысты қауіп факторларына назар аударуы керек екенін көрсетті [24].

Қазақстан Республикасындағы балалардың жұқпалы және паразитарлы аурулармен сырқаттанушылығы.

2020-2022 жылдардағы Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігінің жылдық статистикалық жинағы мәліметтеріне сүйенсек [2,3], Қазақстан Республикасындағы барлық аймақтарында 0-14 жас аралығындағы балалардың жұқпалы және паразитарлы аурулардың таралуы 3 жыл ішінде ең жоғарғы деңгейде Солтүстік Қазақстан, Павлодар облыстарында және Алматы қаласы әкімшілігінде сипатталды. Осыған сәйкес, 15-17 жас аралығындағы балалар арасында жұқпалы және паразитарлы аурулардың таралуы Қостанай, Жамбыл, Павлодар облыстарында және Астана мен Алматы қаласы әкімшілігінде айқын бейнеленген (Сурет 2).

Жұқпалы және паразитарлы аурулардың дамуының жағымсыз тенденцияларын ескере отырып, балалар арасындағы жағдайды бақылауда ұстап, бұл сырқаттанушылықтың таралуын болдырмау үшін алдын алу шараларын қабылдау қажет [31]. Осы себептен, мектеп оқушыларының гигиеналық білімі, қарым-қатынасы және мінез-құлықты бағалау өте маңызды факторлардың бірі болып табылады.

Мектеп оқушыларының гигиеналық дағдыларына әсер ететін факторлар.

Қол гигиенасы – жұқпалы аурулардың таралуын болдырмаудың маңызды шараларының бірі [15,37,41,45,50,70,78].

Қол гигиенасын дұрыс түсіну - пайдалы гигиеналық мінез-құлыққа ықпал ететіні дәлелденді [64]. Балалардың денсаулығы мен гигиенасы оқу үлгеріміне де, мектепке барудың жүйелілігіне де тікелей әсер етеді [44,69,75].

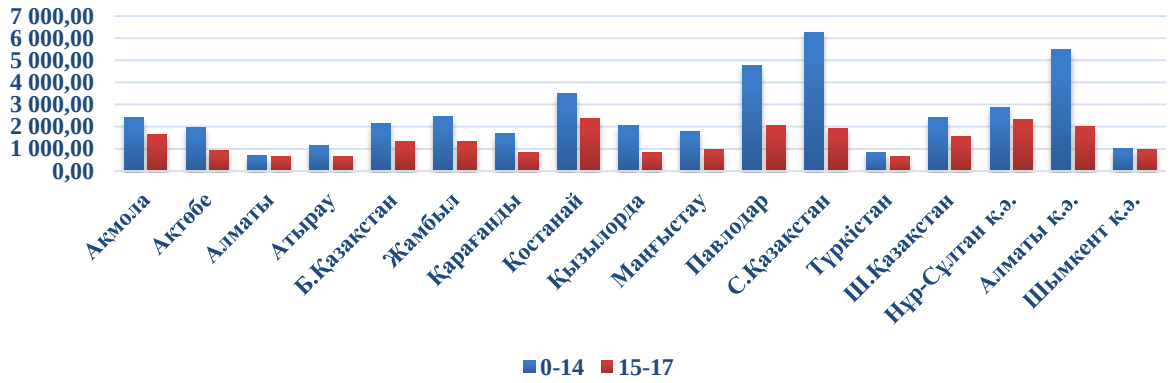
Мектеп балалары, әсіресе жасөспірімдер, білімнің негізгі тасымалдаушысы болып саналады, олар әдетте алған білімдерін мектептен үйлеріне және қоғамдастықтарына жеткізеді [18]. Мектеп салауатты өмір салтын дамытудың тиімді мекемесі ретінде қарастырылады [53,55] және санитарлық ағарту және халықтың денсаулығын сақтау жөніндегі іс-шараларды өткізу орны ретінде де [52].

Балалардың гигиенаға дұрыс көзқарасын қалыптастыруда мұғалімдер мен ата-аналар маңызды рөл атқарады [11]. Осылайша, дұрыс әдеттер мен мінез-құлықтарды үйренетін балалар денсаулыққа «өмір бойы» салауатты көзқарасты қамтамасыз етеді [5].

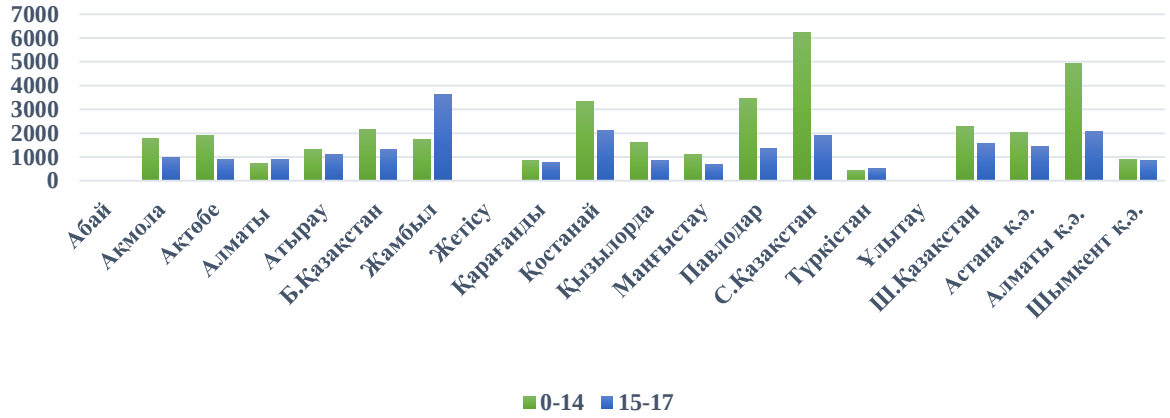
Мектептегі санитарлық-гигиеналық қызметтерді жақсартуға бағытталған барлық күш-жігерге қарамастан, дамушы елдерде, әсіресе Сахараның оңтүстігіндегі Африкада қолды дұрыс жуу тәжірибесі төмен деңгейде қалып отыр [20,28,62].

Орталық Америкадағы Гватемала қаласында Білім және Денсаулық сақтау министрлігі әрбір мектептегі бір сыныпқа кемінде сабын немесе қолды

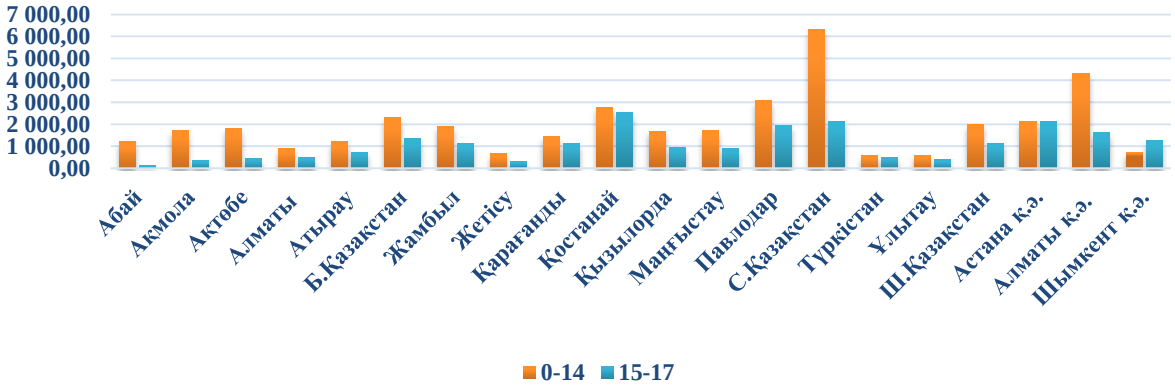
өңдеуге арналған құрамында спирті бар құралдар болуын талап етті. Дегенмен, қол гигиенасы құралдарының болуына қарамастан, бастауыш сынып оқушыларының дұрыс қол гигиенасы тәжірибиесімен қолданбайтынын көрсетті [51]. Эфиопияда жүргізілген кросс-зерттеуде бастауыш сынып оқушыларының үштен бірі ғана дұрыс қол гигиенасы тәжірибесімен айналысатыны анықталды [10].



а) 2020 жыл.



б) 2021 жыл.



в) 2022 жыл.

Сурет 2. 2020-2022 жылдарда 0-14 пен 15-17 жас аралығындағы балалардың жұқпалы және паразитарлы аурулары (тиісті халықты 100 000 адамға шаққанда, өмірінде алғаш тіркелген аурулардың саны).

Figure 2. Infectious and parasitic diseases of children aged 0-14 to 15-17 years in 2020-2022 (the number of first recorded diseases in a lifetime, per 100,000 people of the corresponding population).

Осыған байланысты, табысы төмен және орташа елдерде мектептегі араласуды қолдана отырып, диареяны түсіну және алдын алу үшін білім, қарым-қатынас және тәжірибе бойынша зерттеулер жүргізілді [39].

Гигиеналық дағдылар мінез-құлықты, мәдениетті және инфрақұрылымды өзгертуді қажет етуі мүмкін, оған жету үшін уақыт қажет [19]. Кешенді гигиеналық мінез-құлықты жақсарту профилактикалық іс-шаралардың ажырамас бөлігі болуы керек екенін мойындау өсуде, бірақ гигиенаны насихаттаудың әртүрлі тәсілдерінің тиімділігі әлі анықтау үстінде [16].

Сурет 3. Гигиеналық дағдылар: білім, қарым-қатынас және мінез-құлықтың сызбасы.
(Figure 3. Hygiene skills: a diagram of education, attitude and behavior).

Осылайша, адамдар білім, қарым-қатынас және практика теориясы арқылы «денсаулық» туралы білім алу көзқарастарын қалыптастыру арқылы салауатты мінез-құлықты дамыта алады. Сондықтан гигиеналық білім, қарым-қатынас және мінез-құлық туралы білім мен хабардарлықты арттыруға назар аудару қажет [79]. Гигиеналық дағдылар: білім, қарым-қатынас және мінез-құлық туралы анықтама 3 суретте ұсынылды.

Білім, көзқарас және мінез-құлық мектептердегі оқу процесінің құрамдас бөлігі болып табылады [61], біз жүргізген әдебиеттік шолу нәтижиелері бойынша 22 мақаланың ішінен 90%-ы: мектеп оқушыларының гигиеналық дағдыларының тәрбиеленуіне олардың білімі, қарым-қатынасы және гигиеналық мінез-құлқындағы өзгерістер бір-бірімен байланысты туралы хабарлады. Әр түрлі авторлардың зерттеу мақалалары 1 кестеде көрсетілген.

Кесте 1.

Әр түрлі авторлардың зерттелген басылымдарының сипаттамасы.
(Table 1. Description of the studied publications by various authors).

Авторлар	Ел / Аймақ	Араласудың сипаттамасы	Оқушылардың гигиеналық білімі, қарым-қатынасы және мінез-құлқы сипаттамасы	Қорытынды
1	2	3	4	5
Элиза Гровер, Роберт Драйбельбис және т.б. [23].	Бангладеш	Кластерлік рандомизацияланған сынақта Бангладеш ауылдық жерлеріндегі бастауыш сынып оқушылары арасында дәретханаға барғаннан кейін сабынмен қолды жуу жиілігін салыстырылды. Мемлекеттік мектеп, кәрізі жоқ және сумен жабдықтау деңгейі нашар 450-ден аз оқушылар оқитын мектеп тандалды. Төрт араласу тобы құрылды: бір ретте араласу, бір мезгілде араласу, ретімен оқыту және бір мезгілде оқыту. Бағалау көрсеткіштер бойынша (1) әлеуметтік (сауалнама); (2) бақылау (видеобақылау); (3) инструменталды зерттеу (қолды сабынмен жуу) арқылы жүргізілді.	Қол жууға арналған арнайы орындардың болуы денсаулық көрсеткіштерінің жақсаруымен байланысты болды.	Бұл зерттеу жұмысы 5 айдан кейінгі араласудың қолды жуу мінез-құлқының тұрақты жақсарғанын көрсетеді. Жоғары қарқынды гигиеналық білім беру араласуының тиімділігімен салыстыруға болатын араласудың тиімділігі жігерлендіреді.

1	2	3	4	5
Мишель Питерс және т.б. [48].	Гватемала	6 мектептің 109 оқушысынан сұхбат алынды. Тамақтану алдында, дәретхананы пайдаланғаннан кейін және мектепке келген кезде қолдың ластануын өлшеуге арналған «Сандық жеке гигиенаны бағалау құралы» пайдаланды.	Балалардың гигиеналық білімі 5-тен 4-ті, қарым-қатынас үшін 8-ден 8-ді және қол гигиенасы практикасы үшін 7-ден 6-ны ұпайлық көрсеткішін құрады.	Оқушылардың қол гигиенасына деген көзқарасы мен өзін-өзі бағалауы оң болды, бұл олардың денсаулығына саналы мінез-құлықты насихаттаудың перспективалы негізін көрсетті.
Вита Видьясари және т.б. [74].	Индонезия (Джокьякарте)	Қатысушылар ретінде 452 бастауыш сынып оқушылары қабылданды. Оқушылардың білімін, мінез-құлқын және нәтижелерін жалпы жақсартуға оқыту араласуының әсері бейне интервенция, постер, парақшаға араласу арқылы анықталды.	Осы зерттеуде қолданылған бұқаралық ақпарат құралдарының (бейне интервенция, постер, парақша) барлық түрлері білім мен жеке мінез-құлықты едәуір жақсартты. Алайда, парақшалар ғана ұл балалар арасындағы үй-жайлардың гигиенасын едәуір жақсартты.	Оқу іс-шарасы сапалы зерттеу нәтижелері негізінде исламдық тұрғыдан арнайы әзірленгенімен, мектептегі гигиеналық оқыту гигиена мен жеке мінез-құлықтың маңыздылығы туралы білімді жақсартуда тиімді болды.
Г. Тортора және т.б. [67].	Милан	Миландағы орта мектепте оқитын 829 оқушы (350 ұл және 479 қыз балалар) арасында жүргізілген кросс-зерттеу. Бағалау көрсеткіштер бойынша балалар арасында сауалнама жүргізілді. Сауалнама да: интеграция, мәдениет, жұмыс және ауыз қуысының гигиенасы сияқты төрт тақырып бойынша қамтыды.	Балалардың арасындағы жалпы үлгінің кем дегенде 80% - ы диета мен жаман әдеттердің (темекі шегу, алкоголь және есірткі) ауыз қуысының күйіне әсері туралы біледі.	Итальяндық мектеп оқушылары әдетте ауыз қуысының жаман әдеттерінің қаупін біледі, бірақ ауыз қуысының гигиенасы тәжірибесін жақсартуға назар аудара отырып, ауыз қуысының гигиенасы бойынша білімді, көзқарасты және тәжірибені жақсарту қажет.
Вит Вичайдит, Павани К. Рам және т.б. [73].	Кения	Кластерлік рандомизацияланған сынақта кездейсоқ 30 мектепті таңдалды. Араласуға сабын мен шаюға арналған суды тарататын қол жууға арналған станцияның жаңа түрі «Povu Poa» қондырғысы орнатылды.	Жабдық пен мінез-құлыққа араласудың қол жууға арналған құралдардың қолжетімділігін арттырды және балалар арасында дәретханаға барғаннан кейін қол жуу ережелерін сақтауды жақсартты, бірақ қолды сабынмен жуу әлі де сирек болды.	Қол жуу орындарында су мен сабынның болуы және дәретханаға барғаннан кейін байқалған қол жуу араласудан бұрынғыға қарағанда айтарлықтай жоғары болды.
Хайцзин Кристал Хуан және т.б. [27].	Филиппины	Кластерлік рандомизацияланған бақыланатын сынақта 132 мектепті қамтыды. Бұл зерттеуде тестілік қондырғылардан және мұғалімдер мен оқушылардың жеке сұхбаттардан (респонденттердің жаяу жүргіншілер жолымен мен плакат суреттерімен араласу) тұрды.	Оқушылар да, мұғалімдер де итермелеумен шектеулі қарым-қатынаста болды. Мұғалімдердің кейбір оқушылар жаяу жүргіншілер жолымен (дәретханаға барғаннан кейін қол жуатын орын) жүрді. Мектеп мұғалімдері ай сайын ілулі тұрған плакатты ауыстырды; тротуардан қабыршақтанған бояуды алып тастады. Жалпы, сауалнамаға қатысқан директорлардың, мұғалімдер мен оқушылардың көпшілігі итермелеуге ынталы болды.	Талдау көрсеткендей, зерттеуде сабыны бар сыныптарда оқушылардың қолдарын сабынмен жууға шақырды және мұғалімдерді сабын жоқ жерлерге сабын қоюды ынталандырды. Бұл нәтижелер қолды сабынмен жуу араласудан 4 ай өткен соң бір мектепке мінез-құлқы айтарлықтай өсуіне әкелді.

1	2	3	4	5
Ана Мария Перес Пико, Эстер Мингоранс Альварес және т.б. [47].	Экстемадура	Қатысушылар қатарына 8 жастан 11 жасқа дейінгі 125 оқушы кірді. Жеңілдік мектебінде оқитын балаларға қарапайым мектепте оқитын балаларға қарағанда аз көмек қажет, бірақ жеке гигиена туралы білімдері аз. Топтар арасында тәуліктің жиілігі мен уақытына жеке гигиенаны сақтауға қатысты әртүрлі әдеттер байқалды.	Қатысқан балалардың көпшілігі жеке гигиена шараларын орындауға көмекке мұқтаж болды.	8-11 жас аралығындағы балалардың 80%-дан астамы жеке гигиенаның кез келген аспектісінде дербестікке ие емес және олардың барлығы жеке гигиена ережелерімен таныс емес.
Руби Хатун, Дж.П. Шривастава және т.б. [30].	Лакхнау	Лакхнау округінің 10-12 жас аралығындағы 800 оқушылары арасында кросс-сипаттамалық зерттеу жүргізілді. Оқушылар арасында құрылымдық сауалнама (алдын ала тестілеу) арқылы сұхбат алды. Проектор арқылы жеке гигиенаны сақтаудың артықшылықтарын түсіндіретін жақсы және жаман жеке гигиена туралы көрнекі бейнені көрсетті. Тағы да құрылымдық сауалнама (посттест) ұсынылды.	Диарея кезінде аз тамақ жеу туралы білім студенттердің 80% -да оң болды. Оқушылардың тек 12,5% - ы диарея балаларды өлтіруі мүмкін екенін мойындады (алдын ала тестілеу), ал балалардың 100% - ы (тесттен кейінгі) бұл фактіні білді.	Алдын ала тестілеу кезінде оқушылар арасындағы жеке гигиена білімі мен тәжірибесінің жалпы тенденциясы нашар жағдайда болды. Тестілеуден кейінгі нәтижелер қанағаттанарлық болды.
Омми Мушота және т.б.[43].	Удджайн	Бұл зерттеуде кластерлік іріктемемен интервенцияға дейінгі 8-12 жас аралығындағы 1781 оқушы арасында жүргізілді. Білім беру іс-шарасы шамамен 60 минуттық практикалық сабақты қамтыды, оған флип-диаграмма және Microsoft Power Point презентациясындағы сәйкес иллюстрациялар мен суреттер студенттерге су, санитария, гигиена мен байланысты хабарламаларды жіберуге арналған. Оқу модулі балалардың диареясына қатысты «балаларды құтқару» қауымдастығының араласу модуліне негізделген [56].	Араласуға дейін тек бірнеше студенттер диареяны емдеумен, диарея кезінде мырыш таблеткаларын қолданумен және балалардағы ауыр диарея белгілерімен таныс болды. Араласудан кейін бұл көрсеткіш өсті.	Орта мектеп оқушылары арасында су,санитария, гигиена және диареяға қатысты білім білім беру араласуынакейін өсті.
Генриетта Льюис және т.б. [35].	Бихара	Зерттеу үш кезеңге жоспарланған: 1) рандомизация; 2) мінез-құлықтың өзгеруін бағалау; 3) денсаулыққа әсерін бағалау. Тиісті мектептері бар барлық ауылдар араласу топтарына (169 ауыл) немесе бақылау тобына (N = 170 ауыл) рандомизацияланды. «Lifebuoy» бактерияға қарсы сабынына негізделген «Unilever's school 5» бағдарламасы Бихар штатында кем дегенде тоғыз миллион оқушыға жетуге бағытталған.	Мектепке баратын аналар мен балаларда 636 мақсатты оқиғаны (араласу тобында 297 және бақылау тобында 339) алынды. Араласу мен бақылаудың айырмашылығы аналар мен балалар үшін бірдей болды. Балалардың басқа топтарына араласудың әсері туралы ешқандай дәлел болған жоқ.	Мектеп оқушылары мен олардың аналарының қолын сабынмен жууға «School 5» араласуының денсаулыққа тигізетін әсері туралы ешқандай дәлел жоқ.

1	2	3	4	5
Мунгунтуул Энхбат және т.б. [21].	Ұланбатыр	Бұл зерттеуге мемлекеттік мектептерде оқыған бесінші сыныптағы 1507 оқушы қатысты. Бағалау көрсеткіштер бойынша (1) әлеуметтік (сауалнама); (2) гигиеналық білім беру сабағы арқылы жүргізілді.	Оқушылардың қолын жуу тәжірибесі айтарлықтай төмен (50,1%) екенін көрсетеді. Ер жыныстысы, отбасындағы балалар саны және мектепте қол жууға арналған құралдардың болуы қол жуудың нашар тәжірибесіне байланысты факторлар болды. Мектепте қол жуу жаттығуларының негізгі кедергісі-жабдықтар мен сабындардың жеткіліксіздігі. Біздің зерттеуімізде балалардың 76,6%-ы қол жуу туралы білім беру курстарына қатысты; дегенмен, олардың жартысы қол жуу тәжірибесінің жеткіліксіздігі туралы хабарлады.	Бұл зерттеуде оқушылардың қолын жуу тәжірибесі айтарлықтай төмен. Мектепте қолды үнемі жууға кедергі келтіретін негізгі факторлар қол жууға арналған өнімдер мен сабындардың жеткіліксіздігі болды. Сондықтан бастауыш сынып оқушылары үшін қол жуу және инновациялық және бірлескен білім беру нысандарын ілгерілету басымдыққа айналуы тиіс.
Ю-Э Ча, Вэй Яо және т.б. [12].	Гуйчжоу	Зерттеуге 2330 оқушы қатысты. Сауалнама арқылы оқушылардың гигиеналық білімі, қарым-қатынасы және мінез-құлқы бойынша диареяның алдын алуға болатыны жөнінде анықталды.	Қол жууға және ауыз суға арналған құралдардың болуы, сондай-ақ мектептердегі дәретханалардың жағдайы оқушылардың диареяға шалдығу қаупін анықтайтын маңызды факторлар болып табылды.	Бұл зерттеу статистикалық маңызды 11 гигиеналық факторларды анықтады, яғни жақсы гигиена ережелері диарея сияқты жұқпалы аурулардың алдын алудың кілті болып табылады. Жеке гигиена, жалпы гигиена және мектеп санитариясын қадағалау - оқушылар арасында диареяның таралуын тудыратын үш негізгі қауіп факторы болып табылды.
Мунтир Алмуслем және т.б. [7].	Сауд Арабия	Зерттеуге барлығы 271 бастауыш, орта және орта мектеп оқушылары қатысты. Сауалнамада оқушылардың ата-аналарының білімі және оқушылардың әлеуметтік-демографиялық сипаттамалары, гигиеналық сұрақтар қамтылды.	Оқушылардың шамамен 75%-ы ата-аналарынан қол гигиенасы ережелерін үйренді; бұл күтілген нәтиже болды, өйткені зерттеу орнындағы оқушылар жоғары әлеуметтік-экономикалық мәртебеге ие.	Оқушылардың 80% - дан астамында қол гигиенасы туралы хабардарлық деңгейі жоғары болды. Оқушылардың әкелерінің білім деңгейіне қарағанда, олардың аналарының білім деңгейі мен оқушылардың жас аралығы, қол гигиенасы практикасы мен мінез-құлқына айтарлықтай әсер ететіні анықталды.
Хасан Валли және т.б. [72].	Филиппин	Бұл зерттеуде балаларға жеке гигиена мен денсаулық арасындағы байланысты үйрету үшін жаттығулар мен оқу ойындарын қолданатын балалар гигиенасы мен санитариясын өзгерту әдістемесін (CHAST) қолданды.	Су, санитария, гигиена бағдарламасы білімін, гигиеналық мінез-құлықты, соның ішінде дәретханаға барғаннан кейін қолды жууды жақсартқанын, сондай-ақ диареяға байланысты сабақтан қалуды азайтқанын көрсетеді. Оқушылар үй деңгейіндегі өзгерістер агенттері ретінде де рөл атқарған сияқты: өзін-өзі бағалау бойынша, сыни сәттерде қолды жуу интервенциялық мектептердің отбасы мүшелері арасында едәуір жиі кездеседі.	Бұл мектептің су,санитария, гигиена бағдарламасы мектеп оқушыларының білімі мен гигиеналық мінез-құлқын арттырды, диареяға байланысты сабақтан қалуды қысқартты және отбасы мүшелері арасында маңызды сәттерде қол жууды арттырды.

Элиалилия Окелло және т.б. [46].	Танзания	Қатысушылар қатарына 23 пен 52 жас аралығындағы 16 арнайы таңдалған мұғалім және 7 мен 15 жас аралығындағы 100 оқушы кірді. 2018 жылдың сәуірі мен қазан айлары аралығында жиналған мұғалімдермен терең сұхбаттар, фокус-топтық пікірталастар және студенттермен достық жұптық сұхбаттар болды. Деректерді жинау және талдау үшін «қабілет-мүмкіндік-мотивация және мінез-құлық» моделі қолданылды.	Қатысушылардың араласуды дағдылар мен білімнің жақсаруымен байланыстырғанын көрсетеді. Араласудың балалық сипаттамасы мінез-құлықтың мақсатты эмоционалды факторларына сәйкес келді. Оқушылар да, мұғалімдер де мінез-құлықты жақсартуға ықпал еткен мектептің әлеуметтік ортасындағы өзгерістерді сипаттады қолды сабынмен жуу.	Араласу қол жуу қабілеті мен мотивациясын жақсартуда сәтті болды.
Анна Чард және Мэтью С. Фриман [13].	Лаос	Араласу тобына (50 мектеп) және салыстыру тобына (50 мектеп) кірді. Араласу: (1) әр сынып керамикалық су сүзгісін алатын таза ауыз су; (2) мектептер үш топтық қол жуу үстелімен жабдықталған және балаларға гигиенаға жауапты мұғалімдердің басшылығымен күніне екі рет қолдарын сабынмен жууға нұсқау берілген маңызды сәттерде қолды сабынмен топтық жуу; (3) оқушылардың алдын-ала ұйымдастырылған топтары дәретхананы тазалауды және күтуді жеңілдеткен кезде дәретхананың тазалығы; (4) мектеп аумағын күтіп ұстау, ұлдар мен қыздар командалары мектеп аумағын тазалап, қоқыстарды аз жинау үшін қоқыс жәшіктерін пайдаланды.	Бұл зерттеуде оқушылардың ССГ мінез-құлқында оң өзгерістерге әкелетінін анықтадық. Атап айтқанда, жоба оқу күні ішінде дәрет шығару үшін дәретхананы пайдалану туралы есеп беретін оқушылар санының артуына (ашық дәретке қарағанда), дәретханаға барғаннан кейін оқушылардың қолды сабынмен жууының таралуының артуына, сондай-ақ күнделікті топтық қол жуу әдетіне әкелді.	ССГ жобасы оқушылардың мінез-құлқын өзгертуге қол жеткізуде тиімді болды. Мектеп күні ішінде дәретхананы дәрет алу үшін пайдалану туралы есептер екі араласу тобында да өсті.
Кристин Клар және т.б.[32].	Германия	Талдау үшін бастауыш мектептің үшінші сынып оқушыларына арналған 493 оқушылар енгізілді. Бағалау көрсеткіштер бойынша (1) әлеуметтік (сауалнама); (2) интервью; (3) қол гигиенасы кезеңдерінің суреттері дұрыс тәртіпте көрсетілген бейне арқылы жүргізілді.	Зерттеу көрсеткендей, бастауыш мектеп жасындағы балалар «бактериялар» терминін білсе де, олар әдетте пайдалы («жақсы») және патогенді («жаман») бактерияларды ажырата алмайды. Балалардың 40,0% - дан астамы мектептегі санитарлық үй-жайларға барудан аулақ болады. Балалардың көпшілігі (82,9%) сыныптастарының тазалығы мен гигиеналық емес мінез-құлқына байланысты жуынатын бөлмелерді мектепте пайдалануды ұнатпайтынын атап өтті.	Бастауыш мектеп жасындағы балаларда инфекция туралы негізгі хабардарлық бар. Инфекциялардың пайда болуы мен алдын-алу туралы идеяларды қалпына келтіруге болады, бірақ бұл білім әрдайым дәл және барабар контексттелген емес.

1	2	3	4	5
Талал Альхарази және т.б. [6].	Таиз, Йемен	Бұл кросс-зерттеуді 7 бастауыш мектептен 385 оқушы таңдады. Паразиттерді және кисталарды анықтау үшін дымқыл микроскопиялық және сауалнамалық зерттеу қолданылды.	Гигиеналық білімнің, көзқарастың және тәжірибенің жеткіліксіздігі ішек паразиттері таралудың жоғары деңгейіне ықпал етеді.	Ішек паразиттік инфекциялары туралы білімнің жетіспеушілігі, әдеттегі гигиеналық ережелердің нашарлығы ішек инфекцияларының қаупін арттырады.
Музе Шехмоло және т.б. [57].	Мареко, Южная Эфиопия	Бұл зерттеуге 2017/18 оқу жылының 5-8 сынып оқушылары қатысты. Бағалау көрсеткіштер бойынша (1) әлеуметтік (сауалнама); (2) бақылау; (3) сұхбаттасу арқылы жүргізілді.	Қол жуу және дәретхананы пайдалану ережелерін білу; үнемі баратын модельдік мектеп; жасы ≥14; және дәретхананың тазалығы олардың жалпы гигиеналық тәжірибесіне айтарлықтай әсер етті.	Бастауыш сынып оқушылары арасында гигиенаны сақтау деңгейі төмен болды. Санитарлық білім беру, сумен жабдықтау, санитарлық-гигиеналық клубтарды нығайту және ынталандыру, сондай-ақ аудандағы үлгілі бастауыш мектептерге бару арқылы жақсы гигиеналық тәжірибе және оның денсаулыққа әсері туралы үнемі хабардар болу қажет.
Олекае Такаду және т.б. [65].	Нгамиленд, Ботсвана	285 оқушыдан тұратын жалпы іріктеме таңдалды, ал негізгі ақпарат берушілер ретінде 15 мұғалім таңдалды. Зерттеу бастауыш мектептердегі гигиеналық білім беруді, оқушылардың жеке гигиена ережелерін және қоршаған ортаны қорғауды зерттеді.	Мектептердегі гигиеналық білім оқу бағдарламасына енгізілген, ал гигиеналық білім беру бойынша мұғалімдерді даярлау тек біліктілікті арттыру семинарлары арқылы жүзеге асырылады.	Зерттелетін аймақтағы оқушылар арасындағы гигиена туралы білімнің төмен деңгейі оқушылардың мектептегі үлгеріміне әсер етуі мүмкін, өйткені қауіпті гигиеналық әдістер оларды жұқпалы ауруларды жұқтыруға және мектепті өткізіп жіберуге осал етеді.
Абайне Мелаку, Таффер Аддис [40].	Эфиопия қала маңы	Аралас әдістермен зерттеу 384 оқушының, 98 мектеп директорының, 6 сауықтыру клубы және 6 мектеп әкімшісінің қатысуымен жүргізілді. Деректер 1) сұхбат беруші толтырған алдын ала тексерілген сауалнамалар; 2) сұхбат нұсқаулығы; 3) бақылау тізімдері арқылы жиналды.	Мектептердің 85%-дан астамында қол жуу станциялары жұмыс істеді. Алайда, оқушылардың шамамен үштен бірінде ғана қол жууға арналған құралдар бар, ал сабын мен су бар мектептерде оқушылардың үштен бірі ғана сыни сәттерде қолды дұрыс жууға машықтанған. Бұл дегеніміз, қолды жууға қажетті материалдармен қамтамасыз ету студенттерді сыни сәттерде қолды сабынмен және сумен жууға ынталандыру үшін жеткіліксіз.	Оқушылардың қол жууға арналған құралдармен және материалдармен қамтамасыз етілуі, сондай-ақ қолды дұрыс жуу тәжірибесі төмен болды. Сонымен қатар, қолды жууға арналған сабын мен сумен қамтамасыз ету жақсы гигиеналық тәжірибені насихаттау үшін жеткіліксіз болды. Салауатты мектеп ортасын құру үшін үнемі денсаулық сақтау, оқыту, техникалық қызмет көрсету және мүдделі тараптар арасында жақсы үйлестіру қажет.
Ашенафи Берхану және т.б. [10].	Харар	Харар қаласының 670 оқушылар арасында кросс-зерттеу жүргізілді. Деректерді жинау үшін 1) алдын-ала тексерілген сауалнама; 2) жеке сұхбат әдісі; 3) бақылау тізімі қолданылды.	Біздің зерттеу нәтижелері ССГ клубына мүшелік қолды сабынмен жуудың статистикалық маңызды байланысы екенін көрсетті. ССГ мектеп клубының мүшелері болған оқушылар құрдастарымен салыстырғанда қолдарын дұрыс жууға жиі машықтанды.	Ағымдағы зерттеу студенттердің үштен бір бөлігі қолдарын дұрыс жуатынын көрсетті. Қол жуу тәжірибесіне оқушылар сыныбы, тұрғылықты жері, референттер (қол жуу үлгілері), қол жууға арналған орынның болуы, су мен сабынға қол жеткізу әсер етті. Осылайша, мектептерде қол жуу тәжірибесін жақсарту қажет екенін көрсетті.

Қорытынды.

Біз жүргізген әдебиеттік шолу барысында, мектеп оқушыларының әр түрлі араласудың жиынтығының нәтижесінде: жалпы орта білім беру мекемелер, оқу бағдарламалар, ата-ана, қоршаған орта, әлеуметтік жағдай, гигиеналық құралдардың болуы және тағы басқа факторлардың әсері дұрыс гигиеналық дағыларын қалыптастыру үшін маңызды рөл атқаратынына көз жеткіздік. Осылайша, жалпы орта білім беру мекемелерінің оқушылардың денсаулығын сақтау және нығайту, олардың гигиеналық дағдыларын қалыптастыру, гигиеналық білімді, оқушылар арасындағы қарым-қатынас пен мінез-құлықты өлшеу, денсаулықты нығайту саласындағы ұсынымдар, оқу бағдарламалары мен факультативтік курстардың материалдары өз кезегінде білімді жақсартуға, қате түсініктерді түзетуге, дұрыс көзқарасты қалыптастыруға және мінез-құлықты нығайтуға, сондай-ақ паразиттік немесе жұқпалы аурулардың алдын алуға бағытталған бағдарламаларды әзірлеудің бастамасы болып табылады.

Авторлардың үлестері:

Қуандық Ұ.Е. – *материалды жинау, мәліметтерді өңдеу және талдау, жұмыстың бірінші жобасын жазу.*

Омарова А.О. – *ғылыми жетекшілік, қорытындымен жұмыс, мақалаға қорытынды түзетулер енгізу.*

Мүдделер қақтығысы. *Мүдделер қақтығысы жарияланған жоқ.*

Қаржыландыру. Қаржыландыру – *жарияланған жоқ.*

Басылым туралы ақпарат. *Авторлар осы мақаланың бірде-бір бөлігі ашық баспасөзде жарияланбағанын және басқа баспалардың қарауында емес екенін мәлімдейді. Бұл шолу автор Ұ. Қуандықтың PhD «Жалпы орта білім беру мекемелері жағдайында оқушылардың гигиеналық мәдениетін арттыру жолдары» атты диссертациялық жұмысының жазу барысында жүргізген іздену жұмыстарының нәтижесінде жазылған.*

Әдебиеттер:

1. *Андреева Н.А.* Воспитание культурно-гигиенических навыков у детей младшего дошкольного возраста. Вестник Шадринского государственного педагогического университета. 2019. №4 (44) [Электронный ресурс]. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/vospitanie-kulturno-gigienicheskih-navykov-u-detey-mladshego-doshkolnogo-vozrasta (дата обращения: 15.01.2024).
2. 2020 жылда Қазақстан Республикасы халқының денсаулығы және денсаулық сақтау ұйымдарының қызметі. Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2020 году: Стат. жинақ. Нұр-Сұлтан. 2021. 41б.
3. 2022 жылда Қазақстан Республикасы халқының денсаулығы және денсаулық сақтау ұйымдарының қызметі. Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2022 году: Стат. жинақ. Астана. 2023. 41б.
4. *Макарова Л.П., Буйнов Л.Г., Плахов Н.Н.* Гигиенические основы формирования культуры здорового образа жизни школьников. Гигиена и санитария, 2017. №5 [Электронный ресурс]. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/gigienicheskie-osnovy-formirovaniya-kultury-zdorovogo-obraza-zhizni-shkolnikov (дата обращения: 14.01.2024).
5. Ageing publications life course training. Available from:https://www.who.int/ageing/publications/lifecourse/alc_lifecourse_training_en.pdf. (accessed:18.03.2024).
6. *Alharazi T., Alcantara J.C., et al.* Intestinal parasitic infection: prevalence, knowledge, attitude, and practices among schoolchildren in an urban area of Taiz city, Yemen. AIMS Public Health, 2020. 7(4): p. 769-777.
7. *Almoslem M.M., et al.* Handwashing Knowledge, Attitudes, and Practices among Students in Eastern Province Schools, Saudi Arabia. J Environ Public Health, 2021. 2021: p. 6638443.
8. *Andrade E.L., et al.* Evaluating the effectiveness of a community-based hygiene promotion program in a rural Salvadoran setting. Glob Health Promot, 2019. 26(1): p. 69-80.
9. *Aschale A., Adane M., Getachew M., et al.* Water, sanitation, and hygiene conditions and prevalence of intestinal parasitosis among primary school children in Dessie City, Ethiopia. PLoS One, 2021.16(2):e0245463.
10. *Berhanu A., et al.* Hand washing practice among public primary school children and associated factors in Harar town, eastern Ethiopia: An institution-based cross-sectional study. Frontiers in Public Health, 2022. 10.
11. *Bolatova Z., et al.* Challenges of Access to WASH in Schools in Low- and Middle-Income Countries: Case Study from Rural Central Kazakhstan. Int J Environ Res Public Health, 2021.18(18):9652.
12. *Cha Y.E., Fu Y.Z., Yao W.* Knowledge, Practice of Personal Hygiene, School Sanitation, and Risk Factors of Contracting Diarrhea among Rural Students from Five Western Provinces in China. Int J Environ Res Public Health, 2021. 18(18): p. 9505.
13. *Chard A.N., Freeman M.C.* Design, Intervention Fidelity, and Behavioral Outcomes of a School-Based Water, Sanitation, and Hygiene Cluster-Randomized Trial in Laos. Int J Environ Res Public Health, 2018. 15(4): p. 570.
14. *Chelkeba L, Mekonnen Z, Alemu Y, Emana D.* Epidemiology of intestinal parasitic infections in preschool and school-aged Ethiopian children: a systematic review and meta-analysis. BMC Public Health, 2020. 20(1): p. 117.
15. *Dagne H., et al.* Hand Washing Practice at Critical Times and Its Associated Factors among Mothers of under Five Children in Debark Town, Northwest Ethiopia, 2018. Italian Journal of Pediatrics, 2019. 45, Article No.120.
16. *Dube B., and January J.* Factors leading to poor water sanitation hygiene among primary school going children in Chitungwiza. Journal of Public Health in Africa, 2012. 3(1):
17. *Duijster D., Buxton H., Benzian H., Dimaisip-Nabuab J., Monse B., Volgenant C., et al.* Impact of a school-based water, sanitation and hygiene programme on children's independent handwashing and toothbrushing habits: A cluster-randomized trial. Int J Public Health, 2020. 65:1699–709.
18. Education Review Office. Government of New Zealand: 2107. Transition from Primary to Secondary School. Available from https://www.ero.govt.nz/publications/evaluation-at-a-glance-

transitions-from-primary-to-secondary-school/6-transition-from-primary-to-secondary-school/ (accessed 12.01.2024).

19. *Ejemot-Nwadiaro RI., Ehiri J.E., Arikpo D., Meremikwu M.M., Critchley J.A.* Hand-washing promotion for preventing diarrhoea. Cochrane Database Syst Rev, 2021. 12(1):CD004265.

20. *Endalew M., Belay D.G., Tsega N.T., Aragaw F.M., Gashaw M., Asratie M.H.* Limited handwashing facility and associated factors in sub-Saharan Africa: pooled prevalence and multilevel analysis of 29 sub-Saharan Africa countries from demographic health survey data. BMC Public Health, 2022. 22(1):1969.

21. *Enkhbat M., Togoobaatar G., Erdenee O., Katsumata A.T.* Handwashing Practice among Elementary Schoolchildren in Urban Setting, Mongolia: A School-Based Cross-Sectional Survey. J Environ Public Health, 2022. 2022: p. 3103241.

22. *Giné-Garriga R., et al.* A novel planning approach for the water, sanitation and hygiene (WaSH) sector: The use of object-oriented bayesian networks. Environmental Modelling & Software, 2018. 103: p. 1-15.

23. *Grover E., et al.* Comparing the behavioural impact of a nudge-based handwashing intervention to high-intensity hygiene education: a cluster-randomised trial in rural Bangladesh. Tropical Medicine; International Health, 2018. 23(1): p. 10-25.

24. *Hailu G.G., Ayele E.T.* Assessment of the prevalence of intestinal parasitic infections and associated habit and culture-related risk factors among primary schoolchildren in Debre Berhan town, Northeast Ethiopia. BMC Public Health, 2021. 21(1):112.

25. *Hailu T., et al.* Prevalence and Factors Associated with Intestinal Parasitic Infections among Pregnant Women in West Gojjam Zone, Northwest Ethiopia. Journal of Parasitology Research, 2020. 2020: p. 1-6.

26. *Han L., Gao X., Liao M., Yu X., Zhang R., Liu S., et al.* Hygiene practices among young adolescents aged 12-15 years in low- and middle-income countries: a population-based study. J Glob Health, 2020. 10(2):020436.

27. *Huang H.C., Le N., Battle M., Villasenor J.M., Maule L*. Nudging Handwashing among Primary School Students in the Philippines: Evidence from a Cluster Randomized Trial. Am J Trop Med Hyg, 2021. 105(6): p. 1806-1815.

28. *Irehovbude J., Okoye C.A.* Hand hygiene compliance: Bridging the awareness-practice gap in sub-Saharan Africa. GMS Hygiene and Infection Control, 2020. 15.

29. *Kantzanou M, Karalexi M.A, Vrioni G, Tsakris A*. Prevalence of Intestinal Parasitic Infections among Children in Europe over the Last Five Years. Tropical Medicine and Infectious Disease, 2021. 6(3): p. 160.

30. *Khatoon R., Sachan B., Khan M.A., Srivastava J.P.* Impact of school health education program on personal hygiene among school children of Lucknow district. J Family Med Prim Care, 2017. 6(1): p. 97-100.

31. *Kirpicheva U., Shapiyeva Z.* Parasitic Diseases Surveillance in Kazakhstan: Incidence Trends and Future Projections. Open Forum Infect Dis., 2023. 10 (Suppl 2): ofad 500.1226

32. *Klar K., et al.* Knowledge about Hand Hygiene and Related Infectious Disease Awareness among Primary School Children in Germany. Children (Basel), 2022. 9(2): p. 190.

33. *Kouakou J.G.S., et al.* Factors influencing personal hygiene among primary schoolchildren in western Côte d'Ivoire. Journal of Water, Sanitation and Hygiene for Development, 2021. 11(4): p. 687-692.

34. *Kouakou J.G.S., et al.* Personal hygiene in schools: retrospective survey in the northern part of Côte d'Ivoire. Journal of Preventive Medicine and Hygiene, 2021. 62(1): p. E75.

35. *Lewis H.E., Greenland K., Curtis V., Schmidt W.P.* Effect of a School-Based Hygiene Behavior Change Campaign on Handwashing with Soap in Bihar, India: Cluster-Randomized Trial. The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, 2018. 99(4): p. 924-933.

36. *Lin A., Ercumen A., Benjamin-Chung J., Arnold B.F., Das S. et al.* Effects of water, sanitation, handwashing, and nutritional interventions on child enteric protozoan infections in rural Bangladesh: A cluster-randomized controlled trial. Clin Infect Dis, 2018. 67:1515–22.

37. *Manandhar P., Chandyo R.K.* Hand Washing Knowledge and Practice among School Going Children in Duwakot, Bhaktapur: A Cross Sectional Study. Journal of Kathmandu Medical College, 2018. 6: p.110-115.

38. *Mbakaya B.C., Lee P.H., Lee R.L.* Hand hygiene intervention strategies to reduce diarrhoea and respiratory infections among schoolchildren in developing countries: A systematic review. Int J Environ Res Public Health, 2017. 14:371.

39. *McMichael C.* Water, Sanitation and Hygiene (WASH) in Schools in Low-Income Countries: A Review of Evidence of Impact. International Journal of Environmental Research and Public Health, 2019. 16(3): p. 359.

40. *Melaku A., and Addis T.* Handwashing Practices and Associated Factors Among School Children in Kirkos and Akaki Kality Sub-Cities, Addis Ababa, Ethiopia. Environ Health Insights, 2023. 17: p. 11786302231156299.

41. *Mohamed N.A., Jamaluddin T.Z.M.T., et al.* Healthy hands: development and evaluation of a knowledge transfer program. Malaysian Journal of Medicine and Health Sciences, 2019. 15: p.10-13.

42. *Movassagh E., et al.* Tracking Dietary Patterns over 20 Years from Childhood through Adolescence into Young Adulthood: The Saskatchewan Pediatric Bone Mineral Accrual Study. Nutrients, 2017. 9(9): p. 990.

43. *Mushota O., Mathur A., and Pathak A.* Effect of school-based educational water, sanitation, and hygiene intervention on student's knowledge in a resource-limited setting. BMC Public Health, 2021. 21(1).

44. *Novák M., Breznický J., Kompaníková J., Malinovská N., Hudečková H.* Impact of hand hygiene knowledge on the hand hygiene compliance. Med Gaz (Zenica), 2020. 17(1):194–9.

45. *Ogwezzy-Ndisika A.O., Solomon T.* Knowledge, attitude and practice of hand washing among mothers of children 0 - 59 months of age in Lagos Nigeria. Universal Journal of Public Health, 2019. 7: p. 52-58.

46. *Okello E., et al.* Factors perceived to facilitate or hinder handwashing among primary students: a qualitative assessment of the Mikono Safi intervention schools in NW Tanzania. BMJ Open, 2019. 9(11): p. e030947.

47. *Pérez Pico A.M., Mingorance Álvarez E., et al*. Differences in Hygiene Habits among Children Aged 8 to 11 Years by Type of Schooling. Children, 2022. 9(2): p. 129.

48. *Pieters M.M., et al.* Assessing hand hygiene knowledge, attitudes, and behaviors among Guatemalan primary school students in the context of the COVID-19 pandemic. BMC Public Health, 2023. 23(1).

49. *Poague KIHM., Blanford J.I., Anthonj C.* Water, sanitation and hygiene in schools in low-and middle-income countries: a systematic review and implications for the COVID-19 pandemic. Int J Environ Res Public Health, 2022. 19(5):3124.

50. *Pratinidhi S.A., Haribhakta S.V., Ambike D.A., Bhole O., Kankariya B.* Study of knowledge and practices related to handwashing in school going children of a rural community. International Journal of Contemporary Pediatrics, 2019. 7: p.24-29.

51. Protocolo del ministerio de educación. Para director o. responsable del espacio de aprendizaje y Coordinador Departamental de Educación Extraescolar. Available from https://aprendoencasayenclase.mineduc.gob.gt/wp-content/uploads/PROTOCOLO_para_el_regreso_a_espacios_de_aprendizaje.pdf (accessed:07.12.2023).

52. *Pulimeno M., Piscitelli P., Colazzo S., Colao A., Miani A.* School as ideal setting to promote health and wellbeing among young people. Health Promot Perspect, 2020. 10(4):316-324.

53. *Rahman M.M., et al.* Knowledge and Practice of Personal Hygiene among Primary School Students in Dhaka, Bangladesh. Journal of Pharmaceutical Sciences and Research, 2019. 11(9): p. 3140-3144.

54. *Rajbhandari A.K., et al.* Knowledge and practice of personal hygiene among secondary school students of grade nine and ten. Journal of Patan Academy of Health Sciences, 2018. 5(2): p. 107-113.

55. *Saima Alam S. et al.* Assessment of Hand Washing Knowledge and Practice among Primary School Children in Noakhali District. American Journal of Public Health Research, 2020. 8: p. 197-201

56. Save the Children: Communication tools - Stop Diarrhea Initiative 2018. Available from http://stopdiarrhoea.in/sites/default/files/all_pdf/SBCC_Flip_card_revised_Bright.PDF (accessed:13.02.2024).

57. *Shehmolo M., et al.* Magnitude and Factors Associated with Hygiene Practice Among Primary School Children in Mareko District, Southern Ethiopia: A Cross-Sectional Study. J Multidiscip Healthc, 2021. 14. p. 311-320.

58. *Shekhawat R., et al.* Knowledge and practice regarding personal hygiene among students of government schools of Bikaner, Rajasthan. Age (years), 2019. 10(15): p. 628.

59. *Siddique M.A., et al.* Role of Infrastructure to improve quantity and enhance quality of School Education in Sindh Province of Pakistan. Advances in Social Sciences Research Journal, 2019. 6(3): p.198-206.

60. *Solomon E.T., Gari S.R., Kloos H., Alemu B.M.* Handwashing effect on diarrheal incidence in children under 5 years old in rural eastern Ethiopia: A cluster randomized controlled trial. Tropical Medicine and Health, 2021. 49 (1), 26.

61. *Sudjana B.I., Afriandi, Djais J.T.* Correlation of personal hygiene knowledge, attitude and practices among school children in sumedang, Indonesia. Althea Medical Journal, 2016. 3(4): p. 549- 555.

62. *Tamene A., Habte A., Tagesse M., et al.* Exploring associations between household environmental factors and handwashing with essential agents in sub-Saharan Africa. PLoS One, 2023. 18(6):e0286735.

63. *Temitayo I.O., et al.* Knowledge and practices of personal hygiene among senior secondary school students of ambassador's college, Ile-Ife, Nigeria. Texila Int. J. Public Health, 2016. 4(4): p. 648-660

64. *Tengku Jamaluddin., et al.* Assessment on Hand Hygiene Knowledge and Practices among Pre-School Children in Klang Valley. Global Pediatric Health, 2020. 7: p.1-8

65. *Thakadu O.T., Ngwenya B.N., Phaladze N.A., Bolaane B.* Sanitation and hygiene practices among primary school learners in Ngamiland district, Botswana. Physics and Chemistry of the Earth, 2018. 105: p. 224-230.

66. *Torgerson P.R., et al.* World Health Organization Estimates of the Global and Regional Disease Burden of 11 Foodborne Parasitic Diseases, 2010: A Data Synthesis. PLOS Medicine, 2015. 12(12): p. e1001920.

67. *Tortora G., Farronato M., Gaffuri F., et al.* Survey of Oral Hygiene Habits and Knowledge among School Children: a cross-sectional study from Italy. Eur J Paediatr Dent, 2023. 24(3): p. 194-200.

68. UNICEF 2023 Handwashing. Available from: https://www.unicef.org/wash/handwashing (accessed:30.03.2024).

69. UNICEF WASH for school children South Asia report. Available from: https://www.Unicef.org/Wash/Schools/files/UNICEF_WASH_for_School_Children_South_Asia_Report (accessed:15.03.2024).

70. United Nations Children's Fund and World Health Organization, State of the World's Hand Hygiene: A global call to action to make hand hygiene a priority in policy and practice, UNICEF, New York, 2021. Available from https://cdn.who.int/media/docs/default-source/wash-documents/bls21329-uni-state-of-the-world-s-hand-hygiene_who_web--low.pdf?sfvrsn=f500dcf0_11 (accessed:12.01.2024).

71. UN-Water 2023 Handwashing and Hand Hygiene. Available from: https://www.unwater.org/water-facts/handwashing-and-hand-hygiene (accessed:30.03.2024).

72. *Vally H., et al.* The Impact of a School-Based Water, Sanitation and Hygiene Intervention on Knowledge, Practices, and Diarrhoea Rates in the Philippines. Int J Environ Res Public Health, 2019. 16(21): p. 4056

73. *Wichaidit W., et al.* Effect of an equipment-behavior change intervention on handwashing behavior among primary school children in Kenya: the Povu Poa school pilot study. BMC Public Health, 2019. 19(1): p. 647.

74. *Widyasari V., Prabandari Y.S., and Utarini A.* Training intervention to improve hygiene practices in Islamic boarding school in Yogyakarta, Indonesia: A mixed-method study. PLOS ONE, 2020. 15(5): p. e0233267.

75. *Willmott M., Nicholson A., Busse H., MacArthur G.J., Brookes S., Campbell R.* Effectiveness of hand hygiene interventions in reducing illness absence among children in educational settings: a systematic review and meta-analysis. Arch Dis Child, 2016. 101(1):42-50.

76. World Health Organization. Children's environmental health. Available from https://www.who.int/health-topics/children-environmental-health#tab=tab_1 (accessed: 04.10.2023).

77. World Health Organization. Global Distribution and Prevalence of Soil Transmitted Helminth Infections. World Health Organization Key Fact Sheet; Geneva, Switzerland: 2020. Available from https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/soil-transmitted-helminth-infections (accessed:16.12.2023).

78. *Wu A.G., Lipner S. R.* A potential hidden reservoir: The role of nail hygiene in preventing transmission of COVID-19. Journal of the American Academy of Dermatology, 2020.83(3): p. e245-e246.

79. *Zhu L., et al.* Influencing factors of knowledge, attitude and behavior in children's palliative care among pediatric healthcare workers: a cross-sectional survey in China. BMC Palliative Care, 2023. 22(1).

References: [1-4]

1. *Andreeva N.A.* Vospitanie kulturno-gigienicheskikh navykov u detei mladshego doshkolnogo vozrasta [Cultural hygiene skills upbringing in younger preschool aged children]. *Vestnik Shadrinskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta* [Journal of Shadrinsk state pedagogical university]. 2019. №4 (44) [Elektronnyi resurs]. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/vospitanie-kulturno-gigienicheskih-navykov-u-detey-mladshego-doshkolnogo-vozrasta (accessed: 15.01.2024). [in Russian]

2. *2020 zhylda Kazakhstan Respublikasy khalkynyn densaulygy zhane densaulyk saktau uiymdarynyn kyzmety. Zdorov'e naseleniya Respubliki Kazakhstan i deyatel'nost' organizatsiy zdravookhraneniya v 2020 godu: Stat. zhinak. Nur-Sultan.* [Public health Republic of Kazakhstan and activities organizations health care in 2020 year]. 2021 41 b. [in Russian - in Kazakh]

3. *2022 zhylda Kazakhstan Respublikasy khalkynyn densaulygy zhane densaulyk saktau uiymdarynyn kyzmety. Zdorov'e naseleniya Respubliki Kazakhstan i deyatel'nost' organizatsiy zdravookhraneniya v 2022 godu: Stat. zhinak. Astana.* [Public health Republic of Kazakhstan and activities organizations health care in 2022 year]. 2023. 41 b. [in Russian - in Kazakh]

4. *Makarova L.P., Buinov L.G., Plahov N.N.* Gigienicheskie osnovy formirovania kultury zdorovogo obraza jizni shkolnikov [Hygienic foundations for the formation of culture of healthy lifestyle of schoolchildren]. *Gigiena i sanitaria* [перевод названия журнала на англ.], 2017. №5 [Elektronnyi resurs]. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/gigienicheskie-osnovy-formirovaniya-kultury-zdorovogo-obraza-zhizni-shkolnikov (accessed: 14.01.2024). [in Russian]

Байланыс ақпараты:

Қуандық Ұлпан Ерсұлтанқызы – қоғамдық денсаулық сақтау мамандығының докторанты, «Қарағанды медицина университеті» КеАҚ, Қарағанды қ., Қазақстан Республикасы. Пошта мекенжайы: Қазақстан Республикасы,100008, Қарағанды қ., Гоголя к.,40. E-mail: KuandykU@qmu.kz; Телефон: +7 707 774 31 74

Омарова Алуа Ораловна - PhD, Өмір туралы ғылымдар институтының ғылыми жұмыс бөлімінің бастығы, «Қарағанды медицина университеті» КеАҚ, Қарағанды қ., Қазақстан Республикасы. Пошта мекенжайы: Қазақстан Республикасы,100008, Қарағанды қ., Гоголя к.,40. E-mail: OmarovaA@qmu.kz; Телефон: +7 778 867 66 00

Корреспондент-автор:

Омарова Алуа Ораловна - PhD, Өмір туралы ғылымдар институтының ғылыми жұмыс бөлімінің бастығы, «Қарағанды медицина университеті» КеАҚ, Қарағанды қ., Қазақстан Республикасы.

Мекенжайы: Қазақстан Республикасы,100008, Қарағанды қ., Гоголя к.,40.

E-mail: OmarovaA@qmu.kz

Телефон: +7 778 867 66 00

Received: 01 October 2024 / Accepted: 12 December 2024 / Published online: 30 December 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.6.023

UDC 616.517

USTEKINUMAB: A GENETICALLY ENGINEERED BIOLOGIC FOR PSORIASIS TREATMENT – A CASE REPORT

Almira K. Akhmetova[1], https://orcid.org/0000-0002-8938-3401
Dinara K. Dyusseneva[1],
Assiya A. Kussainova[2*], https://orcid.org/0000-0002-5738-0804
Aliya Zh. Seidullaeva[2], https://orcid.org/0000-0002-7513-5677
Dana K. Kozhakhmetova[1], https://orcid.org/0000-0002-8367-1461
Ainur S. Botabayeva[1],
Timur M. Shamshudinov[3], https://orcid.org/0000-0001-5015-871
Madiana S. Zhokebaeva[1],
Yuliya V. Petrova[1],
Laura T. Kassym[2], https://orcid.org/0000-0003-4448-6455

[1] NJSC "Semey Medical University", Semey, Republic of Kazakhstan;
[2] NJSC "Astana Medical University", Astana, Republic of Kazakhstan;
[3] «Medical and diagnostic Center of otorhinolaryngology» PRO-LOR, Almaty, Republic of Kazakhstan.

Abstract

Introduction: One of the critical challenges in modern dermatology is ensuring the effectiveness of treatment for patients with moderate-to-severe psoriasis. The introduction of genetically engineered biological therapies targeting specific pro-inflammatory cytokines has significantly advanced the management of this condition and improved patients' quality of life.

The **aim** of the study is to evaluate the clinical effectiveness of ustekinumab in a patient with severe psoriasis.

Materials and Methods: A retrospective case analysis was conducted using the medical records of a single patient who received inpatient treatment at the dermatovenereology department of City Hospital № 2, under the Abay Regional Health Authority. The patient's condition was monitored through the Comprehensive Medical Information System (CMIS) during the period from 2011 to 2024. Diagnostic and therapeutic procedures were performed in accordance with the approved clinical protocol of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan № 172, dated October 14, 2022. The publication of treatment outcomes was authorized by the hospital administration and the patient through signed informed consent.

Results: After the addition of Stelara to standard anti-inflammatory therapy, the patient's condition improved significantly. The drug alleviated symptoms such as skin itching, rashes, and joint pain. Clinical studies have demonstrated that ustekinumab effectively controls disease progression and enhances patients' quality of life by reducing pro-inflammatory cytokines and modulating anti-inflammatory markers. Research has also confirmed its efficacy in treating psoriatic arthritis symptoms and its success across diverse populations, with 67.2% of patients achieving PASI75 after two doses.

Conclusion: This clinical case demonstrates the effectiveness of ustekinumab in treating moderate-to-severe psoriasis complicated by psoriatic arthritis. The improvement in skin lesions, joint symptoms, and overall patient condition highlights the potential of biological therapy in disease management and enhancing quality of life.

Keywords: *psoriasis, ustekinumab, biological active drugs, case report.*

Резюме

УСТЕКИНУМАБ: ГЕННО–ИНЖЕНЕРНЫЙ БИОЛОГИЧЕСКИЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПСОРИАЗА – КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Альмира К. Ахметова[1], https://orcid.org/0000-0002-8938-3401
Динара К. Дюсенева[1],
Асия А. Кусаинова[2*], https://orcid.org/0000-0002-5738-0804
Алия Ж. Сейдуллаева[2], https://orcid.org/0000-0002-7513-5677
Дана К. Кожахметова[1], https://orcid.org/0000-0002-8367-1461
Айнур С. Ботабаева[1],
Тимур М. Шамшудинов[3], https://orcid.org/0000-0001-5015-871
Мадиана С. Жокебаева[1],
Юлия В. Петрова[1],
Лаура Т. Касым[2], https://orcid.org/0000-0003-4448-6455

[1] **НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Казахстан;**
[2] **НАО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Казахстан;**
[3] **«Лечебно-диагностический центр оториноларингологии» PRO-ЛОР, г. Алматы, Республика Казахстан.**

Введение: Одной из важных проблем в современной дерматовенерологии является проблема эффективности лечения больных псориазом со среднетяжелым и тяжелым течением. Внедрение генно-инженерной биологической терапии, направленной на таргетное воздействие путем блокирования конкретного провоспалительного цитокина позволило значительно продвинуться в вопросах терапии заболевания, а также улучшить качество жизни пациентов.

Цель исследования: оценка клинической эффективности препарата Устекинумаб у пациента с тяжелой формой псориаза.

Материалы и методы: проведен ретроспективный анализ случая с использованием истории болезни одного пациента, получавшего стационарное лечение в кожно-венерологическом отделении Городской больницы №2, Управления здравоохранением области Абай. Динамика состояния пациента отслеживалась через комплексную медицинскую информационную систему (КМИС) в период с 2011 по 2024 годы. Диагностические и лечебные процедуры проводились в соответствии с утвержденным клиническим протоколом Министерства здравоохранения Республики Казахстан №172 от 14 октября 2022 года. Публикация результатов лечения была разрешена руководством клиники и пациентом путем подписания информированного согласия.

Результаты: После добавления к стандартной противовоспалительной терапии препарата Стелара, состояние пациента значительно улучшилось. Препарат купировал такие симптомы как, кожный зуд, высыпания, болезненность в суставах. Согласно клиническим исследованиям устекинумаб продемонстрировал способность контролировать прогрессирование заболевания и улучшать качество жизни пациентов за счет снижения уровня провоспалительных цитокинов и модулирования противовоспалительных маркеров. Исследования также показали его эффективность в лечении симптомов псориатического артрита и его успех у различных групп населения, при этом 67,2% пациентов достигли PASI75 после двух доз.

Выводы: Данный клинический случай демонстрирует эффективность устекинумаба в лечении среднетяжелого и тяжелого псориаза, осложненного псориатическим артритом. Улучшение кожных поражений, симптомов в суставах и общего состояния пациента подтверждает потенциал биологической терапии в контроле заболевания и повышении качества жизни.

Ключевые слова: *псориаз, устекинумаб, биологические препараты, клинический случай.*

Түйіндеме

УСТЕКИНУМАБ: ПСОРИАЗДЫ ЕМДЕУГЕ АРНАЛҒАН ГЕНДІК - ИНЖЕНЕРЛІК БИОЛОГИЯЛЫҚ ПРЕПАРАТ-КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙ

Альмира К. Ахметова[1], https://orcid.org/0000-0002-8938-3401
Динара К. Дюсенева[1],
Асия А. Кусаинова[2*], https://orcid.org/0000-0002-5738-0804
Алия Ж. Сейдуллаева[2], https://orcid.org/0000-0002-7513-5677
Дана К. Кожахметова[1], https://orcid.org/0000-0002-8367-1461
Айнур С. Ботабаева[1],
Тимур М. Шамшудинов[3], https://orcid.org/0000-0001-5015-871
Мадиана С. Жокебаева[1],
Юлия В. Петрова[1],
Лаура Т. Касым[2], https://orcid.org/0000-0003-4448-6455

[1] **«Семей медицина университеті» КеАҚ, Семей қ., Қазақстан Республикасы;**
[2] **«Астана медицина университеті» КеАҚ, Астана қ., Қазақстан Республикасы;**
[3] **«Оториноларингологияның емдеу-диагностикалық орталығы» PRO-ЛОР, Алматы қ., Қазақстан Республикасы.**

Кіріспе: Қазіргі дерматовенерологиядағы маңызды мәселелердің бірі-орташа және ауыр курсы бар псориазбен ауыратын науқастарды емдеудің тиімділігі мәселесі. Белгілі бір қабынуға қарсы цитокинді блоктау арқылы мақсатты әсерге бағытталған гендік-инженерлік биологиялық терапияны енгізу ауруды емдеу мәселелерінде айтарлықтай ілгерілеуге, сондай-ақ пациенттердің өмір сүру сапасын жақсартуға мүмкіндік берді.

Зерттеу мақсаты: псориаздың ауыр түрімен ауыратын науқаста устекинумаб препаратының клиникалық тиімділігін бағалау.

Материалдар мен әдістер: Абай облысының Денсаулық сақтау басқармасының № 2 қалалық ауруханасының тері-венерологиялық бөлімшесінде стационарлық ем алған бір пациенттің ауру тарихын пайдалана отырып, жағдайға ретроспективті талдау жүргізілді. Науқастың жағдайының динамикасы 2011-2024 жылдар аралығында кешенді медициналық ақпараттық жүйе (КМИС) арқылы бақыланды. Диагностикалық және емдеу рәсімдері Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігінің 2022 жылғы 14 қазандағы №172 бекітілген клиникалық

хаттамасына сәйкес жүргізілді. Емдеу нәтижелерін жариялауға клиника басшылығы мен пациент ақпараттандырылған келісімге қол қою арқылы рұқсат берді.

Нәтижелері: Стелара препаратын стандартты қабынуға қарсы терапияға қосқаннан кейін науқастың жағдайы айтарлықтай жақсарды. Препарат терінің қышуы, бөртпелер, буындардағы ауырсыну сияқты белгілерді тоқтатты. Клиникалық зерттеулерге сәйкес устекинумаб қабынуға қарсы цитокиндердің деңгейін төмендету және қабынуға қарсы маркерлерді модуляциялау арқылы аурудың дамуын бақылау және пациенттердің өмір сүру сапасын жақсарту қабілетін көрсетті. Зерттеулер сонымен қатар оның псориазды артрит белгілерін емдеудегі тиімділігін және әртүрлі популяциялардағы жетістігін көрсетті, пациенттердің 67,2% екі дозадан кейін PASI75-ке жетті.

Қорытынды: бұл клиникалық жағдай устекинумабтың псориазды артритпен асқынған орташа және ауыр псориазды емдеудегі тиімділігін көрсетеді. Терінің зақымдануын, буындардағы симптомдарды және науқастың жалпы жағдайын жақсарту ауруды бақылауда және өмір сапасын жақсартуда биологиялық терапияның әлеуетін растайды.

***Түйінді сөздер**: псориаз, устекинумаб, биологиялық препараттар, клиникалық жағдай.*

For citation / Для цитирования / Дәйексөз үшін:

Akhmetova A.K., Dyusseneva D.K., Kussainova A.A., Seidullaeva A.Zh., Kozhakhmetova D.K., Botabayeva A.S., Shamshudinov T.M., Zhokebaeva M.S., Petrova Yu.V., Kassym L.T. Ustekinumab: a genetically engineered biologic for Psoriasis treatment – a case report // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2024. Vol.26 (6), pp. 211-218. *doi 10.34689/SH.2024.26.6.023*

Ахметова А.К., Дюсенева Д.К., Кусаинова А.А., Сейдуллаева А.Ж., Кожахметова Д.К., Ботабаева А.С., Шамшудинов Т.М., Жокебаева М.С., Петрова Ю.В., Касым Л.Т. Устекинумаб: генно–инженерный биологический препарат для лечения псориаза – клинический случай // Наука и Здравоохранение. 2024. Т.26 (6). С. 211-218. *doi 10.34689/SH.2024.26.6.023*

Ахметова А.К., Дюсенева Д.К., Кусаинова А.А., Сейдуллаева А.Ж., Кожахметова Д.К., Ботабаева А.С., Шамшудинов Т.М., Жокебаева М.С., Петрова Ю.В., Касым Л.Т. Устекинумаб: псориазды емдеуге арналған гендік - инженерлік биологиялық препарат-клиникалық жағдай // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2024. Т.26 (6). Б. 211-218. *doi 10.34689/SH.2024.26.6.023*

Background

Psoriasis (Ps) is a chronic systemic immune-mediated disease of multifactorial origin, with genetic factors playing a predominant role [8]. It is characterized by hyperproliferation and impaired differentiation of epidermal cells, as well as an imbalance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines [19]. The pathological process extends beyond the skin, affecting the musculoskeletal system, endocrine organs, cardiovascular system, kidneys, and nervous system [20].

In most cases, Ps begins with the appearance of red papules on the skin, covered with silvery-white scales, which merge to form dense plaques ranging from 3 to 5 cm in diameter [2]. The global prevalence of Ps varies from 2% to 5%, predominantly affecting individuals of European descent [16]. In Kazakhstan, the prevalence is lower, with approximately 35 cases per 100,000 populations [23]. According to the Kazakh Scientific Center for Dermatology and Infectious Diseases, the highest prevalence rates in the country are reported in the East Kazakhstan, West Kazakhstan, and Kyzylorda regions [1].

As per clinical guidelines, the severity of Ps is assessed using the Psoriasis Area and Severity Index (PASI), which accounts for the degree of erythema, infiltration, scaling, and the area of skin involvement. A PASI score of <10 indicates mild disease, 11–30 signifies moderate severity, and >30 reflects severe disease. Treatment efficacy is defined as an improvement in the PASI score by 75% or more (PASI75) [12].

One of the most severe and frequent complications of Ps is psoriatic arthritis (PsA). PsA affects the distal and proximal joints of the hands, the spine, sacroiliac joints, nails, and entheses, eventually leading to patient disability [9].

Despite significant advancements in modern medicine, the treatment of moderate-to-severe Ps and PsA remains a considerable challenge. In some patients, satisfactory therapeutic outcomes are not achieved with conventional systemic anti-inflammatory drugs or tumor necrosis factor-alpha (TNFα) inhibitors [17]. However, the development of targeted therapies focusing on specific pro-inflammatory cytokines (or their combinations) offers a promising avenue to enhance treatment efficacy.

One such therapy is ustekinumab (UST; Stelara®), a genetically engineered biological agent (GEBA) comprising fully human immunoglobulin G1 kappa (IgG1κ) monoclonal antibodies (mAb) targeting human interleukin-12p40 (IL-12p40) [17]. This innovative treatment approach holds significant potential for improving outcomes in Ps and PsA management.

Objective of the study: to evaluate the clinical efficacy of ustekinumab in a patient with severe psoriasis.

Materials and Methods: A retrospective case analysis was conducted using the medical history of a patient who underwent inpatient treatment at the dermatology and venereology department of City Hospital No. 2, under the Health Administration of the Abay region. The patient's condition was monitored through the comprehensive medical information system (CMIS) from 2011 to 2024. Diagnostic and therapeutic procedures were performed in accordance with the clinical guideline approved by the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan (No. 172, dated October 14, 2022). The publication of treatment results was authorized by the clinic's management and the patient through the signing of an informed consent form.

Case description. Patient Z., born in 1997 (27 years old), has been under outpatient monitoring at the

dermatology department of Hospital #2 since October 2011. The most recent visit occurred in April 2021 due to a disease exacerbation and worsening of general health. Upon admission, the primary complaints included extensive skin eruptions on the scalp, trunk, and limbs; accompanied by severe itching, skin scaling, pain in the right shoulder and knee joints, swelling, and limited joint mobility.

Disease history: the diagnosis of psoriasis was first made at the age of 14, following the appearance of eruptions on the extensor surfaces of the elbows and knees, later spreading to the scalp. The lesions were characterized by red papules elevated above the skin, covered with whitish scales, accompanied by mild itching and occasional skin tightness. The patient initially sought care at a local clinic and was referred to a dermatologist. Exacerbations occur during the fall-winter season. Despite annual inpatient treatment, the patient does not adhere to discharge recommendations. In 2017, psoriatic arthritis was first diagnosed, and the patient was placed under the care of a rheumatologist. Treatment included Methotrexate (17.5–15 mg/week) in combination with folic acid and topical 2% salicylic ointment with "Betamethasone". Phototherapy was not administered due to the lack of necessary equipment. During subsequent disease exacerbations, the patient did not seek dermatological care or treatment. The patient was admitted to the inpatient department of Hospital #2 in February 2023.

Personal history: the patient's growth and development were age-appropriate. There is no history of viral hepatitis or skin diseases in childhood. Pulmonary tuberculosis was diagnosed in 2014. The patient began sexual activity at 17 years old, is currently married, and has an 8-year-old child. He lives in a well-maintained apartment under satisfactory material and living conditions. The patient smokes 7–10 cigarettes daily and consumes alcohol. He has a secondary technical education and works outside his specialty, often involving night shifts, cold exposure, and stressful conditions.

Allergic history: the patient reports an allergic reaction to cephalosporin medications.

Family history: positive for psoriasis, as the patient's paternal uncle is affected.

Objective examination: the patient is in moderately severe general condition. Consciousness is clear, and the patient is active. Height: 177 cm, weight: 58 kg (underweight). Body type: hyposthenic, proportional. No pathological changes in the head or face. Body temperature: 36.6°C. Lymph nodes: not enlarged. Cardiovascular, respiratory, and urinary systems: no abnormalities detected.

Local status: the dermatological condition is widespread and symmetrical, affecting the scalp, elbows, knees, trunk, shins, and thighs. The lesions include abundant lenticular and miliary papules of bright red color, covered with loose silver-white scales. Plaques measure up to 10 cm or more in diameter, flat, red, and raised above the skin surface, with irregular, scalloped edges and a hyperemic border. Skin texture is accentuated. Nail changes include deformity, thickening, yellow discoloration, transverse ridging, and pitting ("thimble sign"). The free edge of the nails is brittle. The "psoriatic triad" test is positive.

PASI Score: 90%. Figure 1 illustrates the findings.

Figure 1. The dermatopathological process as of February 16, 2023.

Pain during palpation was noted in the thoracic and lumbar spine, as well as in the right shoulder and knee joints. The joints were not externally altered, but the range of motion was limited due to pain.

Laboratory findings. Complete blood count (17.02.2023):
hemoglobin – 136 g/L, erythrocytes – $4.8x10^{12}$/L,
leukocytes – $9.1x10^{9}$/L, lymphocytes – 22%,
monocytes – 3%, eosinophils – 2%,
band neutrophils – 2%, segmented neutrophils – 68%,
ESR – 18 mm/hour.

Conclusion: Signs of inflammation.

Blood test for RW (17.02.2023): Negative.

Urine analysis (17.02.2023): Color – straw yellow, pH – acidic, specific gravity – 1015, transparency – clear, protein – negative, glucose – negative, squamous epithelial cells – 2–4 per field of view, leukocytes – occasional per field of view, mucus – ++, bacteria – negative.

Conclusion: No pathology.

Biochemical blood analysis (17.02.2023): Total protein – 88 g/L, urea – 9.6 mmol/L, creatinine – 96 µmol/L, bilirubin – 16.80 µmol/L, cholesterol – 4.12 mmol/L, glucose – 4.8 mmol/L, AST – 18.10 U/L, ALT – 15.30 U/L.

Conclusion: No pathology.

Radiography of the joints (10.01.2023): Arthritis of the shoulder joints, Stage 1; arthritis of the knee joints, Stage 1; thoracic osteochondrosis.

Clinical diagnosis: Psoriasis, undifferentiated type, progressive stage, exacerbation. Psoriatic arthropathy. Functional class 2.

Treatment plan: Inpatient regimen. Diet: Table № 15.

Medication: Allergopress solution, 20 mg, intramuscular injection, once daily; externally – Novasalic ointment and 2% salicylic ointment applied thinly, twice daily; Stelara (ustekinumab) 45 mg/0.5 mL, subcutaneous injection. The second injection was administered four weeks after the first, followed by maintenance injections every 12 weeks (five injections per year).

Clinical outcome: After two injections, the patient reported an improvement in general condition, a reduction in skin lesions and scaling, and the resolution of joint pain (Figure 2).

Figure 2. The dermatopathological process as of June 08, 2023.

As of the most recent visit (February 21, 2024), the patient reported no complaints. The skin pathological process was characterized by extensive areas of hyperpigmentation, with no papules, plaques, or scaling observed (Fig. 3).

Recommendations: Currently, the patient's treatment plan includes only the medication Stelara, as well as emollients for managing increased skin dryness. It is recommended that the patient undergoes monthly evaluations by a dermatologist and a rheumatologist to monitor symptoms dynamically and prevent potential complications.

Discussion

In recent years, ustekinumab, along with other biologic agents, has been increasingly utilized in the treatment of various autoimmune conditions [22]. *In vitro* and *in vivo* studies have demonstrated that this drug can reduce IL-12- and IL-23-mediated expression of skin-homing markers, activation proteins, and pro-inflammatory cytokines such as IFN-γ, IL-2, TNF-α, and IL-17A, which are elevated in Ps lesions. Additionally, it modulates the production of anti-inflammatory cytokines by decreasing IL-10 secretion and increasing IL-5 levels [4]. Numerous clinical trials have demonstrated that these medications not only control disease progression and severity but also significantly improve patients' quality of life [14, 15]. For example, the therapeutic efficacy of ustekinumab in treating moderate to severe Ps in patients over 18 years old has been established in two Phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trials. The PHOENIX 1 study included 766 participants, where the first phase consisted of 12 weeks of placebo-controlled trials (ustekinumab was administered subcutaneously at doses of 45 mg/90 mg or placebo at weeks 0 and 4).

This was followed by a 28-week placebo-crossover phase (the first group continued to receive ustekinumab every 12 weeks, while the placebo group was switched to ustekinumab) and, finally, a 36-week randomized withdrawal phase (patients achieving PASI 75 at weeks 28 and 40 were re-randomized to continue ustekinumab or receive placebo until week 76).

Figure 3. The dermatopathological process as of February 21, 2024.

The results showed a sustained therapeutic response and better clinical outcomes in patients receiving ustekinumab [14]. In the second study, PHOENIX 2, conducted in North America with 1,230 participants, the treatment phases were also part of Phase III trials. The key difference between PHOENIX 1 and PHOENIX 2 was that PHOENIX 2 investigated the potential to enhance treatment efficacy by reducing the dosing interval from 12 weeks to 8 weeks [15].

Another study focused on the efficacy and safety of ustekinumab therapy for Ps in individuals of Asian descent, specifically Taiwanese and Korean populations. According to the study results, 67.2% of patients achieved PASI75 after just two injections of the drug [21]. Additionally, several studies have noted that Stelara effectively addresses symptoms of PsA, alleviating joint tenderness and stiffness [3]. A summary of all key studies on the efficacy of ustekinumab in patients with Ps and PsA is presented in Table 1.

Table 1.

Overview of clinical trials of Ustekinumab in patients with psoriasis and psoriatic arthritis.

Author, Year	Research subject/type of wound/degree of lesion	Research Significance
1	2	3
Kauffman C.L. et al, 2004 [11]	A Phase 1 study conducted in 18 volunteers diagnosed with plaque psoriasis using intravenous injections administered at doses of 0.1 mg/kg, 0.3 mg/kg, and 0.5 mg/kg	67% of participants achieved a PASI75 response
Gottlieb A. et al, 2009 [5]	RCT involving 21 patients with plaque psoriasis using subcutaneous injections administered at doses of 0.27 mg/kg, 0.675 mg/kg, 1.35 mg/kg, and 2.7 mg/kg	75% of participants achieved a PASI75 response
Krueger G.G. et al, 2007 [13]	RCT involving 320 patients with moderate to severe psoriasis using treatment regimens with either a single course of 45 mg or 90 mg, or weekly dosing over 4 weeks	Improvement observed in up to 81% of participants
Gottlieb A.B. et al, 2007 [6]	RCT involving 146 patients with psoriasis and psoriatic arthritis using of 90 mg or 63 mg doses administered once a week within 4 weeks	42% of participants achieved a ACR20 response
Leonardi et al, 2008 [14]	RCT involving 766 patients with moderate to severe psoriasis using of 45 mg or 90 mg doses administered at weeks 0 and 4	67% of participants achieved a PASI90 response
Papp K.A. et al, 2008 [15]	RCT involving 1230 patients with moderate to severe psoriasis using of 45 mg or 90 mg doses administered twice a week within 12 weeks	Improvement observed in up to 76% of participants

Continuation of table 1.

1	2	3
Griffiths C.E. et al, 2010 [8]	RCT involving 903 patients with moderate to severe psoriasis using of 45 mg or 90 mg doses administered at weeks 0 and 4, repeating every 12 weeks	74% of participants achieved a PASI75 response
Igarashi A. et al, 2011 [10]	RCT was conducted with 158 patients with moderate-to-severe psoriasis, comparing ustekinumab 45 mg or 90 mg administered at weeks 0, 4, and every 12 weeks thereafter, to a placebo group that crossed over to ustekinumab treatment at week 12.	At week 12, 59.4% and 67.7% of ustekinumab 45 and 90 mg patients achieved PASI75
Tsai T.F. et al, 2011 [21]	A total of 121 patients with moderate-to-severe psoriasis received subcutaneous injections of ustekinumab 45 mg at weeks 0, 4, and 16, or placebo at weeks 0 and 4 followed by ustekinumab 45 mg at weeks 12 and 16.	By week 12, 67.2% of patients in the ustekinumab 45 mg group achieved a PASI 75 response.
Zhu X. et al, 2013 [24]	A total of 322 patients were randomly assigned to receive either ustekinumab 45 mg or a placebo at weeks 0 and 4, with those initially on placebo switching to ustekinumab at week 12.	By week 12, 82.5% of patients treated with ustekinumab achieved PASI 75 responses.
Ritchlin C. et al, 2014 [18]	RCT with 312 adults with active PsA: ustekinumab 45 mg or 90 mg (week 0, 4, q12 weeks) vs. placebo (week 0, 4, 16; crossover to ustekinumab 45 mg at week 24, 28, 40).	More ustekinumab-treated (43.8% combined) patients achieved ACR20 at week 24

Conclusion

This clinical case highlights the significant therapeutic potential of biological agents, particularly ustekinumab, in managing moderate-to-severe Ps complicated by PsA. The observed improvements in skin lesions, joint symptoms, and overall patient well-being underscore the efficacy of ustekinumab in controlling disease progression and enhancing quality of life. This case adds to the growing body of evidence supporting the use of targeted biological therapies as a cornerstone in the treatment of complex autoimmune conditions.

Conflict of Interest. *The authors declare that they have no conflict of interest.*

Contribution of authors. *All authors were equally involved in the writing of this article.*

Funding: *No funding was provided.*

Literature:

1. *Цечеева Ф.Б.* Генно-инженерные биологические препараты в дерматологии (обзор литературы). Вопросы дерматологии и венерологии. 2020. №3-3. 7-17

2. *Brandon A., Mufti A., Gary Sibbald R.* Diagnosis and Management of Cutaneous Psoriasis: A Review. Adv Skin Wound Care. 2019. 32(2). 58-69. doi: 10.1097/01.ASW.0000550592.08674.43.

3. *Dobbin-Sears I., Roberts J., O'Rielly D.D., Rahman P.* Ustekinumab in psoriatic arthritis and related phenotypes. Ther Adv Chronic Dis. 2018. 9(10). 191-198.

4. *Gordon K.B., Strober B., Lebwohl M., Augustin M., Blauvelt A., Poulin Y., Papp K.A., et al.* Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials. Lancet. 2018. 392(10148). 650-661.

5. *Gottlieb A., Menter A., Mendelsohn A.* et al. Ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. Lancet. 2009. 373. 633–40.

6. *Gottlieb A.B., Cooper K.D., McCormick T.S. et al.* A phase 1, double-blind, placebo-controlled study evaluating single subcutaneous administrations of a human interleukin-12/23 monoclonal antibody in subjects with plaque psoriasis. Curr Med Res Opin. 2007. 23. 1081–92.

7. *Griffiths C.E.M., Strober B.E., van de Kerkhof P. et al.* ACCEPT Study Group. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate to severe psoriasis. N Engl J Med. 2010. 362. 118–28.

8. *Griffiths C.E., Armstrong A.W., Gudjonsson J.E., Barker J.N.* Psoriasis. Lancet. 2021. 397(10281). 1301-1315. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32549-6.

9. *Gross G., Lull C., von Ahnen J.A., Blauth M., Schwaan J., Olsavszky V., Schmieder A., Leipe J.* Interdisciplinary approach to patients with psoriatic arthritis: a prospective, single-center cohort study. Ther Adv Chronic Dis. 2024. 15. 20406223241293698. doi: 10.1177/20406223241293698.

10. *Igarashi A., Kato T., Kato M., et al.* Efficacy and safety of ustekinumab in Japanese patients with moderate-to-severe plaque-type psoriasis: long-term results from a phase 2/3 clinical trial. J Dermatol. 2012. 39. 242–252.

11. *Kauffman C.L., Aria N., Toichi E. et al.* A phase I study evaluating the safety, pharmacokinetics, and clinical response of a human IL-12p40 antibody in subjects with plaque psoriasis. J Invest Dermatol. 2004. 123. 1037–44.

12. *Kim E., Fischer G.* Relationship between PASI and FDLQI in paediatric psoriasis, and treatments used in daily clinical practice. Australas J Dermatol. 2021. 62(2). 190-194. doi: 10.1111/ajd.13536.

13. *Krueger G.G., Langley R.G., Leonardi C. et al.* A human inter leukin-12/23 monoclonal antibody for the treatment of psoriasis. N Engl J Med. 2007. 356. 580–92.

14. *Leonardi C.L., Kimball A.B., Papp K.A. et al.* Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). Lancet. 2008. 371. 1665–74.

15. *Papp K.A., Langley R.G., Lebwohl M. et al.* Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). Lancet. 2008. 371. 1675–84.

16. *Parisi R., Iskandar IYK., Kontopantelis E., Augustin M., Griffiths CEM., Ashcroft DM.* Global Psoriasis Atlas. National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis: systematic analysis and modelling study. BMJ. 2020. 369. m1590. doi: 10.1136/bmj.m1590.

17. *Petit R.G., Cano A., Ortiz A., Espina M., Prat J., Muñoz M., Severino P., Souto E.B., García M.L., Pujol M., Sánchez-López E.* Psoriasis: From Pathogenesis to Pharmacological and Nano-Technological-Based Therapeutics. Int J Mol Sci. 2021. 22(9). 4983. doi: 10.3390/ijms22094983.

18. *Ritchlin C., Rahman P., Kavanaugh A., McInnes I. B., Puig L., Li S., Wang Y., Shen Y. K., Doyle M. K., Mendelsohn A. M., Gottlieb A.B.,* & PSUMMIT 2 Study Group Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial. Annals of the rheumatic diseases. 73(6). 990–999. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204655

19. *Sugumaran D., Yong A.C., Stanslas J.* Advances in psoriasis research: From pathogenesis to therapeutics. Life Sci. 2024. 355. 122991. doi: 10.1016/j.lfs.2024.122991.

20. *Svedbom A., Mallbris L., González-Cantero Á., Playford M., Wu C., Mehta N.N., Ståhle M.* Skin Inflammation, Systemic Inflammation, and Cardiovascular Disease in Psoriasis. JAMA Dermatol. 2024. e244433. doi: 10.1001/jamadermatol.2024.4433

21. *Tsai T.F., Ho J.C., Song M. et al.* Efficacy and safety of ustekinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis: a phase III, randomized, placebo-controlled trial in Taiwanese and Korean patients (PEARL). J Dermatol Sci. 2011. 63. 154–163.

22. *Weilin Z., Guoqiang Z., Xingxing R., Mingsong L.* Research progress of Ustekinumab in the treatment of inflammatory bowel disease. Frontiers in Immunology. 2024. 15. 1322054.

23. *Yegorov S., Babenko D., Kozhakhmetov S., Akhmaltdinova L., Kadyrova I., Nurgozhina A., Nurgaziyev M., Good S.V., Hortelano G.H., Yermekbayeva B., Kushugulova A.* Psoriasis Is Associated With Elevated Gut IL-1α and Intestinal Microbiome Alterations. Front Immunol. 2020. 11. 571319. doi: 10.3389/fimmu.2020.571319.

24. *Zhu X., Zheng M., Song M. et al.* Efficacy and safety of ustekinumab in Chinese patients with moderate to severe plaquetype psoriasis: results from a phase 3 clinical trial (LOTUS). J Drugs Dermatol. 2013. 12. 166–174.

References: [1]

1. Cecheeva F.B. Genno-inzhenernye biologicheskie preparaty v dermatologii (obzor literatury) [Genetically engineered biologic drugs in dermatology: a literature review]. *Voprosy dermatologii i venerologii* [Issues in Dermatology and Venereology]. 2020. №3-3. pp. 7-17 [in Russian]

Information about the authors:

Akhmetova Almira Kalikapasovna - Candidate of Medical Sciences, Acting Professor of the Department of Infectious Diseases, Dermatovenerology and Immunology, NJSC "Semey Medical University", phone: 8 701 388 13 37, e-mail: almirahmetova@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-8938-3401, Semey, Kazakhstan;

Dyusseneva Dinara Kenesovna - Dermatovenerologist at City Hospital № 2, phone: 8 707 695 43 74, e-mail: dermatolog19@mail.ru, Semey, Kazakhstan;

Kussainova Assiya Abikhasovna - PhD, Acting Associate Professor Department of General practice with a course of evidence-based medicine, NJSC "Astana Medical University", phone: 8 707 498 73 48, e-mail: kuzilas@mail.ru, https://orcid.org/0000 0002-5738-0804, Astana, Kazakhstan;

Seidullaeva Aliya Zhaldybaevna - PhD, Associate Professor, Department of Pediatric Infectious Diseases, NJSC "Astana Medical University", e-mail: seidullayeva.aliya@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-7513-5677, Astana, Kazakhstan,

Kozhakhmetova Dana Kenzhibaevna - assistant of the Department of Internal Medicine and Rheumatology, NJSC "Semey Medical University", phone: 8 702 705 14 03, e-mail: dana.kozhakhmetova@smu.edu.kz, https://orcid.org/0000 0002-8367-1461, Semey, Kazakhstan;

Botabayeva Ainur Serikzhanovna - assistant of the Department of Internal Medicine and Rheumatology, NJSC "Semey Medical University", phone: 8 701 100 20 98, e-mail: ainur.botabayeva@smu.edu.kz, Semey, Republic of Kazakhstan;

Shamshudinov Timur Maratovich – PhD, «Medical and diagnostic Center of otorhinolaryngology» PRO-LOR, phone: 8 701 204 10 70, e-mail: dr.shamshudinov@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-5015-871X, Almaty, Kazakhstan;

Zhokebaeva Madiana Seytkazovna - assistant of the Department of Infectious Diseases, Dermatovenerology and Immunology, NJSC "Semey Medical University", phone: 8 775 038 19 14, e-mail: zhokebaeva@inbox.ru, Semey, Kazakhstan;

Petrova Yuliya Viktorovna - assistant of the Department of Internal Medicine and Rheumatology, NJSC "Semey Medical University", phone: 8 771 537 60 60, e-mail: Shahvorostova_yu@mail.ru, Semey, Kazakhstan;

Kassym Laura Talgatkyzy – PhD, Associate Professor Department of General practice with a course of evidence-based medicine, NJSC "Astana Medical University", phone: 8 777 735 10 62, e-mail: laura.kassym@gmail.com, https://orcid.org/0000-0003-4448-6455, Astana, Kazakhstan.

***Correspondence author:**

Kussainova Assiya Abikhasovna – PhD, Acting Associate Professor Department of General practice with a course of evidence-based medicine, NJSC "Astana Medical University"

Post address: 49 Abay Street, Astana city, 010000, Republic of Kazakhstan;

E-mail: kuzilas@mail.ru

Phone: 8 707 498 73 48

Получена: 24 Августа 2024 / Принята: 27 Декабря 2024 / Опубликована online: 30 Декабря 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.6.024

UDC 616.25-089.48 (053.2)

USE OF A NEW DEVICE FOR DRAINAGE OF THE PLEURAL CAVITY IN CHILDREN

Assylzhan M. Messova[1], https://orcid.org/0000-0001-5373-0523
Makhmutbay Sanbayev[1], https://orcid.org/0000-0001-8681-6972
Raikhan B. Temirkhanova[2],
Oxana A. Yurkovskaya[2], https://orcid.org/0000-0002-6251-5574
Yulia G. Popovich[2],
Gulyash A. Tanysheva[2], https://orcid.org/0000-0001-9531-5950

[1] **Astana medical University, Astana, Republic of Kazakhstan;**
[2] **Semey medical University, Semey, Republic of Kazakhstan.**

Abstract

We have received a patent for a utility model of the Republic of Kazakhstan No. 97674 dated 05/03/2016 with the name trocar for thoracentesis in children, which is effectively used for drainage of the pleural cavity in acute bacterial destructive pneumonia (ABDP) in children. For thoracentesis, a trocar with a handle having a connula and a stylet with a pointed cone-shaped perforator placed in it is used. The conule and stiletto, respectively, have a 90-degree bend. When using a device for thoracentesis, due to the arcuate bend of the conula, it is easy to correctly install the drainage tube along the chest in the apical direction, which ensures effective drainage and sanitation of the pleural cavity in case of pyopneumothorax in children. A sharp cone-shaped stylet perforator, reducing trauma to soft tissues, can reduce the time of surgery, which improves treatment outcomes and length of stay in the hospital. The device was used in 27 children with the pulmonary pleural form (PPF) of APDP; complications were observed in one patient (wound suppuration in the drainage area). The manipulation is easily learned by general practitioners. At the same time, the average time to perform the manipulation was 10-12 minutes.

Key words: *patent, trocar, acute bacterial destructive pneumonia, drainage of the pleural cavity, children.*

Резюме

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НОВОГО УСТРОЙСТВА ДЛЯ ДРЕНИРОВАНИЯ ПЛЕВРАЛЬНОЙ ПОЛОСТИ У ДЕТЕЙ

Асылжан М. Месова[1], https://orcid.org/0000-0001-5373-0523
Махмутбай Санбаев[1], https://orcid.org/0000-0001-8681-6972
Райхан Б. Темирханова[2],
Оксана А. Юрковская[2], https://orcid.org/0000-0002-6251-5574
Юлия Г. Попович[2],
Гульяш А. Танышева[2], https://orcid.org/0000-0001-9531-5950

[1] **НАО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан;**
[2] **НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.**

Нами получен патент на полезную модель Республики Казахстан №97674 от 03.05.2016г. на троакар для торакоцентеза у детей, который с эффективностью используется для дренирования плевральной полости при острой бактериально-деструктивной пневмонии (ОБДП) у детей. Для торакоцентеза применяется троакар с ручкой, имеющей канюлю и размещенной в нем стилет с заостренным конусовидным перфоратором. Канюля и стилет соответственно имеют изгиб с углом 90 градусов. При применении устройства для торакоцентеза, из-за дугообразного изгиба канюли легко удается правильно установить дренажную трубку вдоль грудной клетки в апикальном направлении, что обеспечивает эффективное дренирование и санацию плевральной полости при пиопневмотораксе у детей. Острый конусовидный перфоратор стилета уменьшая травматизацию мягких тканей позволяет сократить время проведения операции, что улучшает исходы лечения и сроки пребывания в стационаре. Устройство использовано у 27 детей с легочно-плевральной формой (ЛПФ) ОБДП, осложнения наблюдались у одного больного (нагноение раны в области дренажа). Проведение манипуляции легко усваивается врачами общей практики. При этом, среднее время выполнения манипуляции составило 10-12 минут.

Ключевые слова: *патент, троакар, ОБДП, дренирование плевральной полости, дети.*

Түйіндеме

БАЛАЛАРДА ӨКПЕ ҚУЫСЫН ДРЕНАЖДАУ ҮШІН ЖАҢА ҚҰРЫЛҒЫНЫ ҚОЛДАНУ

Асылжан М. Месова[1], https://orcid.org/0000-0001-5373-0523
Махмутбай Санбаев[1], https://orcid.org/0000-0001-8681-6972
Райхан Б. Темирханова[2],
Оксана А. Юрковская[2], https://orcid.org/0000-0002-6251-5574
Юлия Г. Попович[2],
Гульяш А. Танышева[2], https://orcid.org/0000-0001-9531-5950

[1] **«Астана медицина университеті» КеАҚ, Астана қ, Казахстан Республикасы;**
[2] **«Семей медицина университеті» КеАҚ, Семей қ, Казахстан Республикасы.**

Біз Қазақстан Республикасының пайдалы моделіне 03.05.2016 жылғы № 97674 патент алдық, ол балаларда өкпенің жедел бактериалық деструкциясында дамыған пиопневматоракста (ӨЖБД) өкпе қуысын дренаждау кезінде тиімділігін көрсетті. Торакоцентез жасау үшін конюласы мен стилеті 90 градуста доға тәрізді иінделген троакар- тескіш қолданылды. Троакардың стилетінің үші конус тәрізді үшкір және өткір болып келеді. Доға тәрізді иілген канюля арқылы дренажға арналған түтікті жоғары қарай еш қиындықсыз кеуде қуысыныңдағы қабырға бойымен апикалды бағытта қажетті ұзындықта орналастырылады. Ал стилеттің конус тәрізді үшкір және өткір ұшы жұмсақ тіндер мен қан тамырларын жарақаттаудың алдын ала отырып, операция жасау уақытын қысқартуға мүмкіндік туғызады. Құрылғы 27 науқасқа қолданылып оң нәтежеге қол жеткіздік, тек 1 науқаста түтікше төңірегінде жарада іріңдеу байқалды. Операцияның орташа уақыты 10-12 минут. Операцияны жалпы тәжрибелік дәрігерлер тез игеріп алады.

Түйінді сөздер: *патент, троакар, өкпенің жедел бактериалық деструкциясы, кеуде қуысын дренаждау, бала.*

For citation/ Для цитирования/ Дәйексөз үшін:

Messova A.M., Sanbaev M., Temirkhanova R.B., Yurkovskaya O.A., Popovich Yu.G., Tanysheva G.A., Use of a new device for drainage of the pleural cavity in children // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2024. Vol.26 (6), pp. 219-224. *doi 10.34689/SH.2024.26.6.024*

Месова А.М., Санбаев М., Темирханова Р.Б., Юрковская О.А., Попович Ю.Г., Танышева Г.А. Использование нового устройства для дренирования плевральной полости у детей // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2024. Т.26 (6). Б. 219-224. *doi 10.34689/SH.2024.26.6.024*

Месова А.М., Санбаев М., Темирханова Р.Б., Юрковская О.А., Попович Ю.Г., Танышева Г.А. Балаларда өкпе қуысын дренаждау үшін жаңа құрылғыны қолдану // Наука и Здравоохранение. 2024. Т.26 (6). С. 219-224. *doi 10.34689/SH.2024.26.6.024*

Introduction

Despite the great achievements of modern pediatric pulmonary surgery, the treatment of pulmonary pleural forms (PPF) of acute bacterial destructive pneumonia (ABDP) is still a difficult and complex task [6,7].

The urgency of the problem is due to the high percentage of ineffective drainage and sanitation of the pleural cavity, which requires surgical correction (up to 50%) [9] and high mortality rate up to 20% [10-13]. PPF occurs in 26.5-92.0% and is often admitted for urgent reasons to the general pediatric or general surgical department of a district hospital with respiratory failure caused by pyopneumothorax [1].

The issues of choosing the volume and nature of emergency care in acute respiratory failure remain controversial and are often decided by pediatricians, general practitioners or general surgeons. In most cases, to eliminate pyopneumothorax, conservative treatment is performed, combined with pleural punctures, or thoracoscopic, hydrosurgical sanitation and treatment of the lungs and pleura with low-frequency ultrasound [8]. *Vecherkin V.A. et al.* (2019) in a review of foreign literature note the important goals of future researchers on the issues of optimizing conservative and surgical treatment [2].

Materials and methods: There is a method of thoracentesis using a well-known straight trocar, which has a cannula and a stylet with a pointed quadrangular perforating end placed in it [5].

The disadvantage of this device for thoracentesis is the inability, due to the straight stylet, to correctly install the drainage tube along the chest in the apical direction. Also, when trying, especially when moving the trocar upward to correctly install the drainage tube, the ribs and surrounding tissues are injured. When performing manipulation with such a trocar, the drainage tube is often bent and the pleural cavity is poorly drained, which often requires

reinstallation. The well-known straight trocar perforator has a quadrangular stabbing profile. The disadvantage of the latter is the quadrangular cutting surface of the stylet, which during manipulation injures the vessels and surrounding tissues, causing bleeding and swelling of the soft tissues. Due to crushing of soft tissues, it is often necessary to apply multiple sutures, leading to a rough cosmetic effect.

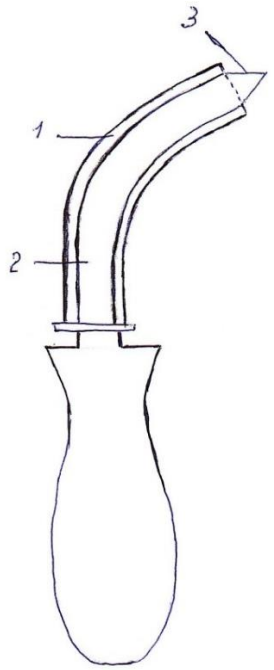
Results

The purpose of the utility model was to perform thoracentesis with a device that facilitates the correct installation of the drainage tube along the chest in the apical direction and effectively drains the pleural cavity. Also, the device must have the property of reducing trauma and the time required to perform the manipulation.

The essence of the technical solution of the utility model was achieved through the use of a trocar designed by us[3]. The latter consists of a conulle and a stylet, respectively, having an arched bend with an angle of 90 degrees with a handle, and the perforating end of the stylet has a conical shape [4].

The diagram of the utility model is illustrated by a drawing, where:

Figure 1 shows a device that consists of an arched cone - 1, a stylet with a handle - 2 with a pointed cutting cone-shaped perforator - 3.



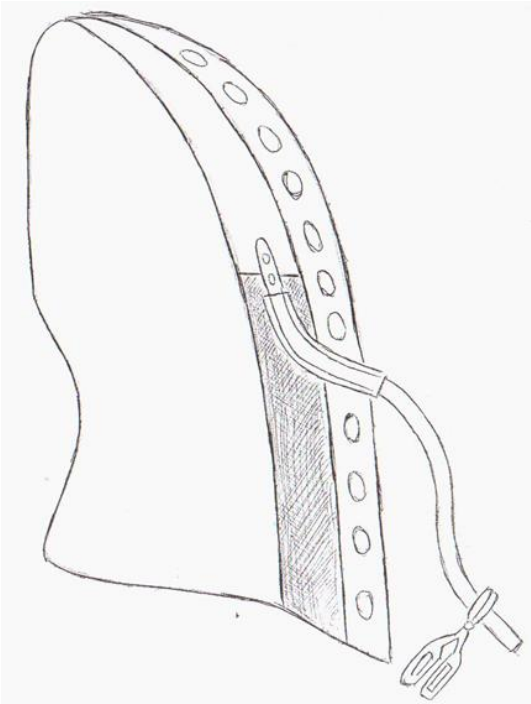


Figure 1. Device for drainage of the pleural cavity.

The device is used as follows. With the patient in a sitting position, after treating the surgical field and the surgeon's hands with an aseptic solution under local anesthesia and using 0.25% or 0.5% novocaine solution, a skin incision up to 1 cm long is made in the 8th intercostal space on the left, 7th intercostal space on the right between the scapular and mid-axillary lines. A trocar corresponding to the size of the inserted tube is inserted. After which the instrument pierces the chest. In this case, the handle is directed upward. After piercing the chest wall, the tip of the trocar is directed along the chest in the apical direction. The stylet is removed and a drainage tube is inserted through the cannula to the required length. The trocar is removed, the tube is sutured to the skin with one interrupted suture. The end of the rubber tube is lowered into a vessel with an antiseptic solution.

The instrument is simple, and the manipulation is easily understood by doctors who do not have surgical training. The use of the invention provides effective drainage of the pleural cavity in case of pyopneumothorox in children.

Discussion and conclusion

The set of significant distinctive features of the device for thoracentesis is that, due to the arcuate bend of the cone with an angle of 90º, it is easy to correctly install the drainage tube along the chest in the apical direction, ensuring effective drainage and sanitation of the pleural cavity in case of pyopneumothorox in children. And the sharp cone-shaped perforator of the stylet, reducing trauma, prevents bleeding and swelling of soft tissues. In general, the device allows to reduce the time of surgery, which improves treatment outcomes and length of stay of the patient in the hospital.

The technical prostate of thoracentesis with a new device and its effectiveness for drainage and sanitation of the pleural cavity in case of pyopneumothorax in children make possible its widest use in any hospital, at any stage in the provision of emergency medical care by pediatricians, general practitioners and surgeons. Also, complete drainage and sanitation of the pleural cavity prevents destruction of the structure of the lungs and pleura and thereby improves treatment outcomes.

According to the proposed device, 27 patients with pyopneumothorax drainage of the pleural cavity were performed. The average duration of the operation is 10-12 minutes. After drainage of the pleural cavity, all patients experienced a decrease in shortness of breath, symptoms of intoxication and an improvement in their general condition. By the end of 1-2 days, the patients did not complain of pain in the area after the surgical wound and complete straightening of the lung tissue was noted.

Duration of drainage until the release of pus and air from the pleural cavity ceases. The drainage tube was removed in 26 patients on days 7-9, and in one patient with a bronchial fistula on days 18. The latter had suppuration of the wound in the area where the drainage tube was placed.

Clinical case:

Patient: K., 2 years old, medical history No. 15464

Clinical diagnosis: Community-acquired acute destructive pneumonia on the right, acute course, severe severity. Pyothorax on the right. Respiratory insufficiency 2-3 degree.

Concomitant diagnosis: DIC syndrome. Posthemorrhagic anemia. Complaints upon admission: weakness, lethargy, shortness of breath, difficulty breathing, severe pallor of the skin, increased body temperature, decreased appetite.

An.morbi: According to the mother, the child has been sick since 12/06/13, it began with catarrhal symptoms, a rise in body temperature to 38.5 C. He received symptomatic treatment. In dynamics, the cough intensified, vomiting, weakness, loss of appetite, thirst, 3 days of high temperature 37.2º -38.5º. With an increase in symptoms of intoxication and shortness of breath, they were taken by ambulance to the Venera UMC. According to the mother, the child was admitted to the Venera UMC on December 9, 2013 in serious condition, received inpatient treatment with Diagnosis Community-acquired focal confluent pneumonia, acute course, severe, complicated by exudative pleurisy. Respiratory insufficiency 2 degree, neurotoxicosis. Although massive antibacterial therapy, a sharp deterioration of the patient was noted with an increase in the symptoms of acute respiratory failure, and he was taken to the Semey Children's Surgical Department.

The general condition of the child upon admission is extremely serious, due to respiratory failure. Consciousness is soporous. Reduced nutrition, subcutaneous tissue is poorly developed. The skin is pale cyanotic, dry, the facial features are pointed, there are traces of numerous venipunctures in the elbow on the right, left, hands, and ankles on the legs. Heart sounds are muffled, rhythm is correct, tachycardia. Heart rate-150 per minute. A/D-80/50 mmHg. SpO/2-92%. The tongue is thickly coated with white coating. The belly is swollen and soft. The liver protrudes from under the edge of the costal arch by 3.0 cm, the edges are rounded. The kidneys are not palpable, the spleen is not enlarged. There was no stool, there was urine through a catheter - it was installed at the Venera UMC.

St.localis: Difficulty breathing, flaring of the wings of the nose. The act of breathing involves auxiliary muscles, retraction of the lower part of the chest. Cyanosis of the nasolabial triangle. The chest is barrel-shaped. The right half of the chest lags behind in the act of breathing compared to the left half. Percussion above the lungs is a clear pulmonary sound on the left, sharp dullness on the right. Auscultation over the lungs: weakened breathing on the left, not audible on the right. Wheezing is dry. Body temperature 37.5ºC, HR-64 per min.

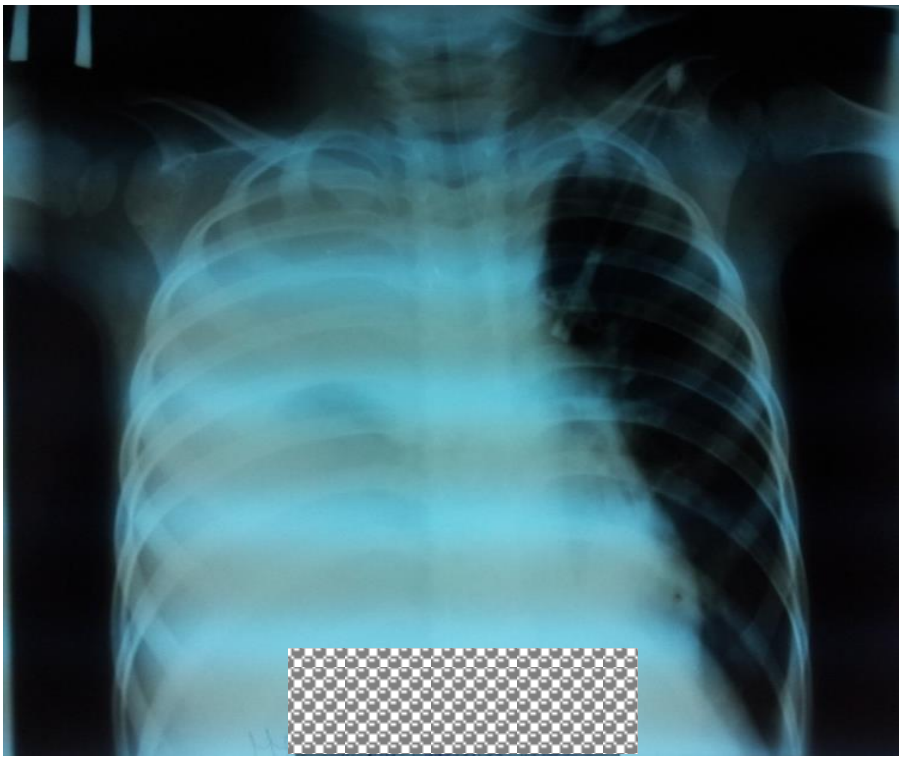


Figure. 2 X-ray of the chest.

X-ray of the chest organs dated December 12, 2013 No. 824 reveals a total homogeneous intense darkening of the right pulmonary field, where the contours of the pulmonary pattern, the right atrium and the dome of the diaphragm are not differentiated. Some flotation of the mediastinum to the left. The left pulmonary field is highly transparent, the pulmonary pattern on the left is depleted. Conclusion: right-sided tension pyothorax (Figure 2).

Treatment carried out:

A pleural puncture was performed at the State Medical Center on December 12, 2013. 09:40 - 170 ml of cloudy hemorrhagic fluid was received. An operation was

performed - thoracentesis on the right using a trocar developed by us on December 12, 2013.

Under local anesthesia with a 1% solution of 5 ml of novocaine, thoracentesis was performed along the posterior axillary line, in the 7th intercostal space. The drainage tube was easily installed vertically. About 130 ml of cloudy liquid was released. Stitches on the wound. On the control radiograph, the condition of the lung tissue is as follows:

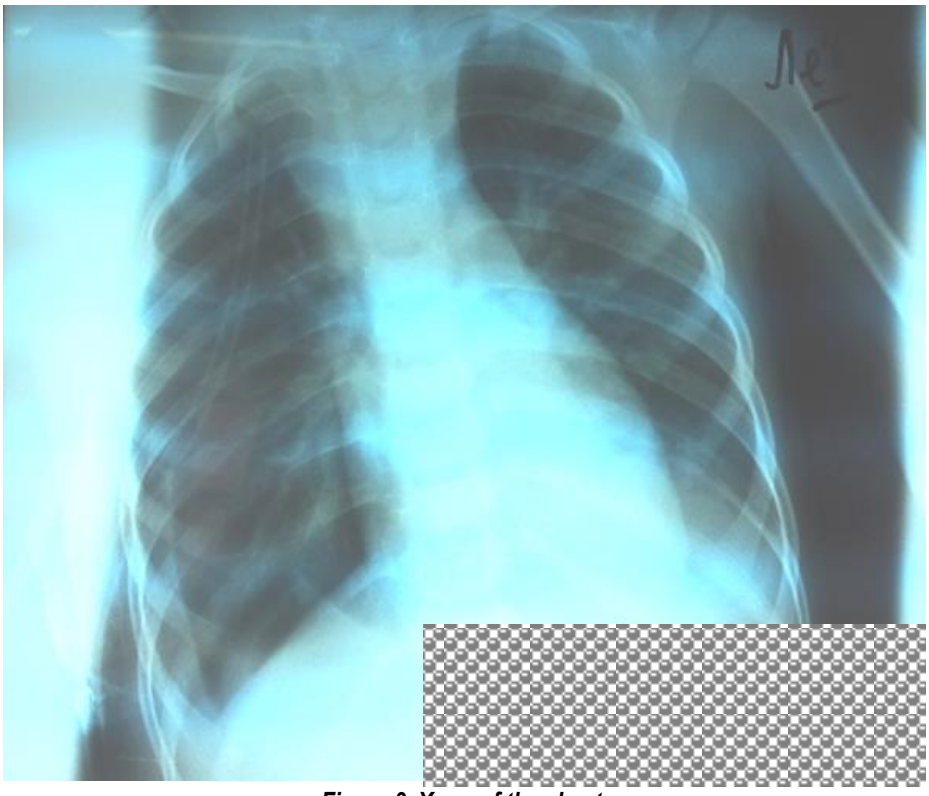


Figure 3. X-ray of the chest.

X-ray of the chest organs dated December 12, 2013 No. 9518 reveals satisfactory re-expansion of the lung tissue, a small amount of fluid is detected paracostally on the right, subcutaneous emphysema on the right (Figure 3). The shadow of the mediastinum is somewhat expanded, the pulmonary pattern is enriched, the roots are strengthened. The heart-contours are clear in places.

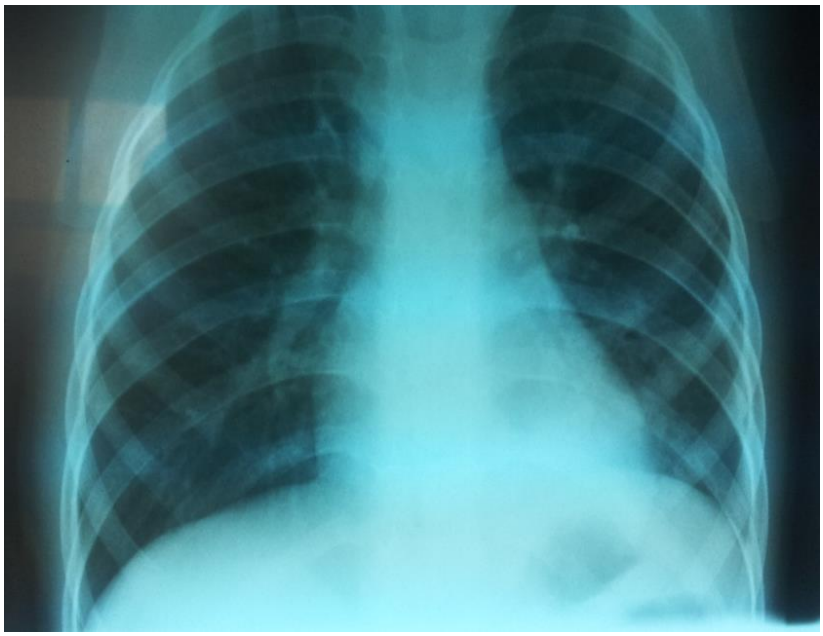


Figure 4. X-ray of the chest.

X-ray of the chest organs dated 12/19/13 No. 9684 reveals positive dynamics in the lungs without focal and infiltrative shadows, the pulmonary pattern is enhanced, the roots of the lungs have little structure, the sinuses are free, the dome of the diaphragm is smooth - signs of bronchitis (Figure 4).

As a result of treatment, the condition gradually improved.

On a chest x-ray dated December 19, 2013, the lungs were fully expanded and the drainage tube was removed (figure 4). On December 23, 2013, he was discharged home with recovery.

Conclusion: The use of the method ensures effective drainage of the pleural cavity and straightening of the compromised lung in case of pyopneumothorax in children, which prevents the formation of encysted cavities and fibrinous cords requiring surgical correction and minimizes surgical trauma, which allows reducing the length of the patient's stay in the hospital. The ease of performing thoracentesis with the new device makes it possible for its widest use in emergency medical care by pediatricians, general practitioners and surgeons in any setting.

Authors' contributions. *All authors took equal part in writing this article.*

Conflict of interest *– not declared.*

This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers.

There was no funding from outside organizations or medical offices during this work.

Funding *was not provided.*

Literature:

1. *Барова Н.К.* Оптимизация хирургического лечения легочно-плевральных форм острой деструктивной пневмонии у детей. Диссерт. канд. дис. Ростов на Дону, 2018. – 48с.

2. *Вечеркин В.А., Тома Д., Птицын В.А., Коряшкин П.В.* Деструктивные пневмонии у детей. Росс. вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии, 2019. 9(3):108-115.

3. *Месова А.М., Санбаев М.* Патент полезной модели РК №97674. опуб.15.05.2017. Бюллетень №9.

4. *Санбаев М.* Совершенствование способа промывания плевральной полости при эмпиеме плевры у детей. Здравоохранение Казахстане,1989. №4:73-74.

5. *Сергиенко В.И., Петросян И.В., Фручи И.В.* Топографическая анатомия и оперативная хирургия. Под ред. РАМН Ю. М. Лопухин М. 2009. Том 1. (рис 1а).

6. *Тараканов В.А., Барова Н.К., Шумливая Т. П., с соавт.* Современные технологии в диагностике и лечении острой бактериально-деструктивной пневмонии у детей. Росс. Вестник. 2015. №1:50-55

7. *Хаспеков Д.В., Ольхова Е.Б., Топилин О.Г., Сафин Д.А., Ткаченко Н.В., Соколов Ю.Ю.* Современные методы диагностики и лечения деструктивной пневмоний у детей. Росс.вестник дет, 2015. 5(2):7-12.

8. *Chetty K., Thomson A.H.* Management of comm unity – acguired pneumonia in children. Paeditr. Drugs, 2007. Vol 9. №6: 401-411.

9. *de Benedictis F.M., Keren A.B., Chand A.B., Colin A. A., Zar N.J., Bush A.* Complicated pneumonia in children Lancet, 2020.396:786-798.

10. *Smith M.S., Wasserman G.A., Coleman F.T.* Regionally compartmentalized residentmemory T cells medifte naturally acguired protection against pneumococcal pneumonia. Mucosal Immunology, 2018. № 11(1):220-235.

11. *Spencer D.A., Spencer D.A., Thomas M.F.* Necrotizing pneumonia in children. Paediatric Respiratory Reviews, 2014. Vol15. №3:240-245.

12. *Taffare L.P.* Severe Staphylococcus aureus infection in three pediatric intensive care units: analysis of cases of necrotizing pneumonia. Arch Argent. Pediatr, 2014. Vol.112:163-168.

13. *Yu D.* Seventeen-year study showsrise in parapneumonic effusion and empyema with hinder treatment failure after chest tube drainage // Acta Paediatrica, 2014. Vol 103. № 1:93-99.

References: [1-7]

1. Barova N.K. *Optimizatsiya khirurgicheskogo lecheniya legochno-plevral'nykh form ostroi destruktivnoi pnevmonii u detei* [Optimization of surgical treatment of pulmonary-pleural forms of acute destructive pneumonia in children]. Dissert. kand.dis. Rostov na Donu, 2018 6. 48p. [in Russian]

2. Vecherkin V.A.,Toma D., Pticyn V. A., Koryashkin P., V. Destruktivnye pnevmonii u detei [Destructive pneumonia in children]. Russian Bulletin of Pediatric Surgery, Anesthesiology and Resuscitation]. *Ross. vestnik detskoj khirurgii, anesteziologii i reanimatologii* [Russian Bulletin of Pediatric Surgery, Anesthesiology and Resuscitation], 2019. 9 (3): 108-115.]. 2019.9 (3):108-115. 6 [in Russian]

3. Messova A.M., Sanbaev M. *Patent poleznoi modeli RK* [Patent of utility model of the Republic of Kazakhstan] №97674. opub.15.05.2017. Byul'.№9.

4. Sanbaev M. Sovershenstvovanie sposoba promyvaniya plevral'noj polosti pri empieme plevry u detei [Improving the method of washing the pleural cavity in empyema in children]. *Zdravookhranenie Kazahstana* [Healthcare of Kazakhstan], 1989. №4:73-74 6 [in Russian]

5. Sergienko V.I., Petrosyan I.V., Fruchi I.V. *Topograficheskaya anatomiya i operativnaya khirurgiya* [Topographic anatomy and operative surgery.]. Pod red. RAMN Yu.M. Lopuhin, M, 2009.Tom1. (ris1a). 6 [in Russian]

6. Tarakanov V.A., Barova N.K., Shumlivaya T.P. et al. Sovremennye tehnologii v diagnostike i lechenii ostroi bakterial'no-destruktivnoi pnevmonii u detei [Modern technologies in diagnostics and treatment of acute bacterial destructive pneumonia in children]. *Ross. Vestnik* [Ross. Bulletin]. 2015, №1: 50-55. [in Russian]

7. Khaspekov D.V., Ol'khova E.B., Topilin O.G., Safin D.A., Tkachenko N.V., Sokolov Yu.Yu. Sovremennye metody diagnostiki i lecheniya destruktivnoi pnevmonii u detei [Modern methods of diagnostics and treatment of destructive pneumonia in children]. *Ross. vestnik* [Ross. Vestnik det], 2015. 5(2):7-12. [in Russian]

Corresponding author:
Messova Assylzhan - associated professor of child diseases department, Astana medical university;
Address: Republic of Kazakhstan, Astana city, Turkistan St., 8/1, flat 68.
E-mail: assylzhan2006@mail.ru,
Phone: 8 777-213-83-07

Получена: 25 Апреля 2024 / Принята: 05 Декабря 2024 / Опубликована online: 30 Декабря 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.6.025

УДК 616.34-002-053.2

ЭОЗИНОФИЛЬНОЕ ПОРАЖЕНИЕ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ.

Камила К. Орынбасарова[1], https://orcid.org/0009-0005-6924-8009

Камиля Б. Таджибаева[1], Улжалгас А. Ускенбаева[2],

[1] Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, Республика Казахстан;

[2] Детская городская клиническая больница №2 г. Алматы, г. Алматы, Республика Казахстан.

Резюме

Эозинофильные гастроинтестинальные заболевания (ЭГЗ) – группа болезней, характеризующихся эозинофильной инфильтрацией тканей различных отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), приводящей к морфологическим и функциональным нарушениям, включающая эозинофильный эзофагит, гастрит, гастроэнтерит и эозинофильный колит. В настоящее время тема актуальна в практике врачей общей практики, педиатров и гастроэнтерологов. В повседневной практике врачей нет настороженности по ЭГЗ, что приводит к поздней диагностике.

В статье представлен клинический случай, где показаны трудности в диагностике ЭГЗ при отказе родителей от проведения инвазивных эндоскопических исследований с биопсией. Учет характерных лабораторных анализов (длительная эозинофилия, миелоидная реакция эозинофильного типа) на фоне сопутствующего аллергического заболевания при исключении других причин эозинофилии позволил постановке диагноза ЭГЗ у ребенка. Своевременный диагноз Эозинофильного гастроинтестинального заболевания способствовал более быстрому улучшению общего состояния пациента и эффективности назначенного патогенетического лечения.

Ключевые слова: *дети, эозинофилия, аллергия, гастроинтестинальное эозинофильное поражение, боль в животе.*

Abstract

EOSINOPHILIC GASTROINTESTINAL DISEASES IN CHILDREN. CLINICAL CASE.

Kamila K. Orynbassarova[1], https://orcid.org/0009-0005-6924-8009

Kamilya B. Tajibayeva[1], Ulzhalgas A. Uskenbayeva[2]

[1] Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan;

[2] Children's City Clinical Hospital No. 2 in Almaty, Almaty, Republic of Kazakhstan.

Eosinophilic gastrointestinal diseases (EGD) are a group of diseases characterized by eosinophilic infiltration of various parts tissues of the gastrointestinal tract (GIT), leading to morphological and functional disorders. Currently, the topic is relevant in the practice of general practitioners, pediatricians and gastroenterologists. In the daily practice doctors are not alert for eosinophilic gastrointestinal diseases, which leads to late diagnosis.

The article presents a clinical analysis of a case of eosinophilic gastroenterocolitis in a child with Bronchial asthma and burdened allergic anamnesis.

The presented clinical case demonstrates difficulties in diagnosing EGD, when parents refuse to perform invasive endoscopic examinations with biopsy. Considering characteristic laboratory tests (long-term eosinophilia, myeloid reaction of eosinophilic type) and concomitant allergic disease with the exclusion of other causes of eosinophilia allowed diagnosing EGD in the child. Timely diagnosis of eosinophilic gastrointestinal disease allowed the effectiveness of the prescribed pathogenetic treatment.

Key words: *children, eosinophilia, allergy, gastrointestinal eosinophilic lesion, abdominal pain.*

Түйіндеме

БАЛАЛАРДА АСҚАЗАН-ІШЕК ЖОЛДАРЫНЫҢ ЭОЗИНОФИЛЬДЫ ЗАҚЫМДАНУЫ. КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙ.

Камила Қ. Орынбасарова[1], https://orcid.org/0009-0005-6924-8009

Камиля Б. Тәжібаева[1], Улжалгас А. Үскенбаева[2]

[1] С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

[2] Алматы қ., №2 Қалалық клиникалық балалар ауруханасы, Алматы қ., Қазақстан Республикасы.

Асқазан-ішек жолдарының эозинофильді гастроинтестинальды аурулары (ЭГА) — асқазан-ішек жолдарының әртүрлі бөліктері тіндерінің эозинофильді инфильтрациясымен сипатталатын, морфологиялық және функционалдық бұзылыстармен сипатталатын аурулар тобы. Қазіргі уақытта тақырып жалпы тәжірибелік дәрігерлердің, педиатрлардың және гастроэнтерологтардың тәжірибесінде өзекті болып табылады. Сирек кездесетін болатындықтан, дәрігерлердің күнделікті тәжірибесінде ЭГА-ға алаңдаушылық жоқ, бұл диагноздың кешігуіне әкеледі. ЭГА кешіккен диагностикасының балалардағы себептерінің бірі - клиникалық диагнозды негіздеу үшін инвазивті эндоскопиялық зерттеулер (эзофагогастродуоденоскопия және шырышты қабықтың биопсиясы үлгілерін зерттеу) қажет.

Мақалада ата-анасы биопсиямен инвазивті эндоскопиялық зерттеулер жүргізуден бас тартқан кезде ЭГЗ диагностикасындағы қиындықтарды көрсететін клиникалық жағдай ұсынылған. Эозинофилияның басқа себептерін жоққа шығара отырып, қатар жүретін аллергиялық ауру фонында зертханалық зерттеулерді (ұзақ мерзімді эозинофилия, эозинофильді типтегі миелоидты реакция) ескере отырып, ас қорыту жүйесі патологиясы кезінде балада эозинофильды гастроинтестинальды ауру диагнозын қою мүмкін болды. Асқазан-ішек жолдарының эозинофилді ауруын дер кезінде диагностикалау тағайындалған патогенетикалық емнің тиімділігіне мүмкіндік берді.

Түйінді сөздер: *балалар, эозинофилия, асқазан-ішек жолдарының эозинофильді зақымдануы, іштің ауыруы, аллергия.*

Для цитирования / For citation / Дәйексөз үшін:

Орынбасарова К.К., Таджибаева К.Б., Ускенбаева У.А. Эозинофильное поражение желудочно-кишечного тракта у детей. Клинический случай // Наука и Здравоохранение. 2024. Т.26 (6). С. 225-229. *doi 10.34689/SH.2024.26.6.025*

Orynbassarova K.K., Tajibayeva K.B., Uskenbayeva U.A. Eosinophilic gastrointestinal diseases in children. Clinical case // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2024. Vol.26 (6), pp. 225-229. *doi 10.34689/SH.2024.26.6.025*

Орынбасарова К.Қ., Тәжібаева К.Б., Үскенбаева У.А. Балаларда асқазан-ішек жолдарының эозинофильды зақымдануы. Клиникалық жағдай // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2024. Т.26 (6). Б. 225-229. *doi 10.34689/SH.2024.26.6.025*

Введение

В современной классификации пищевой аллергии отдельно выделена группа эозинофильных гастроинтестинальных заболеваний, в частности, эозинофильный гастроэнтероколит и эозинофильный эзофагит [4].

Эозинофильный гастроэнтерит (ЭГЭ) был впервые описан Kaijser в 1937 г. Позже морфологически сходное поражение было описано и в пищеводе, и в толстом кишечнике [3]. В феврале 2022 г. в журнале Clinical Gastroenterology and Hepatology опубликованы Международные согласительные рекомендации по номенклатуре эозинофильных желудочно-кишечных заболеваний, в которых определены диагностические критерии для каждого отдела эозинофильного поражения ЖКТ. Принят термин «эозинофильные желудочно-кишечные заболевания» (eosinophilic gastrointestinal diseases) [1].

В 90-е годы эозинофильные гастроинтестинальные заболевания (ЭГЗ) рассматривали как редкое заболевание (публикации в базе PubMed), то сегодня данную нозологию широко признают во всем мире у детей и взрослых [4]. Распространенность эозинофильного эзофагита (ЭГЭ), оцененная по результатам эндоскопических исследований, составила 20 на 100 000 [9]. По данным российских авторов, у трети детей с атопическими заболеваниями есть гастроинтестинальное поражение с той или иной степенью эозинофилии. Заболевание поражает пациентов обоих полов, любого возраста [1,2,4].

В доступной литературе мы не нашли публикаций по ЭГЗ в Казахстане. Аллергический гастроэнтерит (эозинофильный гастроэнтерит) был включен в Клинический протокол МЗ РК 2014 года (архив) «Другие неинфекционные гастроэнтериты и колиты» - Педиатрия. (Разработчики: Орынбасарова К.К., Смагулова А.Б., Худайбердиева М.С.).

Предрасполагающими факторами ЭГЗ являются сопутствующие аллергические заболевания (пищевая аллергия и другие атопические заболевания – бронхиальная астма, аллергический риносинусит, экзема). В некоторых исследованиях отмечена ассоциация с аутоиммунными заболеваниями (целиакия, язвенный колит, системная красная волчанка). Триггером заболевания являются перенесенная инфекция, воздействие какого-то аллергена или факторов окружающей среды [3]. Основным морфологическим признаком эозинофильного поражения ЖКТ является тканевая эозинофилия. Диагностическим при эозинофильных гастроинтестинальных поражениях считается 20 клеток в поле зрения большого увеличения [7,9].

Для диагностики важное значение имеет тяжесть и характер клинических проявлений. В гемограмме при ЭГЗ наблюдается эозинофилия, ускорение СОЭ. У 2/3 пациентов повышены уровни иммуноглобулина Е. При развитии асцита в перитонеальной жидкости преобладают эозинофилы (до 90% от всех лейкоцитов). При эндоскопии может выявляться как нормальная слизистая, так и гиперемия, язвы, полипы и псевдополипы. Ничто из перечисленного не является специфичным для эозинофильного поражения ЖКТ. Диагностические критерии, позволяющие предполагать эозинофильные гастроинтестинальные заболевания: симптомы поражения ЖКТ, эозинофилия в гемограмме, гистологически подтвержденная тканевая эозинофилия

одной или нескольких областей пищеварительного тракта, исключение других причин тканевой эозинофилии [8,11].

Кортикостероиды являются основным препаратом при эозинофильном гастроэнтерите и обладают высокой терапевтической эффективностью. Тем не менее, эффективность других лекарств требует дальнейшей проверки в клинической практике, и хирургического вмешательства следует избегать, насколько это возможно [11].

Хотя эозинофильные желудочно-кишечные заболевания были описаны за последние 2–3 десятилетия, барьеры для диагностики и лечения распространены и усугубляются проблемами, связанными с социальными детерминантами здоровья, расой, этнической принадлежностью и доступом к медицинской помощи. Эти барьеры способствуют задержкам в диагностике, что приводит к стойкому воспалению в желудочно-кишечном тракте, которое может иметь серьезные последствия, включая фибростенотические осложнения у взрослых, задержку в развитии у детей и снижение качества жизни у всех затронутых пациентов [6].

Несмотря на изучение ЭГЗ и рост опубликованных работ в практической деятельности врачей нашей страны они редко диагностируются. Главная причина гиподиагностики ЭГЗ – отсутствие комплексного подхода, поскольку для подтверждения клинического диагноза требуется ЭФГДС и исследование биоптатов слизистой оболочки пищевода и желудка [4,6]. Однако в детской практике возникают трудности с изучением биоптатов слизистой оболочки разных отделов ЖКТ, основной причиной которого является отказ родителей от биопсии. В данной статье представлена диагностика ЭГЗ при отсутствии биопсии у ребенка с аллергологической патологией (Бронхиальная астма, аллергический риносинусит), с упорной высокой эозинофилией и лейкемоидной эозинофильной реакцией при исключении других причин эозинофилии и успешное лечение ГКС.

Цель – представить разбор клинического случая эозинофильного поражения желудочно-кишечного тракта у ребенка.

Клинический случай.

Родители пациента при поступлении в ДГКБ2 г.Алматы подписали информированное согласие и не возражают об опубликовании результатов лечения в открытой печати без предоставления личных данных пациента.

Руководство клиники ознакомлено с результатами лечения и не имеет возражений по публикации данного случая в открытой печати.

Пациент Е, 11 лет, поступил 30.01.2022 в детскую городскую клиническую больницу №2 (ДГКБ) г.Алматы с жалобами на резкие боли в животе, рвоту съеденной пищей до 3 раз в сутки, тошноту, жидкий стул, слабость.

Анамнез заболевания: Данные жалобы беспокоили в течение 10 дней. Заболевание началось с болей в животе. Осмотрен хирургом, исключен диагноз острой хирургической патологии. В динамике присоединились жидкий стул 2 раза в день и рвота 2 раза в день, боли в животе усилились. Самостоятельно дома принимали но-шпу, сорбент, энтерожермину. На 10-день болезни повторно осмотрен хирургом, был экстренно госпитализирован в хирургическое отделение, после наблюдение в течение 3х дней переведен в гематологическое отделение.

Анамнез жизни: с 4х лет ребенка беспокоил кашель. С 5-летнего возраста бронхообструктивный синдром (БОС). Наблюдался с диагнозом Обструктивный бронхит. В возрасте 8 лет получал лечение по поводу Аскаридоза.

Аллергологический анамнез отягощен: с рождения – атопический дерматит, пищевая аллергия – на цитрусы, сладкие продукты, газированные напитки (сыпь, бронхообструктивный синдром, аллергический ринит).

Наследственность: у мамы пищевая аллергия на сладкое.

С 5 до 12 лет – 9 госпитализаций в аллергологическое отделение ДГКБ с диагнозом: Бронхиальная астма, персистирующее течение, средней степени тяжести, контролируемое. Персистирующий аллергический ринит, средней степени тяжести. Инфекционно-аллергический риносинусит.

В результатах анализов предыдущих госпитализации всегда отмечались упорная эозинофилия (34-62%), повышение общего IgE (до 788-898 г/л). В миелограмме от 19.11.2021г: пунктат костного мозга обильно клеточный, полиморфный. Значительно увеличены содержание эозинофилов всех генерации. Картина лейкемоидной реакции эозинофильного типа.

Объективные данные: Т°-36,5С^0 АД - 100/60 мм.рт.ст, Рост - 155 см, вес - 40кг. Состояние ребенка тяжелое за счет абдоминального болевого синдрома. Правильного телосложения, удовлетворительного питания. Кожные покровы бледные, чистые. Зев не гиперемирован. В легких везикулярное дыхание. Сердечные тоны ритмичные, ясные. Периферические лимфоузлы, печень и селезенка не увеличены. Язык обложен белым налетом у корня. Живот обычной формы, умеренно вздут, симметричный. В акте дыхания участвует. При пальпации определяется локальная болезненность и умеренное напряжение мышц передней брюшной стенки в левой подвздошной области. Симптом Щеткина-Блюмберга сомнителен.

Лабораторно-диагностические исследования:

При поступлении (30.01.2022) в общем анализе крови (ОАК): Лейкоцитоз (38.20х10*9/L); лимфоциты-11%; нейтрофилы-14%; моноциты-4%; Относительные эозинофилы-69%; Абсолютные эозинофилы-25.59х10*9/L; СОЭ - 7 мм/час.

В динамике нарастает лейкоцитоз и эозинофилия (ОАК от 03.02.2022) Лейкоциты - 39.66х10*9/L; Относительные эозинофилы - 72%; Абсолютные эозинофилы - 31.25х10*9/L; СОЭ - 5 мм/час.

Коагулограмма – без особенностей. Биохимический анализ крови: АЛТ, АСТ, билирубин, креатинин, общий белок, мочевина, глюкоза, СРБ, РФ, КФК, холестерин, триглицериды, альфа-амилаза – в пределах нормы.

Прокальцитонин в сыворотке крови – в норме.

Миелограмма при поступлении (от 31.01.2022): Пунктат костного мозга обильноклеточный, полиморфный. Представлен на 53,2% эозинофилами. Гранулоцитарный

росток значительно сужен, в нем преобладают зрелые нейтрофилы. Токсигенная зернистость в нейтрофилах. Увеличено содержание эозинофилов всех генераций. Эритроидный росток без морфологических особенностей. Мегакариоцитарный росток раздражен, с активной отшнуровкой тромбоцитов.

IgE от 04.02.2022 – повышен до 678,6 мг/мл.

Эозинофильный катионный протеин (ECP) методом ИФА от 08.02.2022 – повышен: 200 нг/мл.

ИФА на гепатиты, ВИЧ – отр.

Реакция Манту от 11.02.2022 – 10мм. Консультирован фтизиатром. Исключена туберкулезная инфекция.

ИФА сыворотки крови на гельминтов от 01.02.2022: Аскаридоз, лямблиоз, описторхоз, токсокароз, трихинеллёз, эхинококкоз – отрицательны.

Компьютерная томография органов грудной клетки и средостения (31.01.2022): картина правостороннего гидроторакса (в том числе междолевой выпот).

Компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства (31.01.2022): Состояние после операции-лапароскопии, дренирования. Свободный газ в брюшной полости (послеоперационно?). Умеренная аденопатия мезентериальных лимфоузлов.

УЗИ брюшной полости, малого таза (31.01.2022): Усиление сосудистого рисунка печени. Застойный желчный пузырь. Свободная жидкость в малом тазу.

Эхокардиография: Камеры сердца в пределах нормы. Сократительная функция левого желудочка удовлетворительная. ФВ – 65%. Расширен коронарный синус. Дополнительная хорда в левом желудочке. Незначительный выпот в перикарде по ПСПЖ - 0,3см, в V=30,0мл.

УЗИ поверхностных лимфатических узлов: Признаки двухстороннего шейного лимфаденита.

ЭФГДС от 08.02.2022: Слизистая оболочка желудка ярко гиперемированы. Дуодено-гастральный рефлюкс.

Транссудат из брюшной полости от 01.02.2022: количество 3,0мл, цвет-желтый, прозрачность-мутная, цитоз - сплошь, белок - 2,64 г/л, лимфоциты - 5%, нейтрофилы - 95%, эритроциты - свежие в большом количестве.

Консультация онколога (01.02.2022): Данных за опухоль брюшной полости нет. Консультация гастроэнтеролога (04.02.2022). Предварительный диагноз: Токсокароз? Наследственный ангионевротический отек? Рекомендации: Альбендазол 400мг х 2 раза в сутки - 5 дней ex juvantibus.

Консультация аллерголога: Наследственный ангионевротический отек?

Проведено лечение: антибактериальная терапия (Метрид, ЦЕФ III – с учетом воспалительного характера транссудата из брюшной полости), Флунол 100мг №3, Аллергопресс 3 дня, Преднизолон 60мг в/м – 5 дней, Альбендазол – 5 дней (ex juvantibus) по назначению гастроэнтеролога.

Неоднократно проведены консилиумы в составе профессоров и доцентов кафедр университетов, зав отделениями гематологии, пульмонологии, аллергологии, гастроэнтерологии. Выставлен заключительный диагноз: Гастроинтестинальная аллергия (гастрит, энтерит), полисерозит (гидроторакс, гидроперикард, асцит). *Сопутствующий диагноз:* Бронхиальная астма, персистирующая, вне обострения. В лечении рекомендован: системный ГКС преднизолон 1 мг/кг/сут. (40 мг/сут.) до нормализации эозинофилов, с последующим снижением каждые 3 дня.

Перед выпиской (14.02. и 17.02.2022) общий анализ крови нормализовался**.** Лейкоциты - 10.58x10*9/L; Относительные лимфоциты - 27%; Абсолютные лимфоциты - 2.58x10*9/L; Относительные нейтрофилы - 67%; Абсолютные нейтрофилы - 7.20x10*9/L; Относительные эозинофилы - 2%; Абсолютные эозинофилы - 0.18x10*9/L;

В динамике на фоне ГКС терапии состояние быстро улучшилось, при выписке 17.02.2022 - состояние ребенка стабильное, с улучшением. Самочувствие хорошее. Температура тела нормальная. Абдоминальный синдром купирован. Аппетит сохранен. Периферических отеков нет. В легких – везикулярное дыхание. Тоны сердца ясные, ритмичные. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Стул оформлен, без патологических примесей. В стабильном состоянии ребенок выписан домой, под наблюдением участкового врача с рекомендациями соблюдать гипоаллергенную диету, снижать Метипред по схеме.

Обсуждение.

У ребенка с отягощенным аллергоанамнезом (пищевая аллергия на цитрусы, молоко, газированные напитки; эпидермальная - на кошачью шерсть; аллергическая сыпь, отек Квинке, бронхообструктивный синдром при ОРВИ), абдоминальный синдром (боли в животе разлитого характера, рвота, тошнота, жидкий стул 1 раз), выраженный лейкоцитоз и эозинофилия, в биохимическом анализе - повышение уровня иммуноглобулина Е, повышение уровня ECP, в миелограмме – миелоидная реакция эозинофильного типа (пунктат костного мозга обильно-клеточный, представлен на 53,2% эозинофилами) и данных дополнительного исследования (свободная жидкость в брюшной и плевральной полости), исключение других причин эозинофилии (гельминтозы, туберкулез), быстрый полный положительный эффект на глюкокортикостероидную терапию выставлен диагноз: Эозинофильное гастроинтестинальное заболевание. Эозинофильный гастродуоденит, эозинофильный энтерит. Серозит.

В данном клиническом случае постановка диагноза ЭГЗ была затруднена из-за отказа родителей от биопсии при эндоскопическом исследовании ЖКТ. Однако с учетом отягощенного аллергологического анамнеза, установленных ранее сопутствующих диагнозов аллергических заболеваний (Бронхиальная астма, Аллергический риносинусит), высокой эозинофилии в гемограмме, миелоидной реакции эозинофильного типа в миелограмме и повышения уровня IgE выставлен диагноз ЭГЗ, что подтвердился быстрым эффектом на проведенную патогенетическую ГКС-терапию. Подключение ГКС-терапии не сразу после установления диагноза из-за выраженного абдоминального болевого синдрома, серозита, нейтрофильного характера транссудата из брюшной полости (цвет-желтый, мутная,

цитоз - сплошь, белок - 2,64 г/л, лимфоциты - 5%, нейтрофилы - 95%, эритроциты - свежие в большом количестве). Нейтрофильный характер транссудата свидетельствовал о развитии бактериальной инфекции, входными воротами которой, вероятно, стала поврежденная эозинофилами слизистая оболочка кишечника.

Выводы:

1. При постановке диагноза ЭГЗ у детей с учетом трудности проведения инвазивных эндоскопических исследований с биопсией (возраст ребенка, отказ родителей), необходимо учитывать семейный аллергологический анамнез, лабораторные данные: эозинофилия, миелоидная реакция эозинофильного типа в миелограмме, высокий уровень общего IgE и эозинофильного катионного белка.

2. У детей с отягощенным аллергологическим анамнезом для диагностики ЭГЗ при наличии длительной эозинофилии важное значение имеет тяжесть и характер клинических проявлений поражения ЖКТ.

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

Вклад авторов

Разработка концепции, написание статьи, научная интерпретация результатов – Орынбасарова К.К.

Литературный поиск и анализ – Все авторы

Ведение пациента – Все авторы

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

Финансирование: *Отсутствует*

Литература:

1. *Бережная И.В., Гончарова Л.В., Майкова И.Д. и др.* Эозинофильный гастрит у ребенка. Как заподозрить? Критерии диагностики. Доктор.Ру. 2022. №21 (7). С. 45–51.

2. *Корниенко Е.А., Моисеенкова Ю.А., Волкова Н.Л., Лобода Т.Б.* Эозинофильные поражения желудка и кишечника: клиника, диагностика, лечение. Альманах клинической медицины. 2018. №46 (5). С.482-497.

3. *Кузьмина А.В., Новожилов Н.В. и др.* Случай распространенного эозинофильного поражения желудочно-кишечного тракта. РМЖ. 2021.№10. С. 31-35.

4. *Мачарадзе Д.Ш.* Эозинофильные гастроинтестинальные болезни у детей. Пора ставить диагноз. Лечащий врач. 2016. №1. С. 60–69.

5. *Abou Rached A., El Hajj W.* Eosinophilic gastroenteritis: Approach to diagnosis and management. World J Gastrointest Pharmacol Ther. 2016. №7(4). P. 513-523.

6. *Chehade M., Mcgowan E.C., Wright B.L., Muir A.B. et al.* Barriers to timely diagnosis of eosinophilic gastrointestinal diseases. J Allergy Clin Immunol. 2024. V.12. №2. P. 302-308.

7. *Kinoshita Y., Oouchi S., Fujisawa T.* Eosinophilic gastrointestinal diseases - Pathogenesis, diagnosis, and treatment. Allergol Int. 2019. №68 (4). P. 420-429.

8. *Ridolo E., Melli V., Angelis G., Martignago I.* Eosinophilic disorders of the gastro-intestinal tract: an update. Clin Mol Allergy. 2016. №1. P.14-17. Published online 2016 Dec

9. *Steinbach E.C., Hernandez M., Dellon E.S.* Eosinophilic Esophagitis and the Eosinophilic Gastrointestinal Diseases: Approach to Diagnosis and Management. J Allergy Clin Immunol Pract. 2018. №6(5). P.1483-1495.

10. *Straumann A., Katzka D.A.* Diagnosis and Treatment of Eosinophilic Esophagitis. Gastroenterology. 2018. Jan. №154(2). P. 346-359. doi: 10.1053/j.gastro.2017.05.066. Epub 2017 Jul 27.

11. *Zhang M., Li Y.* Eosinophilic gastroenteritis: A state-of-the-art review. J Gastroenterol Hepatol. 2017. №32 (1). P.64-72.

References:

1. Berezhnaya I.V., Goncharova L.V., Maikova I.D. i dr. Eozinofil'nyi gastrit u rebenka. Kak zapodozrit'? Kriterii diagnostiki [Eosinophilic gastritis in a child. How to suspect? Diagnostic criteria]. *Doktor.Ru* [Doctor.Ru]. 2022. №21 (7). pp. 45–51. [in Russian]

2. Kornienko E.A., Moiseenkova Yu.A., Volkova N.L., Loboda T.B. Eozinofil'nye porazheniya zheludka i kishechnika: klinika, diagnostika, lechenie [Eosinophilic lesions of the stomach and intestines: clinical presentation, diagnostics, treatment]. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny* [Almanac of Clinical Medicine]. 2018. №46 (5). pp.482-497. [in Russian]

3. Kuz'mina A.V., Novozhilov N.V., Trebushenkov A.Yu., Bulanov D.V., Zhambeev A.A., Zhilyaev E.V. Sluchai rasprostranennogo eozinofil'nogo porazheniya zheludochno-kishechnogo trakta [A case of widespread eosinophilic lesion of the gastrointestinal tract]. *RMZh*. 2021. №10. pp. 31-35. [in Russian]

4. Macharadze D.Sh. Eozinofil'nye gastrointestinal'nye bolezni u detei. Pora stavit' diagnoz [Eosinophilic gastrointestinal diseases in children. Time to make a diagnosis]. *Lechashchii vrach* [Attending physician]. 2016. №1. pp. 60–69. [in Russian]

Сведения об авторах:

Таджибаева Камиля Баймуминовна – ассистент кафедры Общей врачебной практики №2, Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, Почтовый адрес: 050000, г. Алматы, мкр. Акжар, ул. Буркитти 8; kamila1966@list.ru, +7 702 261 5557;

Ускенбаева Улжалгас Айтжановна – заведующая гематологическим отделением Детской городской клинической больницы г. Алматы; 050000, г. Алматы, ул. Новосибирская 42; ukakasa58@gmail.com; +7 707 2428828;

Автор-корреспондент:

Орынбасарова Камила Калаубаевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры Общей врачебной практики №2, Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, Республика Казахстан;

Почтовый адрес: 050000, г. Алматы, ул. Казыбек би 125/2, кв.39.

E-mail: ok.kamila@mail.ru.

Телефон: +7 707 335 0979

Received: 14 August 2024 / Accepted: 02 December 2024 / Published online: 30 December 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.6.026

UDC 616.34-002-053.2

A CASE OF AUTOIMMUNE COMPLICATIONS FOLLOWING COVID-19 VACCINATION WITH SINOVAC-CORONAVAC (CHINA)

Bayan Nurgaliyeva[1,2], https://orcid.org/0000-0003-2555-8644
Yulia Akzhalova[2],
Saken Khaidarov[3], https://orcid.org/0000-0001-7770-8427
Aizhan Moldakaryzova[3], https://orcid.org/0000-0003-0186-978X

[1] Kazakh National Medical University named after S. Asfendyarov, Department of Propaedeutics of internal diseases, Almaty, Republic of Kazakhstan;
[2] LLP «Kazmed», Almaty, Republic of Kazakhstan
3 Kazakh National Medical University named after S. Asfendyarov, Department of biology and medical genetics, Almaty, Republic of Kazakhstan

Abstract

During the COVID-19 pandemic, vaccination in the Republic of Kazakhstan utilized the vaccine SinoVac-CoronaVac (China), which contains a chemically inactivated form of the SARS-CoV-2 virus and an adjuvant to stimulate immunity. A retrospective analysis was conducted on the medical history and observation of a patient, T., born in 1989, who developed overlap syndrome, rheumatoid arthritis, and systemic lupus erythematosus (SLE) after receiving the SinoVac-CoronaVac vaccine.

Blood analysis revealed leukopenia (2.8 × 10^9), thrombocytopenia (104 units/μL), hypochromic anemia (hemoglobin 87 g/L), increased ESR, elevated rheumatoid factor (13.9), increased CRP (70.4), and elevated anti-streptolysin O (218 IU/mL). Antibodies to nuclear antigens (ANA) were also detected (32 units). The patient was treated with hormones, non-steroidal anti-inflammatory drugs, and rituximab.

This case suggests that COVID-19 vaccination with the SinoVac-CoronaVac vaccine activated the immune system and acted as a trigger for the development of autoimmune overlap syndrome. Recognizing the possibility of autoimmune complications enables better patient monitoring and care post-vaccination.

Keywords: *SinoVac-CoronaVac (China), vaccination, COVID-19, overlap syndrome, systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis.*

Резюме

СЛУЧАЙ АУТОИММУННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ВАКЦИНАЦИИ ОТ COVID-19 ПРЕПАРАТОМ SINOVAC-CORONAVAC (КИТАЙ)

Баян Нургалиева[1,2], https://orcid.org/0000-0003-2555-8644
Юлия Акжалова[2],
Сакен Хайдаров[3], https://orcid.org/0000-0001-7770-8427
Айжан Молдакарызова[3], https://orcid.org/0000-0003-0186-978X

[1] НАО «Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», Кафедра пропедевтики внутренних болезней, г. Алматы, Республика Казахстан;
[2] ТОО «Kazmed company», г. Алматы, Республика Казахстан
[3] НАО «Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», Кафедра биологии и медицинской генетики, г. Алматы, Республика Казахстан

Во время пандемии COVID-19 в Республике Казахстан для вакцинации использовалась вакцина SinoVac-CoronaVac (Китай), содержащая химически инактивированную форму вируса SARS-CoV-2 и адъювант для стимуляции иммунитета. Был проведен ретроспективный анализ истории болезни и наблюдения пациента Т., 1989 года рождения, у которого после вакцинации препаратом SinoVac-CoronaVac развился оверлап-синдром, ревматоидный артрит и системная красная волчанка (СКВ).

Анализ крови выявил лейкопению (2,8 × 10^9), тромбоцитопению (104 ед/мкл), гипохромную анемию (гемоглобин 87 г/л), повышенную СОЭ, увеличенный ревматоидный фактор (13,9), повышенный уровень С-реактивного белка (70,4) и повышенный антистрептолизин О (218 МЕ/мл). Также были обнаружены антитела к ядерным антигенам (ANA) (32 единицы). Пациенту проводилось лечение гормонами, нестероидными противовоспалительными препаратами и ритуксимабом.

Этот случай позволяет предположить, что вакцинация препаратом SinoVac-CoronaVac активировала иммунную систему и стала триггером развития аутоиммунного оверлап-синдрома. Анализ данного клинического случая подчеркивает возможные побочные эффекты после вакцинации против COVID-19. Понимание этих рисков имеет ключевое значение для улучшения мониторинга и ухода за пациентами после вакцинации.

Ключевые слова: *SinoVac-CoronaVac (Китай), вакцинация, COVID-19, оверлап-синдром, системная красная волчанка, ревматоидный артрит.*

Түйіндеме

SINOVAC-CORONAVAC (ҚЫТАЙ) ПРЕПАРАТЫМЕН COVID-19 ВАКЦИНАЦИЯСЫНАН КЕЙІНГІ АУТОИММУНДЫ АСҚЫНУЛАР ЖАҒДАЙЫ

Баян Нургалиева[1,2], https://orcid.org/0000-0003-2555-8644
Юлия Акжалова[2],
Сакен Хайдаров[3], https://orcid.org/0000-0001-7770-8427
Айжан Молдакарызова[3], https://orcid.org/0000-0003-0186-978X

[1] С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті, ішке аурулар пропедевтикасы кафедрасы, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;
[2] LLP «Kazmed», Алматы қ., Қазақстан Республикасы;
3 "С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті", Биология және медициналық генетика кафедрасы, Алматы қ., Қазақстан Республикасы

Пандемия кезінде Қазақстан Республикасында вакцинация үшін SARS-CoV-2 вирусының химиялық инактивацияланған SinoVac-CoronaVac (Қытай) вакцинасы қолданылды. 1989 жылы туған Т. есімді науқастың медициналық тарихы мен бақылауының ретроспективті талдауы жүргізілді. Вакцинациядан кейін пациентте оверлап-синдром, ревматоидты артрит және жүйелі қызыл жегі (ЖҚЖ) дамыды.

Қан талдауы лейкопенияны (2,8 × 10^9), тромбоцитопенияны (104 бірлік/мкл), гипохромды анемияны (гемоглобин 87 г/л), жоғары ЭТЖ, артқан ревматоидты факторды (13,9), С-реактивті ақуыздың деңгейінің көтерілуін (70,4) және антистрептолизин О-ның жоғарылауын (218 ХБ/мл) көрсетті. Сондай-ақ ядролық антигендерге қарсы антиденелер (ANA) (32 бірлік) анықталды. Науқас гормондармен, стероидты емес қабынуға қарсы препараттармен және ритуксимабпен емделді.

Бұл жағдай SinoVac-CoronaVac препаратымен вакцинация иммундық жүйені белсендіріп, аутоиммундық оверлап-синдромның дамуына триггер болғанын болжауға мүмкіндік береді. Бұл клиникалық жағдайды талдау COVID-19-ға қарсы вакцинациядан кейінгі ықтимал жанама әсерлерге назар аударады. Бұл тәуекелдерді түсіну вакцинациядан кейінгі пациенттерді бақылау мен күтімді жақсарту үшін маңызды.

Түйінді сөздер*: SinoVac-CoronaVac (Қытай), вакцинация, COVID-19, оверлап-синдром, жүйелі қызыл жегі, ревматоидты артрит.*

For citation / Для цитирования / Дәйексөз үшін:

Nurgaliyeva B., Akzhalova Yu., Khaidarov S., Moldakaryzova A. A Case of Autoimmune Complications Following COVID-19 Vaccination with SinoVac-CoronaVac (China) // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2024. Vol.26 (6), pp. 230-233. *doi 10.34689/SH.2024.26.6.026*

Нургалиева Б., Акжалова Ю., Хайдаров С., Молдакарызова А. Случай аутоиммунных осложнений после вакцинации от COVID-19 препаратом Sinovac-Coronavac (Китай) // Наука и Здравоохранение. 2024. Т.26 (6). С. 230-233. *doi 10.34689/SH.2024.26.6.026*

Нургалиева Б., Акжалова Ю., Хайдаров С., Молдакарызова А. Sinovac-Coronavac (Қытай) препаратымен COVID-19 вакцинациясынан кейінгі аутоиммунды асқынулар жағдайы // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2024. Т.26 (6). Б. 230-233. *doi 10.34689/SH.2024.26.6.026*

Introduction

On February 1, 2021, mass vaccination against COVID-19 began in the Republic of Kazakhstan [1]. Vaccination serves as protection against infectious agents through antibody production [2]. During the COVID-19 pandemic, Kazakhstan utilized several vaccines: the combined vector vaccine Sputnik V (Russia), inactivated vaccines SinoVac-CoronaVac (China), Sinopharm, QazVac (Kazakhstan), and the RNA-based Pfizer/BioNTech (USA) vaccine [1].

The Pfizer–BioNTech COVID-19 is an mRNA-based COVID-19 vaccine developed by the German biotechnology company BioNTech [9].

SinoVac-CoronaVac, developed by Sinovac Biotech, is an inactivated COVID-19 vaccine containing chemically inactivated SARS-CoV-2 grown on Vero cells. These vaccines include aluminum hydroxide or similar adjuvants. The immune response targets the SARS-CoV-2 spike protein, along with matrix, envelope, and nucleoproteins [2,3].

A phase III clinical trial for evaluating efficacy and safety of the inactivated vaccine produced by Sinovac was started in 2024. The study will be double-blind placebo-controlled trial. Interim preliminary efficacy analysis can be triggered by reaching the target number of 61 cases [4]. Clinical trials on the effectiveness of the SinoVac-CoronaVac vaccine were conducted in Chile and Turkey [5,6].

Case description

In November 2021, a 32-year-old woman presented to her general practitioner with symptoms including joint pain, morning stiffness, dry eyes, dry mouth, weight loss, facial hyperpigmentation, and elevated blood pressure. Symptoms began two weeks after the second dose of the SinoVac-CoronaVac vaccine. A rheumatologist diagnosed her with rheumatoid arthritis.

Medical History

- Pregnancy complications in 2009 and in 2010, including eclampsia and cesarean sections, with blood transfusion. The children did not survive.
- Diagnosed with arterial hypertension in 2009, managed with angiotensin-converting enzyme inhibitor.

Examination and Findings

In February 2022, the patient was hospitalized in a rheumatology ward for further diagnostic clarification. Her general condition was moderate, with active positioning. Height was 153 cm, weight 40 kg, and BMI 17.1, indicating underweight.

Her body temperature was 36.6°C. She displayed facial skin erythema over the cheeks and nose, forming the characteristic "lupus butterfly." Peripheral lymph nodes were not enlarged. Examination of the hands revealed symmetrical involvement of the hand joints, deformities, and inflammation in the proximal interphalangeal joints with wrist joint swelling. A positive cross-compression test was noted.

Laboratory Results:

- Complete blood count: leukopenia at 2.8×10^9, thrombocytopenia at 104 units/μL, hemoglobin decreased to 87 g/L, ESR elevated to 52 mm/h (indicating an autoimmune process).
- Biochemical analysis: within normal limits, with total protein 65 g/L, urea 3.66 mmol/L, creatinine 88 mmol/L, glucose 4.4 mmol/L, ALT 10 U, AST 16 U, bilirubin 11.9, cholesterol 5.9 mmol/L.
- Coagulogram: increased PTI (135) and fibrinogen (4.9 g/L), indicating hypercoagulation; other parameters were normal (APTT 23.9, INR 0.85, PT 10.2 sec).
- Rheumatoid factor: at the upper limit of normal (13.9 U/mL), suggesting rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus.
- ANA levels were significantly elevated (32 units), indicating an autoimmune process, common in rheumatoid arthritis.
- Anti-MPOS ANCA PR3 and MPO were negative, ruling out vasculitis.
- Lupus anticoagulant increased to 43.5 sec, a marker of antiphospholipid syndrome and thrombosis, often seen in systemic lupus erythematosus.
- CRP was markedly elevated (70.4 mg/L), indicating inflammation and autoimmune activity.
- Elevated anti-streptolysin O (218 IU/mL), suggesting recent streptococcal infection.
- Urinalysis revealed proteinuria (0.323 g/L) and hematuria, with daily proteinuria (211 mg/day) indicating renal involvement.
- Ferritin was elevated to 577 μg/L, a marker of autoimmune processes.

- Imaging and Other Tests:
- X-rays showed arthritis.
- MSCT of the chest revealed pneumonia, pleurisy, pneumofibrosis, and pericarditis.

Diagnosis and Treatment

The patient was diagnosed with: M35.1 Other overlap syndromes. M32.8 Other forms of systemic lupus erythematosus, subacute course, Grade 2 activity with skin and vascular involvement (hyperpigmentation and cheilitis), joints (polyarthritis, FC 2), kidneys, lupus nephritis, muscles (myalgia), trophic disorders (hair loss), Sjogren's syndrome (xerostomia, xerophthalmia), heart (carditis), hematologic syndrome (autoimmune anemia, thrombocytopenia, leukopenia), constitutional syndrome (weight loss), immunopositivity for ANA, lupus anticoagulant, and anti-DNA antibodies. Rheumatoid arthritis, polyarthritis, seronegative variant, advanced stage, DAS-28 >5.1, X-ray Grade 2, FC 2.

Treatment included corticosteroids, non-steroidal anti-inflammatory drugs, and rituximab. The patient passed away in 2023.

Discussion

This case describes the development of an overlap syndrome, rheumatoid arthritis, and systemic lupus erythematosus (SLE) in a patient vaccinated with the inactivated SinoVac-CoronaVac COVID-19 vaccine. The examination findings indicate autoimmune involvement triggered post-vaccination. It is hypothesized that antibodies generated in response to the vaccine might have cross-reacted with the patient's own cells, initiating an autoimmune overlap syndrome.

Globally, cases of autoimmune complications, such as thrombocytopenia, acquired hemophilia, anterior uveitis have been reported following the administration of the Pfizer BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine, which encodes a mutant form of the SARS-CoV-2 spike protein [6,10,11].

In 2021*, Eleanor R.* King and colleagues [6] reported a case of thrombocytopenia in a 39-year-old woman after receiving the Pfizer vaccine complications following Moderna and Pfizer-BioNTech vaccinations, such as hemophilia, uveitis, and Bell's palsy, have been documented.

In 2022 Chantal Lemoine et al. reported a case of SLE in a previously healthy 68-year-old woman who developed myalgia and was found positive for ANA and dsDNA antibodies following vaccination with Pfizer-BioNTech (BNT162b2) [7].

A meta-analysis of 45006 cases made by *Meijiao Wang et al.* (2024) found no significant link between vaccination Covid-19 and SLE but identified an association between hepatitis B vaccination and SLE onset [8] .

In the described case, COVID-19 vaccination acted as a trigger for an autoimmune complication, with symptoms appearing two weeks post-vaccination, possibly due to molecular mimicry, as suggested by *Wraith D.C. and colleagues* (2021) in *The Lancet [14].*

This hypothesis proposes that the vaccine antigen closely resembles endogenous antigens, leading to an autoimmune response against the body's own cells.

Another proposed mechanism involves T-cell activation without antigen recognition [12]; however, the full mechanism by which vaccines may provoke autoimmune responses remains unclear.

Conclusion

COVID-19 vaccination with SinoVac-CoronaVac likely triggered autoimmune complications in this case. Autoimmune reactions are rare and influenced by factors such as genetic predisposition, comorbidities, and prior infections. Despite isolated complications, COVID-19 vaccination significantly mitigated severe outcomes during the pandemic.

This clinical case analysis highlights potential side effects following COVID-19 vaccination. Understanding these risks is crucial for managing adverse reactions in individuals with pre-existing autoimmune disorders. Recognizing the possibility of autoimmune complications enables better patient monitoring and care post-vaccination.

Conflict of Interest. *We declare no conflict of interest.*

Author Contributions

Concept development, manuscript writing, and scientific interpretation of results – Nurgaliyeva Bayan Kadirovna;

Literature search and analysis – All authors;

Patient management – Akzhalova Yulia;

We declare that this material has not been previously published and is not under consideration by other publishers.

Funding: *None.*

References:

1. Вакцинация против COVID-19 в Казахстане — Википедия http://ru.wikipedia.org/wiki/

2. Вакцина против COVID-19 в мире ru.wikipedia.org›wiki/Вакцина_против_COVID-19

3. Вакцинация против COVID-19 вакциной CoronaVac компании SinoVac (SinoVac CoronaVac): Краткое руководство. World Health Organization. July 2021:1–6.

4. Clinical Trial of Efficacy and Safety of Sinovac's Adsorbed COVID-19 (Inactivated) Vaccine in Healthcare Professionals (PROFISCOV). Available at: [clinicaltrials.gov]https://clinicaltrials.gov/study/NCT04456595). Last updated February 15, 2024.

5. Chile initiates clinical study for COVID-19 vaccine. Available at: [web.archive.org](https://web.archive.org/web/20201011190302/https://chilereports.cl/en/news/2020/08/04). (Accessed August 4, 2020).

6. *King E.R., Towner E.* A case of immune thrombocytopenia after BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccination. Am J Case Rep. 2021. 22:e931478. doi:10.12659/AJCR.931478.

7. *Lemoine C., Padilla C., Krampe N. et al.* Systemic lupus erythematosus after Pfizer COVID-19 vaccine: a case report. Clin Rheumatol. 2022. 41(5):1597–1601. doi:10.1007/s10067-022-06126-x.

8. *Meijiao Wang, Huanpeng Gu, Yingqi Zhai, Xuanlin Li, Lin Huang, Haichang Li, Zhijun Xie, Chengping Wen.* Vaccination and the risk of systemic lupus erythematosus: a meta-analysis of observational studies Arthritis Res Ther. 2024 Mar 4.26:60. doi:10.1186/s13075-024-03296-8

9. Pfizer–BioNTech COVID-19 vaccine. Available at: [Wikipedia](https://en.wikipedia.org/wiki/Pfizer%E2%80%93BioNTech_COVID-19_vaccine). Accessed [Insert Date].

10. *Radwi M., Farsi S.* A case report of acquired hemophilia following COVID-19 vaccine. J Thromb Haemost. 2021.19(6):1515–1518. doi:10.1111/jth.15291.

11. *Renisi G., Lombardi A., Stanzione M., et al.* Anterior uveitis onset after BNT162b2 vaccination: is this just a coincidence? Int J Infect Dis. 2021. 110:95–97. doi:10.1016/j.ijid.2021.07.035.

12. *Tang Y., Tao H., Gong Y. et al.* Changes of serum IL-6, IL-17, and complements in systemic lupus erythematosus patients. J Interferon Cytokine Res. 2019.39(7):410–415. doi:10.1089/jir.2018.0169.

13. Turkey begins phase three trials of Chinese COVID-19 vaccine. Available at: [trtworld.com](https://www.trtworld.com/turkey/turkey-begins-phase-three-trials-of-chinese-covid-19-vaccine-39806). (Accessed August 4, 2020)

14. *Wraith D.C., Goldman M., Lambert P.H.* Vaccination and autoimmune disease: What is the evidence? Lancet. 2003.362:1659–1666. doi:10.1016/S0140-6736(03)14802

Author Information:

Nurgaliyeva Bayan – Doctor of Medical Sciences, MSP, Head of the Department of Propedeutics of Internal Diseases at NPJSC "Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov", Chief Physician of the "Kazmed Company" Clinic, Almaty, Republic of Kazakhstan. ORCID: 0000-0003-2555-8644; Postal Address: 050012, Almaty, Tole Bi Street, 94, Department of Propedeutics of Internal Diseases; E-mail: nurgalieva.b@kaznmu.kz, +7 701 210 62 81;

Akzhalova Yuliya Ivanovna –a physician at "Kazmed Company"; E-mail: yuliya.lipai@mail.ru, +7 747 484 6050

Khaidarov Saken - a lecture on molecular biology nonprofit joint stock company "Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov, ORCID:0000-0001-7770-8427

Moldakaryzova Aizhan Zhanarbekova - Cand. Sc. Biology, associate professor, NPJSC "Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov", Almaty, Tole Bi Street, 94, Kazakhstan; 8 701-557-52-23; ORCID:0000-0003-0186-978X

Corresponding Author:

Nurgaliyeva Bayan – Doctor of Medical Sciences, MSP, Head of the Department of Propedeutics of Internal Diseases at NAO "Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov," Chief Physician of the "Kazmed Company" Clinic, Almaty, Republic of Kazakhstan. ORCID: 0000-0003-2555-8644

Postal Address: 050012, Almaty, Tole Bi Street, 94, Department of Propedeutics of Internal Diseases;

E-mail: nurgalieva.b@kaznmu.kz,

Tel:+7 701 210 62 81;

Received: 29 May 2024 / Accepted: 29 December 2024 / Published online: 30 December 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.6.027

УДК 618.3:616.24-002

COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA IN PREGNANT. CLINICAL CASE.

Saule B. Maukayeva[1], https://orcid.org/0000-0002-2679-6399
Gulnara I. Nuralinova[1], https://orcid.org/0000-0002-0478-5154
Zhanara B. Issabekova[1], https://orcid.org/0000-0002-2744-0327
Saulesh A. Apbassova[1], https://orcid.org/0000-0001-6650-4971
Dariya M. Shabdarbayeva[1], https://orcid.org/0000-0001-9463-1935
Gulyash A. Tanysheva[1], https://orcid.org/0000-0001-9531-5950
Maya V. Goremykina[1], https://orcid.org/0000-0002-5433-7771
Nazym K. Kudaibergenova[1], https://orcid.org/0000-0002-6165-7677
Duman Berikuly[1], https://orcid.org/0000-0002-9738-7453
Dilnaz Zh. Argynbekova[1], https://orcid.org/0009-0004-5150-3764
Aruzhan K. Mautkhanova[1], https://orcid.org/0009-0009-8560-9694
[1] **NJSC «Semey Medical University», Semey, Republic of Kazakhstan.**

Abstract

Introduction. Community-acquired pneumonia is the leading cause of morbidity and mortality worldwide. The clinical features, diagnosis, and treatment of respiratory infections in pregnant and nonpregnant patients are generally similar, although there are risk factors. The incidence rates of community-acquired pneumonia in pregnant women range from 0.2 to 8.5 per 1,000 births. Concomitant diseases such as asthma, smoking, malnutrition, liver disease, chronic obstructive pulmonary disease, and pregnancy increase the risk of complications. A wide range of microorganisms can cause pneumonia during pregnancy, most of them are rare, but the pathogen has been identified only in 40-60% of cases.

Aim. To present a fatal case of community-acquired pneumonia in a pregnant woman.

Results. The article presents the case of a pregnant woman of 22 years old, with a gestation period of 23-24 weeks. The patient was delivered accompanied by an intensive care doctor in an extremely serious condition with complaints of a feeling of lack of air, abdominal pain, and general weakness. She became acutely ill 4 days ago, with fever and moderate abdominal pain. After 2 days, a sharp abdominal pain appeared. The patient was hospitalized in the department of anesthesiology, intensive care and intensive care. The patient was diagnosed with community-acquired bilateral polysegmental pneumonia, severe course. Severe acute respiratory infection? Multiple organ failure syndrome (MFS). Infectious and toxic shock. Acute respiratory distress syndrome. Thrombocytopenia. Coagulopathy. Right-sided pleurisy. Pregnancy is 23-24 weeks. HELLP syndrome, acute renal failure. The patient was constantly undergoing intensive therapy. Despite this, the patient's condition progressively worsened and biological death occurred on the 6th day of hospital stay. Cause of death: Multiple organ failure. Septic shock. There was a complete coincidence of clinical and pathological diagnoses, no errors in clinical diagnosis were detected.

Conclusions. The above case indicates the possibility of rapid development of community-acquired pneumonia with the addition of progressive complications that led to death. The dynamics of MOF development with unstable hemodynamics, the progression of respiratory distress syndrome on base pregnancy, anemia, progressive thrombocytopenia, the presence of opportunistic flora predetermined the outcome of the disease. It is necessary to strengthen the medical prevention of acute respiratory viral infections and pneumonia in pregnant women from an early stage.

Key words: *pregnancy, community-acquired pneumonia, lethal course.*

Резюме

ВНЕБОЛЬНИЧНАЯ ПНЕВМОНИЯ У БЕРЕМЕННЫХ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ.

Сауле Б. Маукаева[1], https://orcid.org/0000-0002-2679-6399
Гульнара И. Нуралинова[1], https://orcid.org/0000-0002-0478-5154
Жанара Б. Исабекова[1], https://orcid.org/0000-0002-2744-0327
Саулеш А. Апбасова[1], https://orcid.org/0000-0001-6650-4971
Дария М. Шабдарбаева[1], https://orcid.org/0000-0001-9463-1935
Гульяш А. Танышева[1], https://orcid.org/0000-0001-9531-5950
Майя В. Горемыкина[1], https://orcid.org/0000-0002-5433-7771
Назым К. Кудайбергенова[1], https://orcid.org/0000-0002-6165-7677

Думан Берікұлы[1], https://orcid.org/0000-0002-9738-7453
Дильназ Ж. Аргынбекова[1], https://orcid.org/0009-0004-5150-3764
Аружан К. Маутханова[1], https://orcid.org/0009-0009-8560-9694
[1] **НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.**

Введение. Внебольничная пневмония является ведущей причиной заболеваемости и смертности во всем мире. Клинические особенности, диагностика и лечение респираторных инфекций у беременных и небеременных пациенток в целом схожи, хотя имеются факторы риска. Показатели заболеваемости внебольничной пневмонией у беременных варьируют от 0,2 до 8,5 на 1000 родов. Такие сопутствующие заболевания, как астма, курение, неправильное питание, заболевания печени, хроническая обструктивная болезнь легких и беременность, повышают риск осложнений. Широкий спектр микроорганизмов может вызывать пневмонию во время беременности, большинство из них встречаются редко, но возбудитель выявлен только в 40-60% случаев.

Цель исследования. Представить летальный случай внебольничной пневмонии у беременной женщины.

Результаты. В статье приведен случай беременной женщины 22 лет, срок беременности 23-24 недели. Пациентка была доставлена в сопровождении реаниматора в крайне тяжелом состоянии с жалобами на чувство нехватки воздуха, боли внизу живота, общую слабость. Заболела остро,4 дня назад, с повышения температуры и умеренных болей в животе. Через 2 дня появилась резкая боль в животе. Больная была госпитализирована в отделение анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии. Больной был выставлен диагноз: Внебольничная двухсторонняя полисегментарная пневмония, тяжелой степени. Тяжелая острая респираторная инфекция? Синдром полиорганной недостаточности (СПОН). Инфекционно-токсический шок. Острый респираторный дистресс синдром. Тромбоцитопения. Коагулопатия. Правосторонний плеврит. Беременность 23-24 нед. HELLP синдром, острая почечная недостаточность. Больной постоянно проводилась интенсивная терапия. Несмотря на это, состояние больной прогрессивно ухудшалось, и на 6 день пребывания в стационаре наступила биологическая смерть. Причина смерти: Полиорганная недостаточность. Септический шок. Имело место полное совпадение диагнозов, ошибок клинической диагностики не выявлено.

Выводы. Приведенный случай свидетельствует о возможности быстрого развития внебольничной пневмонии с присоединением прогрессирующих осложнений, приведших к летальному исходу. В динамике развития СПОНа на фоне нестабильной гемодинамики, прогрессирования респираторного дистресс синдрома на неблагоприятном фоне (беременность, анемия, прогрессирующая тромбоцитопения, наличие условно-патогенной флоры) предопределили исход заболевания. Необходимо усиление медицинской профилактики ОРВИ и пневмонии у беременных с ранних сроков.

Ключевые слова: *беременность, внебольничная пневмония, летальный исход.*

Түйіндеме

ЖҮКТІ ӘЙЕЛДЕРДЕГІ АУРУХАНАДАН ТЫС ПНЕВМОНИЯ. КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙ.

Сауле Б. Маукаева[1], https://orcid.org/0000-0002-2679-6399
Гульнара И. Нуралинова[1], https://orcid.org/0000-0002-0478-5154
Жанара Б. Исабекова[1], https://orcid.org/0000-0002-2744-0327
Саулеш А. Апбасова[1], https://orcid.org/0000-0001-6650-4971
Дария М. Шабдарбаева[1], https://orcid.org/0000-0001-9463-1935
Гульяш А. Танышева[1], https://orcid.org/0000-0001-9531-5950
Майя В. Горемыкина[1], https://orcid.org/0000-0002-5433-7771
Назым К. Кудайбергенова[1], https://orcid.org/0000-0002-6165-7677
Думан Берікұлы[1], https://orcid.org/0000-0002-9738-7453
Дильназ Ж. Аргынбекова[1], https://orcid.org/0009-0004-5150-3764
Аружан К. Маутханова[1], https://orcid.org/0009-0009-8560-9694
[1] **«Семей медицина университеті» КЕАҚ, Семей қ., Қазақстан Республикасы.**

Кіріспе. Ауруханадан тыс пневмония бүкіл әлемде ауру мен өлімнің басты себебі болып табылады. Жүкті және жүкті емес науқастардағы респираторлық инфекциялардың клиникалық ерекшеліктері, диагностикасы және емі жалпы бір-біріне ұқсас, дегенмен қауіп факторлары бар. Жүкті әйелдерде ауруханадан тыс пневмониямен ауыру деңгейі 1000 босануға 0,2-ден 8,5-ке дейін өзгереді. Демікпе, темекі шегу, дұрыс тамақтанбау, бауыр аурулары, созылмалы обструктивті өкпе ауруы және жүктілік сияқты қосымша аурулар асқыну қаупін арттырады. Микроорганизмдердің кең ауқымы жүктілік кезінде пневмонияны тудыруы мүмкін, олардың көпшілігі сирек кездеседі, бірақ қоздырғыш тек 40-60% жағдайда анықталады.

Зерттеудің мақсаты. Жүкті әйелде ауруханадан тыс пневмонияның өлімге әкелетін жағдайын ұсыну.

Нәтижелер. Мақалада 22 жастағы жүкті әйелдің жағдайы берілген, жүктілік мерзімі 23-24 апта. Науқас реаниматормен бірге өте ауыр жағдайда ауаның жетіспеушілігі, іштің төменгі бөлігіндегі ауырсыну, жалпы әлсіздік шағымдармен жеткізілді. Ол 4 күн бұрын қызба мен іштің шамалы ауырсынуымен ауырған. 2 күннен кейін іштің

қатты ауыруы пайда болды. Науқас анестезиология, реанимация және қарқынды терапия бөліміне жатқызылды. Науқасқа қойылған диагноз: ауруханадан тыс екі жақты полисегментті пневмония, ауыр дәрежеде. Ауыр жедел респираторлық инфекция? Полиорганды жетіспеушілік синдромы (ПОЖС). Жұқпалы-уытты шок. Жедел респираторлы дистресс синдромы. Тромбоцитопения. Коагулопатия. Оң жақты плеврит. Жүктілік 23-24 апта. HELLP синдромы, жедел бүйрек жеткіліксіздігі. Науқас үнемі қарқынды терапияда жүргізілді. Осыған қарамастан, науқастың жағдайы біртіндеп нашарлап, госпитализацияның 6-шы күні биологиялық өлім болды. Өлімнің себебі: көп мүшелі жетіспеушілік. Септикалық шок. Диагноздардың толық сәйкестігі болды, клиникалық диагностикада қателіктер анықталған жоқ.

Қорытындылар. Бұл жағдай өлімге әкелетін прогрессивті асқынулардың қосылуымен ауруханадан тыс пневмонияның тез даму мүмкіндігін көрсетеді. Тұрақсыз гемодинамика, қолайсыз фонда тыныс алу дистресс синдромының дамуы (жүктілік, анемия, прогрессивті тромбоцитопения, шартты патогендік флораның болуы) аясында ПОЖС-ның даму динамикасында аурудың нәтижесі алдын-ала анықталған болатын. Жүкті әйелдерде ЖРВИ мен пневмонияның медициналық профилактикасын ерте кезеңнен күшейту қажет.

***Түйінді сөздер**: жүктілік, ауруханадан тыс пневмония, өлім.*

Для цитирования / For citation / Дәйексөз үшін:

Maukayeva S.B., Nuralinova G.I., Issabekova Zh.B., Apbasova S.A., Shabdarbayeva D.M., Tanysheva G.A., Goremykina M.V., Kudaibergenova N.K., Berikuly D., Argynbekova D.Zh., Mautkhanova A.K. Community-acquired pneumonia in pregnant. Clinical case // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2024. Vol.26 (6), pp. 234-241. *doi 10.34689/SH.2024.26.6.027*

Маукаева С.Б., Нуралинова Г.И., Исабекова Ж.Б., Апбасова С.А., Шабдарбаева Д.М., Танышева Г.А., Горемыкина М.В., Кудайбергенова Н.К., Берікұлы Д., Аргынбекова Д.Ж., Маутханова А.К. Внебольничная пневмония у беременных. Клинический случай // Наука и Здравоохранение. 2024. Т.26 (6). С. 234-241. *doi 10.34689/SH.2024.26.6.027*

Маукаева С.Б., Нуралинова Г.И., Исабекова Ж.Б., Апбасова С.А., Шабдарбаева Д.М., Танышева Г.А., Горемыкина М.В., Кудайбергенова Н.К., Берікұлы Д., Аргынбекова Д.Ж., Маутханова А.К. Жүкті әйелдердегі ауруханадан тыс пневмония. Клиникалық жағдай // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2024. Т.26 (6). Б. 234-241. *doi 10.34689/SH.2024.26.6.027*

Importance

Community-acquired pneumonia (CAP) is a leading cause of morbidity and mortality worldwide [16,5,18]. The clinical features, diagnosis, and management of respiratory infection are generally similar in pregnant and nonpregnant patients. However, some additional factors need to be considered in pregnancy, including changes in maternal susceptibility to infection, changes in maternal physiology, and the fetal effects of the infection and its treatment. Reported rates varying from 0.2 to 8.5 per 1000 deliveries [14]. In most cases, pneumonia develops when infectious agents reach the lower respiratory tract by inhalation of aerosol material or aspiration of upper respiratory tract microbes. Concomitant conditions such as asthma, smoking, poor nutrition, liver disease, chronic obstructive pulmonary disease, and pregnancy increase susceptibility to complications. Once the infectious agent reaches the lower respiratory tract, direct damage to the lungs and interstitial inflammation results, leading to intrapulmonary bypass and hypoxia. A wide range of organisms can cause pneumonia during pregnancy, most of them are rare, but the causative agent has been identified in only 40-60% [10].

Aim of investigation. To present lethal case of community-acquired pneumonia in pregnant woman.

Material and methods.

Patient A., 22 years old, living in Atyrau, was taken by ambulance to the regional regional hospital at 11:22 a.m. on 24.11.2024 (5th day of illness), accompanied by an intensive care doctor, in extremely serious condition with complaints of a feeling of lack of air, shortness of breath, abdominal pain, general weakness, fever, dizziness, dry mouth. In the emergency room, the respiratory rate (RR) is 24-26/min, SpO2 saturation is 85%, heart rate (HR) is 127/min, blood pressure (BP) is 85/47 mmHg. On examination - pain in the lower abdomen, more on the right, the uterus is tense and toned are revealed. Oxygen and vasopressors are connected.

She became acutely ill on 20.11.2024, 4 days ago, when the temperature rose for 2 days (did not measure), moderate abdominal pain appeared. She took paracetamol, not applied anywhere. On 24.11.2024 in the morning at 05:00 sharp abdominal pain suddenly appeared, in connection with which the patient adressed to an ambulance, was taken to the regional perinatal center, where she was examined by a gynecologist, and an ultrasound examination of the fetus and abdominal organs was performed. Conclusion: Pregnancy is 24 weeks and 2 days. After the examination, gynecologists ruled out gynecological pathology. Due to her critical condition (BP - 85/47 mmHg, PR – 127/min, RR 30/min, SpO2 85%), she was sent to the regional hospital with an accompanying intensive care physician, infusion therapy was performed with 0.9% sodium chloride solution in a volume of 2200 ml, and she was taken to the shock ward of the emergency department. She was examined by a surgeon, a resuscitator, a therapist, and a computer tomography (CT) scan of the chest organs was performed under fetal protection. According to the severity of her condition, the patient was hospitalized in the intensive care and anesthesiology unit (ICAU).

Life history: 22.5 years, no chronic or hereditary diseases, married. She lived in rural areas. First pregnancy was uneventful. She was registered for pregnancy on 20.11.2024. The gestation period was 22 weeks and 6 days. 13.11.2024. she was examined by a therapist at place of residence: no pathology was detected; it was

recommended to register for pregnancy. During this period, she underwent tests according to the list (HIV and parenteral hepatitis tests are negative). During bacteriological examination of urine, Klebsiella pneumoniae 10^5 was isolated. In a common blood count (CBC) hemoglobin (Hb) was 99g/l, leukocytes (L) were $7.75x10^9$/l, platelets were $200x10^9$/l, and ESR was 31 mm/h. In the urinalysis leukocytes (12) were detected. Thus, the patient had anemia before the present disease, conditionally pathogenic klebsiella was isolated, and moderate inflammatory changes in the urine.

Objective data.

The general condition of the patient is extremely severe, due to intoxication. Conscious, answering questions, sluggish. The body position is forced. The skin and visible mucous membranes are clean and pale. Breathing is rapid, shallow, RR is 30/min. SpO2 is 85%. Breathing is hard in the lungs, there is no wheezing. The heart tones are muted, rhythmic. Blood pressure - 85/47 mmHg., pulse - 127/min. (norepinephrine 5ml/hour). The tongue is dry, covered with a white coating. The abdomen is enlarged due to the pregnancy, is not swollen, participates in the act of breathing. On palpation, it is mild, moderately painful in both iliac regions, the uterus is tense, toned, and sharply painful. The symptom of "shaking" is negative (-) on both sides. Urination through a catheter (urine in a small volume). The symptom of "peritoneal irritation" is questionable. Intestinal motility is being listened to. The stool is regular and formed.

A preliminary diagnosis based on clinical, laboratory and instrumental data was made: Acute appendicitis? Peritonitis. Community-acquired bilateral polysegmental pneumonia. Respiratory failure (RF) 2-3. Sepsis. Septic shock. Iron deficiency anemia (IDA)? Pregnancy is 23-24 weeks.

In dynamics, at 13.25, the condition deteriorated sharply, saturation decreased to 75%, and an attack of loss of consciousness with tonic-clonic seizures developed. According to the severity of the condition, lack of consciousness, increasing clinical symptoms, inadequate and shallow breathing, noninvasive mechanical ventilation (MV) support is connected through a face mask on a BIYOVENT ventilator. After respiratory support, SpO2 is up to 97%.

From the first days the patient was in the ICAU, examined by various specialists, laboratory and instrumental examinations were carried out in dynamics, consultations were organized, and constantly adjusted intensive care was carried out. Hemodynamics was maintained with enhanced vasopressor support. The patient's condition did not stabilize, it continued to deteriorate. On 24.11.2024 at 16.52, antenatal fetal death was recorded. Premature delivery of a dead fetus occurred on 26.11.2024. at 03.36., blood loss was 200 ml. The temperature remained within the normal range during the entire observation period. Pronounced oliguria with transition to anuria was seen.

Computed tomography of the chest organs from 24.11.2024 - a picture of bilateral polysegmental pneumonia. Computed tomography of the brain from 24.11.2024 showed no pathological changes. Computed tomography of the abdominal cavity and retroperitoneal space from 24.11.2024 - picture of stagnation of bile. Splenomegaly. Bilateral effusion pleurisy. Pregnancy. Bilateral pneumonia. Signs of pulmonary edema.

Laboratory tests are presented in tables 1, 2, 3, 4, 5.

Table 1.

Complete Blood Count

Date	Lx10^9/l	Leukoformule					Lymph, %	Mon, %	Eos %	Bas %	RBC	HB	Ht	Plate	ESR	Ret	Note
		proMC, %	MC, %	metaMC, %	stab %	s/n %											
24.11.2024 12:00	3.5										3.6	101	29.4		31		
24.11.2024 manual			4	25	55	8	4	4						43.000			TGN +++
25.11.2024 07.30	6.8		2	21	61	20	4	2			3.2	90	26	31.000	29		TGN +++
26.11.2024 02:23	4.6										2.5	69	20.7				
26.11.2024 05:54	5.4										3.4	94	27		25		
26.11.2024 07:58				18	51	15	12	4						27.000		0.5	TGN +++
27.11.2024 06:37	5.8										2.5	74	21.4				
27.11.2024 09:02				16	54	11	10	6	3					24.000			TGN ++++
28.11.2024 07:00	7.0		2	16	57	9	7	6	3		3.3	98	26.1	15.000	20	0.3	TGN ++++
29.11.2024 05:29	14.6		1	12	51	13	14	9			3.0	89	25.2	31.000			TGN +++
30.11.2024 07:00	3.2		1	14	50	9	20	6	2		2.6	76	22.4	21.000	24		TGN +++
30.11.2024 10:00	1.6										3.1	90	26.4			0.1	

As can be seen from the table 1, leukopenia is observed in the CBC ($3.5x10^9$/l), in the hemogram there is a sharp shift to the left to promyelocytes (proMC) (25%), myelocytes (MC) (45), stab cells - 55%. In dynamics, the shift was aggravated to metamyelocytes (metaMC). A moderate decrease in red blood cells to $3.6x10^{12}$/l, with a decrease in dynamics to 2.5. Ht is 9.3%. Severe thrombocytopenia (at admission 43,000, with a progressive decrease in dynamics).

As can be seen from the table 2 in UT leukocyturia (12), proteinuria (0.759 g/l) os revealed.

As can be seen from the table 3 in biochemical tests, attention is drawn to a marked decrease in total protein (46 g/l), a 2-fold decrease in albumin, an increase in creatinine, and subsequently urea, high level of lactate dehydrogenase (LDG), a moderate increase in liver parameters with a predominance of AST, tests of inflammatory reactions: C reactive protein (CRP) - 247, Ferritin - 1370, Procalcitonin (PCT) - 55.6, D-dimer 12.8.

As can be seen from the table 4 phenomena of pronounced hypocoagulation is revealed.

Table 2.

Urine test.

Date	Color	Transparency	Relative density	Reaction (PH)	Protein, g/l	Glucose	Ketone bodies	L	RBC	Squamous epithelium	Renal epithelium	Bacteria	Mucus
24.11. 2024	straw yellow	cloudy transparent	1010	sour	0.759	-	-	12.	15	8 до 5		++	
25.11. 2024	straw yellow	slightly cloudy	1010	sour	0,66	-	-	10	19	9	4		+++
26.11. 2024	straw yellow	transparent	1014	sour	0,561	-	-	6	27	7	2		
28.11. 2024	straw yellow	transparent	1015	sour	0,396	-	-	5	178	2			

Table 3.

Biochemical tests 1.

Dare	AST, U/l	ALT, U/l	CRP	Protein, g/l	Total bilirubin, mcmol/l	Direct bilirubin, mcmol/l	Allbumin, g/l	Urea, mmol/l	Creatinin, mcmol/l
24.11.2024	136.0	35.0	247.0	46.0	65.3	53.5	19.0	8.2	180.3
25.11.2024	221	33	252	40	66.2		22	7.2	179.1
26.11.2024	223	40	145,9	44	111.1		27	7.6	146,3
27.11.2024	111	25	132	45	144	96.9	27	6.6	124
28.11.2024	285	28	118	47.0	221.1	150.6	32.0	5.1	116
29.11.2024	274,0	20	122.0	50	281,9	198,3	35	5.6	174,0
30.11.2024	136	21	121	41	217,7	149.8	26	7.2	148

Table 3.

Biochemical tests 2.

Date	Potassium, mmol/l	Calcium, mmol/l	Sodium, mmol/l	R. microprots with cardiolipid	Ferritin, ng/ml	LDG, U/l	PCT, ng/mL	D – dimer, mg/l	Troponin, ng/ml	CPC, U/l
24.11.2024	3.4	1.06	132.0	negative	1370.0	916.0	55.6	12.8		
25.11.2024							52.7			
26.11.2024					1030.0	931	42.8	11.0		
27.11.2024							21.9			
28.11.2024					1000	3002	17.4	10,9	0.05	394,0
29.11.2024					1000	3132	7.2			
30.11.2024					1000	1653	3.8	10.2		

Table 4.

Coagulogram.

Date		APTT, sec	Phibrinogen, g/l	PTI, %	INR
24.11.2024	12:30	56	2.6	65	1.52
24.11.2024	19:47		1.6	47	2.11
25.11.2024	07:55	93	1.0	41	1.84
25.11.2024	18:47	86	1.0	53	1.44
26.11.2024	02:24	53	1.0	64	1.27
26.11.2024	06:12	46	0.9	68	1.22
26.11.2024	14:51	69	0.9	79	1.12
26.11.2024	20:39	72	0.9	51	1.50
27.11.2024	06:48	68	0.8	52	1.47
28.11.2024	07:00	67	0.9	59	1.34
29.11.2024	05:46	48	0.9	74	1.16
30.11.2024	06:51	47	0.8	81	1.14

According to table 5, there was a pronounced negative trend in the type of decompensated metabolic lactate acidosis with base deficiency (pH-7.08; Lac-14.8 mmol/L; BE -18 mmol/L; HCO3 -10.5 mmol/L). In addition to the above condition, there are violations of the following indicators: severe hypoglycemia (Glucose-1.5 mmol/l), severe anemia (Hc-72 g/l), VEN disorders: hyperchloremia (Cl-109 mmol/l), hypocalcemia (Ca-1.08 mmol/l). Hypoosmolarity of blood plasma is 281 mmol/l. The remaining laboratory parameters were adjusted to the reference values (K, Na) in dynamics.

Table 5.

Acid Base State tests (ABS).

Date	pH	pCO2, mmHg	pO2, mmHg	ctHb, g/gl	sO2, %	FO2Hb, %	cK+, mmol/l	cNa+, mmol/l	cCa2+, mmol/l	cCl-, mmol/l	Glu, mmol/l	cLac, mmol/l	mOsm, mmol/l	cBase, mmol/l	cHCO3, mmol/l	Residual, mmol/l	FCOHb, %
24.11.2024	7.318	28,1	56,7	100	87,1	86,1	3,52	134	1,02	106	2,7	1,12	272	-10,8	14,1	2,0	
24.11.2024 13:00	264	18,5	223,9	105	99,2	98,6	3,16	134	1,07	106	3,1	8,87	271	-16,8	8,2		
24.11.2024 14:58	7,195	35,6	65	118	87,7	98,6	3,21	137	1,09	104	4,2	10,26	279	-13,4	13,4		
24.11.2024 16:02	7,231	31,2	73,8	131	91,4	90,3	3,46	137	1,11	104	4,7	8,7	279	-13,4	12,8		
25.11.2024	7,231	31,2	73,8	131	91,4	90,3	3,46	137	1,11	104	4,7	8,7	279	-13,4	12,8		
26.11.2024	7,474	25,8	105	75	91,8	95,8	4,12	138,6	1,111	111	5,6	6,46	284	-4,4	18,5		
27.11.2024	7,472	26,5	159,5	88	99,1	96,85	3,69	138,8	1,09	107	6,3	6,04	283	-2,9	18,9		
28.11.2024	7,387	31,8	189,1	104	99,3	96,4	4,64	138,4	1,20	107	5,6	5,69	283	-5,5	18,7		
29.11.2024	7,398	39,3	133,2	91	98,7	96,4	4,9	138,3	1,22	104	5,8	3.1	282.4	-1.0	23,7		2,2
30.11.2024 09:08	7,280	39,9	51,2	88	83,5	81,3	3,47	136	1,11	106	4,7	4,50	277,5	-7,8	18,3		
30.11.2024г. 18:18	7,083	36,1	110	72	96,7	94,8	5,05	139	1,08	109	1,5	14,8	281	-18,0	10,5		

Tests were conducted in search of infectious pathogens: IgG antibodies to the coronovirus S protein were detected on SARS COV-19 enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), which is an indicator of post-vaccination immunity or the result of an anamnestic encounter with the virus. Polymerase Chain Reaction (PCR) for Covid-19 is negative. ELISA for HSV types 1 and 2 are negative. ELISA with Epstein-Barr virus is negative, PCR on DNA of Gondii Toxoplasma is negative, PCR of cytomegalovirus DNA is negative, PCR of DNA of herpes virus of 1,2 types is negative, PCR on RNA of rubella virus is negative. Blood for sterility is negative.

The patient was diagnosed with community-acquired bilateral polysegmental pneumonia, severe. SARI? MOF. Septic shock. Acute respiratory distress (ARDS). Thrombocytopenia. Coagulopathy. Right-sided pleurisy. Pregnancy is 23-24 weeks. HELLP syndrome, acute renal failure. The suspicion of an acute abdomen was removed during the observation and examination by a decision of the council.

Throughout the entire period of stay in the ICAU, the patient received full-fledged complex therapy: etiotropic (antiviral and antibacterial therapy (oseltamivir, meropenem, levofloxacin, vancomycin, colimycin)); pathogenetic (detoxification with correction of ASB, RF, cardiovascular activity, intensive blood replacement, antiuremic therapy using medicinal and hardware methods – ventilation from the first day, hemofiltration, ECMO).

Despite intensive therapy, the patient's condition progressively worsened and on the 6th day of hospital stay (03.11.24. at 22.30) biological death occurred.

The final clinical diagnosis was Community-acquired bilateral polysegmental pneumonia of severe severity. SARI? Complication of the main disgnosis: Respiratory failure of the 3rd degree. Sepsis. Septic shock. MOF. ARDS 3 degree. NFKG. DIC syndrome. Prerenal acute kidney injury (AKI), stage I (RIFLE classification). The oliguric form. Secondary thrombocytopenia. Coagulopathy. Acute liver injury (ALI). Liver failure. Bilateral pleurisy. Ascites. Polyserosite. Pulmonary edema. Swelling of the brain. Coma + drug sedation. ECMO dated 26.11.2024. Concomitant diseases: The postpartum period is 5 days. Antenatal fetal death on 24.11.2024. at the age of 24 weeks and 3 days. Premature birth at 24 weeks+3 days with grade 2-3 fetal maceration. Blood loss of 200 ml.

Pathoanatomic diagnosis. Cause of death: Multiple organ failure. Septic shock. Main diagnosis: SARI. Acute bilateral viral-bacterial bronchopneumonia (during the examination of lung tissue from 03.12.2024, Acinetobacter baumannii was detected). Operations: ECMO dated 26.11.2024. Complication of the main disease: Swelling, softening of the brain. Pulmonary edema. Acute respiratory failure. Sepsis (CBC from 29.12.2024 leukocytes - 14.6x10^9/l; ESR-24/h; procalcitonin-55.6 ng/ml). Septicemia (upon examination of blood, serous fluid, kidneys and spleen from 03.12.2024, Acinetobacter baumannii was detected in the latter). Hepatosplenomegaly - liver weight 2215g (at N-1600g), spleen weight 380g (at N-180-200 g). Septic shock. Septic myocarditis, thyroiditis, hepatitis, nephritis, cervicitis, endometritis. Polyserositis (300 ml of pleural cavity on the left, 385 ml on the right, 600 ml of serous hemorrhagic fluid in the abdominal cavity). DIC syndrome (erythrocyte stasis and sludge in the vessels of the microcirculatory bed of parenchymal organs; multiple punctate and confluent hemorrhages in the mucous and serous membranes, in the parenchyma and stroma of internal organs). Venous fullness and parinchymatous dystrophy of internal organs. Hydropic dystrophy of hepatocytes. Multiple organ failure. Concomitant diseases: The postpartum period is 5 days. Antenatal fetal death on 11/24/2024 at the age of 24 weeks and 3 days. Premature birth at 24 weeks+3 days with grade 2-3 fetal maceration.

There is a complete coincidence of diagnoses, no errors in clinical diagnosis have been identified.

Discussion

Pneumonia is a fairly common complication during pregnancy and accounts for 4.2% of prenatal admissions for non-obstetric complications [8]. Risk factors for CAP in pregnancy include anemia (hematocrit ≤30 percent [17]), asthma, smoking, illicit drug use, and immunosuppressive illness (eg, HIV/AIDS) or immunosuppressive therapy [12]. Patient had anemia, and it could impact on severe course.

The spectrum of pathogens that cause CAP in pregnant patients is similar to that in nonpregnant patients [22]. In adults, 60-80% of pneumonia is bacterial, 10-20% is atypical, and 10-15% is viral in origin. Most often, one pathogen is pneumococcus, which is responsible for 30-50% of detected cases. They are followed by influenza Haemophilus and Mycoplasma pneumonia. Some adaptations of immune function during pregnancy may also play a role in predisposition to pneumonia and its clinical course. Cytotoxic T cells are suppressed, and T helper type 2 cells prevail over T helper type 1 cells by a 4:01 ratio, which leads to a decrease in the secretion of interleukin-2, interferon-γ, and tumor necrosis factor-β. Natural killer activity has also decreased [6].

The symptoms of bacterial pneumonia during pregnancy are the same as in non-pregnant people. Symptoms include cough in over 90%, sputum production in 66%, shortness of breath in 66%, and pleuritic chest pain in 50% [11]. Patient had similar symptoms of CAP.

A pathological examination of this patient revealed Acinetobacter. Acinetobacter is a gram-negative coccobacillus that has emerged from an organism of questionable pathogenicity to an infectious agent of importance to hospitals worldwide [7]. The organism has the ability to accumulate diverse mechanisms of resistance, leading to the emergence of strains that are resistant to all commercially available antibiotics [15]. In humans, Acinetobacter can colonize skin, wounds, and the respiratory and gastrointestinal tracts [1]. It can also inhabit oral biofilms, predisposing to pneumonia in the event of aspiration into the lower respiratory tract [20,21]. Some Acinetobacter strains can survive environmental desiccation for weeks, a characteristic that promotes transmission through fomite contamination in hospitals [23,3,9]. Community-acquired Acinetobacter pneumonia is typically characterized by a fulminant illness with an abrupt onset and rapid progression to respiratory failure and hemodynamic instability [13,2,4]. Septic shock ensues in around one-third of patients. This infection seems to be more common in Southeast Asia and Australia compared with other regions and has been increasingly reported as a highly fatal disease [19].

This patient developed a pattern of community-acquired bilateral polysegmental pneumonia complicated by grade 3 respiratory failure, sepsis, septic shock, and progressive multiple organ failure syndrome (MOFS). According to the nature of the disease, the onset of the disease was most likely due to a viral infection, which quickly acquired the character of a severe acute respiratory infection and the development of pneumonia of viral and bacterial origin. Late treatment, pregnancy with an unfavorable background, previous immunodeficiency (anemia, weight deficiency, the presence of conditionally pathogenic flora), early development of rapidly progressing serious complications (ARDS, septicemia, progressive thrombocytopenia, acute renal failure with complete anuria, DIC syndrome, MOFS) left almost no chance for a favorable outcome.

Conclusion

The above case indicates the possibility of rapid development of community-acquired pneumonia with the addition of progressive complications that led to death. The clinical picture of pneumonia in this situation was atypical due to the presence of pronounced abdominal syndrome and critical hemodynamic manifestations. The dynamics of MOF development with unstable hemodynamics, the progression of respiratory distress syndrome on background (pregnancy, anemia, progressive thrombocytopenia, the presence of opportunistic flora) predetermined the outcome of the disease. It is necessary to strengthen the prevention of acute respiratory viral infections and pneumonia in pregnant women from an early stage.

Conflict of Interest. *The authors declare that they have no conflict of interest.*

Contribution of authors. *All authors were equally involved in the writing of this article.*

Funding: *No funding was provided.*

Literature:

1. *Albrecht M.C., Griffith M.E., Murray C.K. et al.* Impact of Acinetobacter infection on the mortality of burn patients. J Am Coll Surg 2006. 203:546.

2. *Anstey N.M., Currie B.J., Hassell M. et al.* Community-acquired bacteremic Acinetobacter pneumonia in tropical Australia is caused by diverse strains of Acinetobacter baumannii, with carriage in the throat in at-risk groups. J Clin Microbiol 2002. 40:685.

3. *Bernards A.T., Harinck H.I., Dijkshoorn L. et al.* Persistent Acinetobacter baumannii? Look inside your medical equipment. Infect Control Hosp Epidemiol 2004. 25:1002.

4. *Chen M.Z., Hsueh P.R., Lee L.N. et al.* Severe community-acquired pneumonia due to Acinetobacter baumannii. Chest 2001. 120:1072.

5. *File T.M.* Community-acquired pneumonia. Lancet 2003. 362:1991.

6. *Fine M.J., Auble T.E., Yealy D.M., et al.* A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. N Engl J Med 1997; 336:243.

7. *Fournier P.E., Richet H.* The epidemiology and control of Acinetobacter baumannii in health care facilities. Clin Infect Dis 2006. 42:692.

8. *Gazmararian J.A., Petersen R, Jamieson D.J. et al.* Hospitalizations during pregnancy among managed care enrollees. Obstet Gynecol 2002.100:94-100

9. *Getchell-White S.I., Donowitz L.G., Gröschel D.H.* The inanimate environment of an intensive care unit as a potential source of nosocomial bacteria: evidence for long survival of Acinetobacter calcoaceticus. Infect Control Hosp Epidemiol 1989. 10:402.

10. *Goodnight W.H., Soper D.E.* Pneumonia in pregnancy. Crit Care Med 2005.33:pp. 390-397

11. *Halm E.A., Teirstein A.S.* Clinical Practice. Management of community-acquired pneumonia. N Engl J Med 2002. 347:2039-2045

12. *Khan S., Niederman M.S.* Pneumonia in the pregnant patient. In: Pulmonary Problems in Pregnancy,

Rosene-Montela K., Bourjeily G. (Eds), Humana Press, New York 2009. p.177e96.

13. *Leung W.S., Chu C.M., Tsang K.Y., et al.* Fulminant community-acquired Acinetobacter baumannii pneumonia as a distinct clinical syndrome. Chest 2006. 129:102.

14. *Lim W.S., Macfarlane J.T., Colthorpe C.L.* Treatment of community-acquired lower respiratory tract infections during pregnancy. Am J Respir Med 2003. 2:221.

15. *Lolans K., Rice T.W., Munoz-Price L.S., Quinn J.P.* Multicity outbreak of carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii isolates producing the carbapenemase OXA-40. Antimicrob Agents Chemother 2006. 50:2941.

16. *Mandell L.A., Wunderink R.G., Anzueto A. et al.* Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis 2007. 44 Suppl 2:S27.

17. *Munn M.B., Groome L.J., Atterbury J.L. et al.* Pneumonia as a complication of pregnancy. J Matern Fetal Med 1999; 8:151.

18. *Musher D.M., Thorner A.R.* Community-acquired pneumonia. N Engl J Med 2014. 371:1619.

19. *Ong C.W., Lye D.C., Khoo K.L. et al.* Severe community-acquired Acinetobacter baumannii pneumonia: an emerging highly lethal infectious disease in the Asia-Pacific. Respirology 2009. 14:1200.

20. *Richards A.M., Abu Kwaik Y., Lamont R.J.* Code blue: Acinetobacter baumannii, a nosocomial pathogen with a role in the oral cavity. Mol Oral Microbiol 2015. 30:2.

21. *Scannapieco F.A., Bush R.B., Paju S.* Associations between periodontal disease and risk for nosocomial bacterial pneumonia and chronic obstructive pulmonary disease. A systematic review. Ann Periodontol 2003. 8:54.

22. *Sheffield J.S., Cunningham F.G.* Community-acquired pneumonia in pregnancy. Obstet Gynecol 2009. 114:915.

23. *Wendt C., Dietze B., Dietz E., Rüden H.* Survival of Acinetobacter baumannii on dry surfaces. J Clin Microbiol 1997. 35:1394.

Information about the authors:

Maukayeva Saule Boranbayevna - Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases, Dermatovenerology and Immunology, NJSC "Semey Medical University", phone: 8 705 529 66 75, e-mail: solly66@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-2679-6399, Semey, Kazakhstan;

Nuralinova Gulnar Inzhikanovna - Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases, Dermatovenerology and Immunology, NJSC "Semey Medical University", phone: 8 705 409 41 09, e-mail: gulnarnuralinova5@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-0478-5154, Semey, Kazakhstan;

Issabekova Zhanara Bakhytzhanovna - Assistant of the Department of Infectious Diseases, Dermatovenerology and Immunology, NJSC "Semey Medical University", phone: 8 775 176 08 09, e-mail: zhanara_ib87@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-2744-0327, Semey, Kazakhstan**;**

Apbassova Saulesh AKhatovna – Head of pathological anatomy and forensic medicine department named after Pruglo Y.V., NJSC "Semey Medical University", phone: 8 707 919 69 75, e-mail: apbasova65@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-6650-4971, Semey, Kazakhstan;

Shabdarbayeva Dariya Muratovna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Vice Rector for Science and Strategic Development", Semey Medical University", phone 8 707 365 82 71, e-mail: dariya_kz@bk.ru, https://orcid.org/0000-0001-9463-1935, Semey, Kazakhstan;

Tanysheva Gulyash Altyngazinovna – Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, NCJSC «Semey Medical University», phone 8 777 153 53 57, email gulyash1965@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-9531-5950, Semey, Kazakhstan;

Goremykina Maya Valentinovna - Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Internal Medicine and Rheumatology, NCJSC «Semey Medical University», phone 8 777 390 8234, email maiya.goremykina@smu.edu.kz, Semey, Kazakhstan;

Kudaibergenova Nazym Konyrovna - Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases, Dermatovenerology and Immunology, NJSC "Semey Medical University", phone: 8 705 188 0836, e-mail: nazym.kudaibergenova@smu.edu.kz, https://orcid.org/0000-0002-2679-6399, Semey, Kazakhstan;

Berikuly Duman - PhD of Public Health, Vice-Rector for Postgraduate Education and Organizational Issues, NJSC "Semey Medical University", phone: 8 705 506 56 09; e-mail: duman.berikuly@smu.edu.kz; https://orcid.org/0000-0002-9738-7453

Argynbekova Dilnaz Zhenisovna – Intern of 6 course GM, NJSC "Semey Medical University", phone: 8 707 967 58 79, e-mail: argynbekovadilnaz17@gmail.com, https://orcid.org/0009-0004-5150-3764, Semey, Kazakhstan;

Mautkhanova Aruzhan Kairatkyzy - intern of 6 course GM, NJSC "Semey Medical University", phone: 8 705 672 71 07, e-mail: amautxanova@inbox.ru, https://orcid.org/0009-0009-8560-9694, Semey, Kazakhstan.

***Correspondence author:**

Kudaibergenova Nazym Konyrovna - Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases, Dermatovenerology and Immunology, NJSC "Semey Medical University"

Post address: 103 Abay Street, Semey city, 071400, Republic of Kazakhstan;

E-mail: nazym.kudaibergenova@smu.edu.kz

Phone: 8 705 188 0836

Содержание

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Geir Bjørklund 7-11
Preventing self-harm and suicide attempts in children and adolescents: a summary of evidence from targeted interventions

Apbassova M., Apbassova S.A., Svitich T.N., Shabdarbayeva D.M., Chaizhunusova N.Zh., Berikuly D., Bulegenov T.A., Lepesbayev M.N., Mussina A.A., Shalgumbayeva G.M., Amantayeva G.K., Dyussupov A.A. 12-20
The influence of days of the week, seasonality and lunar phases on the suicide rate in the cities of Semey, Ust-Kamenogorsk and Pavlodar region

Rakhmanov S.B., Balmagambetova A.D., Smagulov G.N. 21-27
Study of issues and prospects for the implementation of digital forensic diagnostics into practice

Katasheva D., Akhmetzhan A., Alekenova N., Akhtayeva N., Nurbaulina E. 28-37
Avoidable deaths from oncology disease in Aktobe region

Tugelbayeva A.M., Ivanova R.L., Toktabayeva B.Zh., Lobanov Yu.F. 38-48
Reactive arthritis in the context of connective tissue dysplasia – the role of the organism's microbiome

Abildinova G.Zh., Abildinova A.Zh., Urazbaeva G.S., Bekzhigitova Zh.B., Ainabekova L.M., Orazalina A.S., Smailova Zh.K., Chaizhunusova N.Zh., Shabdarbayeva D.M. 49-55
Characteristics of the intestinal microbiome in stroke patients with insulin resistance

Konysbekova A., Pashimov M., Abikulova A., Seiduanova L., Jumagaziyeva O., Qumar A. 56-63
Results of the implementation of the disease management program on chronic heart failure in the Republic of Kazakhstan

Abdul M., Nikitin I.G., Alieva S.A., Zheldibaeva U.T., Kasymkan A.E., Adilgozhina S.M., Yurkovskaya O.A., 64-71
Drug-induced liver injury in HIV-infected patients with active tuberculosis: comparative laboratory characterization

Ныгызбаева Р.Ж., Тусупбекова М.М., Стабаева Л.М., Иманбаева Г.Н., Абиева С.С., Абрамова Г.Д. 72-80
Саркоидоз және өкпе туберкулезі кезіндегі гранулематозды қабынуды клиника-морфологиялық және морфометриялық бағалау

Mussabekov A.S., Zhunussov Ye.T., Zhanaspayev M.A., Tlemisov A.S., Aubakirova S.K., Prokazyuk A.A. 81-87
Biomechanical study of the stability of osteosynthesis of the fracture of the proximal humerus by the developed device in comparison with a standard bone locking plate. Computer modeling by the finite element method

Мазмұны

БІРТУМА ЗЕРТТЕУЛЕР

Гейр Бьёрклунд
Балалар мен жасөспірімдерде өз-өзіне зиян келтіру және қол жұмсау әрекеттерінің алдын алу: мақсатты аралау деректерінің қорытындысы

Апбасова М., Апбасова С.А., Свитич Т.Н., Шабдарбаева Д.М., Чайжунусова Н.Ж., Берікұлы Д., Булегенов Т.А., Лепесбаев М.Н., Мусина А.А., Шалгумбаева Г.М., Амантаева Г.К., Дюсупов А.А.
Семей, Өскемен қалаларының және Павлодар облыстарындағы өз-өзіне қол жұмсау деңгейіне апта күндерінің, маусымдық және ай фазаларының әсері

Рахманов С.Б., Балмагамбетова А.Д., Смагулов Г.Н.
Цифрлық сот-медициналық диагностиканы практикаға енгізудің мәселелері мен перспективаларын зерделеу

Каташева Д., Ахметжан А., Алекенова Н., Ахтаева Н., Нурбаулина Э.
Ақтөбе облысында онкологиялық аурулардан болатын алдын алуға болатын өлім-жітім

Тугелбаева А.М., Иванова Р.Л., Токтабаева Б.Ж., Лобанов Ю.Ф.
Дәнекер тін дисплазиясының фонындағы реактивті артрит – ағза микробиомының рөлі

Абильдинова Г.Ж., Абильдинова А.Ж., Уразбаева Г.С., Бекжигитова Ж.Б., Айнабекова Л.М., Оразалина А.С., Смаилова Ж.К., Чайжунусова Н.Ж., Шабдарбаева Д.М.
Инсулинге төзімділігі бар науқастарда инсульт кезінде ішек микробиомасының сипаттамасы

Конысбекова А., Пашимов М., Абикулова А., Сейдуанова Л., Джумагазиева О., Кумар А.
Қазақстан Республикасындағы созылмалы жүрек жеткіліксіздігі бойынша ауруларды басқару бағдарламасын іске асыру нәтижелері

Абдул М., Никитин И.Г., Алиева С.А., Желдибаева У.Т., Қасымқан А.Е., Адильгожина С.М., Юрковская О.А.
Белсенді туберкулезбен ауыратын АИТВ жұқтырған науқастарда бауырдың дәрілік зақымдануы: салыстырмалы зертханалық сипаттамасы

Ныгызбаева Р.Ж., Светкина М.А., Стабаева Л.М., Тусупбекова М.М., Иманбаева Г.Н., Абиева С.С.
Клинико-морфологическая и морфометрическая оценка гранулематозного воспаления при саркоидозе и туберкулезе легких

Мусабеков А.С., Жунусов Е.Т., Жанаспаев М.А., Тлемисов А.С., Аубакирова С.К., Проказюк А.А.
Иық сүйегінің проксимальды бөлігінің сынығын әзірленген құрылғымен және стандартты сүйекүстілік құлыптаушы пластинамен остеосинтезінің тұрақтылығын салыстырмалы түрде биомеханикалық зерттеуі. Соңғы элементтер әдісімен компьютерлік модельдеу

Мадиева М., Культуманова Н., Альмисаев К., Муканова А., Раисов Д., Берсимбекова Г., Канапиянова Г.
Взаимосвязь между индексом массы тела и минеральной плотностью кости у населения среднего и пожилого возраста 88-93

Мадиева М., Культуманова Н., Альмисаев К., Муканова А., Раисов Д., Берсимбекова Г., Канапиянова Г.
Орта жастағы және егде жастағы адамдардағы дене салмағы индексімен сүйектің минералды тығыздығы арасындағы байланыс

Ерходжаева Н.Х., Жаркинбекова Н.А., Ажаев С.А., Рустемова С.А., Сайфуллаева Л.К., Рашидов Э.Б., Сандыбаева А.Г., Кайыржанов Р.Б.
Молекулярно-генетические причины эпилептических энцефалопатий, нейродегенеративных заболеваний и комплексных неврологических фенотипов у детей в Туркестанском регионе 94-105

Ерходжаева Н.Х., Жаркинбекова Н.А., Ажаев С.А., Рустемова С.А., Сайфуллаева Л.К., Рашидов Э.Б., Сандыбаева А.Г., Кайыржанов Р.Б.
Түркістан аймағындағы балаларда эпилептикалық энцефалопатиялардың, нейродегенеративті аурулардың және комплексті неврологиялық фенотиптердің молекулярлық-генетикалық себептерін зерттеу

Ногаева М.Г., Кушимбаева К.Ш., Хабижанова В.Б., Тажиева А.Е., Горемыкина М.В., Исаева С.М., Дильманова Д.С.
Коморбидность при остеоартрите 106-114

Ногаева М.Г., Кушимбаева К.Ш., Хабижанова В.Б., Тажиева А.Е., Горемыкина М.В., Исаева С.М., Дильманова Д.С.
Остеоартрит кезіндегі коморбидті аурулар

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

ӘДЕБИЕТТІК ШОЛУ

Madiyeva M., Kaskabayeva A., Kultumanova N., Bersimbekova G., Kanapiyanova G., Sarmanova Zh., Sabyrkyzy M.
The Role of BsmI and ApaI Polymorphisms of the Vitamin D Receptor Gene in the Development of Low Bone Mineral Density in Adults. Literature Review 115-121

Мадиева М., Каскабаева А., Культуманова Н., Берсимбекова Г., Канапиянова Г., Сарманова Ж., Сабыркызы М.
D дәрумен рецепторы BsmI, ApaI полиморфизмдерінің ересек адамдардағы сүйек тінінің минеральды тығыздығының төмендеуіне әсері. Әдебиеттік шолу

Bekbosynova M.S., Jetybaeva S.K., Aipov B.R., Nurlan K.R., Sailybaeva A.I., Taukelova A.T., Laiskanov I.A., Aldanysh Zh.Zh., Kushugulova A.R.
Study of the Gut Microbiota Composition Role in the Context of Chronic Heart Failure Development: Review of Current Data 122-131

Бекбосынова М.С., Джетыбаева С.К., Аипов Б.Р., Нурлан К.Р., Сайлыбаева А.И., Тауекелова А.Т., Лаисканов И.А., Алданыш Ж.Ж., Кушугулова А.Р.
Созылмалы жүрек жетіспеушілігінің дамуындағы ішек микробиотасы динамикасының мәні: заманауи зерттеулер шолуы

Әнапия Б.Б., Ерекеш А.А., Манатова А.М., Жумабаев М.Б., Саменова Д.Е., Джангалиев Д.Т., Бейбіт Ә.Б., Куаныш Ж.М.
Сравнительная характеристика методов реконструкции молочной железы. Обзор литературы 132-141

Әнапия Б.Б., Ерекеш А.А., Манатова А.М., Жумабаев М.Б., Саменова Д.Е., Джангалиев Д.Т., Бейбіт Ә.Б., Куаныш Ж.М.
Сүт бездерін қалпына келтіру әдістерінің салыстырмалы сипаттамасы. Әдебиеттерге шолу

Abdugafarov S.A., Assykbaev M.N., Daniyarova G.D., Altynova Sh.Kh., Shaisultanova S.T., Rakhimzhanova S.S., Pya Yu.V., Manatova A.M.
Diagnosis and treatment of kidney transplant rejection: a literature review 142-151

Абдугафаров С.А., Ассыкбаев М.Н., Даниярова Г.Д., Алтынова Ш.Х., Шайсултанова С.Т., Рахимжанова С.С., Пя Ю.В., Манатова А.М.
Диагностика и лечение отторжения трансплантата почки: обзор литературы

Кузнецова Т.В., Сабирова А.А., Сальжанова Д.Б., Дуйсенбаева Б., Манатова А.М., Оразалина А.С., Ван О.Т., Сыздыкбаев М.К.
Значимость визуального скрининга рака легких 152-163

Кузнецова Т.В., Сабирова А.А., Сальжанова Д.Б., Дуйсенбаева Б., Манатова А.М., Оразалина А.С., Ван О.Т., Сыздыкбаев М.К.
Сүт бездерін қалпына келтіру әдістерінің салыстырмалы сипаттамасы. Әдебиеттерге шолу

Абильбаева А.А., Тарабаева А.С.
Роль биомедицинской информатики в изучении бронхолегочной дисплазии 164-172

Абильбаева А.А., Тарабаева А.С.
Бронхөкпелік дисплазияны зерттеудегі биомедициналық информатиканың рөлі

Аймолдина А.А., Батпенова Г.Р., Алгазина Т.О., Киян В.С., Перцух Ю.С., Амантаев Д.М.
Современное состояние устойчивости дерматофитов к антимикотическим препаратам 173-183

Аймолдина А.А., Батпенова Г.Р., Алгазина Т.О., Киян В.С., Перцух Ю.С., Амантаев Д.М.
Дерматофиттердің антимикотикалық препараттарға төзімділігінің қазіргі жағдайы

Айдарбекова Д.Н., Нускабаева Г.О., Садыкова К.Ж., Нұрдинов Н.С., Анартаева М.У., Сарсенбаева Г.Ж., Кемельбеков К.С., Сейдахметова А.А.
Метаболизмдік синдромы бар адамдарда NPY және FTO гендер полиморфизмдерін зерттеу: әдеби шолу
184-195 **Айдарбекова Д.Н., Нускабаева Г.О., Садыкова К.Ж., Нұрдинов Н.С., Анартаева М.У., Сарсенбаева Г.Ж., Кемельбеков К.С., Сейдахметова А.А.**
Исследование полиморфизма генов NPY и FTO у лиц с метаболическим синдромом: обзор литературы

Қуандық Ұ.Е., Омарова А.О.
Жалпы орта білім беру мекемелері жағдайында оқушылардың гигиеналық мәдениеті. Әдебиетке шолу
196-210 **Қуандық Ұ.Е., Омарова А.О.**
Гигиеническая культура учащихся в условиях средних общеобразовательных учреждений. Обзор литературы

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙ

Akhmetova A.K., Dyusseneva D.K., Kussainova A.A., Seidullaeva A.Zh., Kozhakhmetova D.K., Botabayeva A.S., Shamshudinov T.M., Zhokebaeva M.S., Petrova Yu.V., Kassym L.T.
Ustekinumab: a genetically engineered biologic for Psoriasis treatment – a case report
211-218 **Ахметова А.К., Дюсенева Д.К., Кусаинова А.А., Сейдуллаева А.Ж., Кожахметова Д.К., Ботабаева А.С., Шамшудинов Т.М., Жокебаева М.С., Петрова Ю.В., Касым Л.Т.**
Устекинумаб: псориазды емдеуге арналған гендік - инженерлік биологиялық препарат-клиникалық жағдай

Messova A.M., Sanbaev M., Temirkhanova R.B., Yurkovskaya O.A., Popovich Yu.G., Tanysheva G.A.
Use of a new device for drainage of the pleural cavity in children
219-224 **Месова А.М., Санбаев М., Темирханова Р.Б., Юрковская О.А., Попович Ю.Г., Танышева Г.А.**
Балаларда өкпе қуысын дренаждау үшін жаңа құрылғыны қолдану

Орынбасарова К.К., Таджибаева К.Б., Ускенбаева У.А.
Эозинофильное поражение желудочно-кишечного тракта у детей. Клинический случай
225-229 **Orynbassarova K.K., Tajibayeva K.B., Uskenbayeva U.A.**
Eosinophilic gastrointestinal diseases in children. Clinical case

Nurgaliyeva B., Akzhalova Yu., Khaidarov S., Moldakaryzova A.
A Case of Autoimmune Complications Following COVID-19 Vaccination with SinoVac-CoronaVac (China)
230-233 **Нургалиева Б., Акжалова Ю., Хайдаров С., Молдакарызова А.**
Sinovac-Coronavac (Қытай) препаратымен COVID-19 вакцинациясынан кейінгі аутоиммунды асқынулар жағдайы

Maukayeva S.B., Nuralinova G.I., Issabekova Zh.B., Apbasova S.A., Shabdarbayeva D.M., Tanysheva G.A., Goremykina M.V., Kudaibergenova N.K., Berikuly D., Argynbekova D.Zh., Mautkhanova A.K.
Community-acquired pneumonia in pregnant. Clinical case
234-241 **Маукаева С.Б., Нуралинова Г.И., Исабекова Ж.Б., Апбасова С.А., Шабдарбаева Д.М., Танышева Г.А., Горемыкина М.В., Кудайбергенова Н.К., Беріқұлы Д., Аргынбекова Д.Ж., Маутханова А.К.**
Жүкті әйелдердегі ауруханадан тыс пневмония. Клиникалық жағдай

Журнал «Наука и Здравоохранение» - рецензируемый междисциплинарный научно-практический журнал, который публикует результаты оригинальных исследований, литературные обзоры, клинические случаи, краткие сообщения и отчеты о конференциях по широкому кругу вопросов, связанных с клинической медициной и общественным здоровьем. Основной читательской аудиторией журнала является биомедицинское научное сообщество, практикующие врачи, докторанты и магистранты в области медицины и общественного здоровья.

Редакция журнала надеется, что строгое соблюдение этих требований авторами рукописей поможет существенно повысить качество журнала и его цитируемость отечественными и зарубежными исследователями.

Рукописи, не соответствующие данным требованиям, редакцией журнала рассматриваться не будут.

Все статьи, поступившие в редакцию, подвергаются тщательному рецензированию. Журнал практикует двойное слепое рецензирование, при котором рецензенту неизвестно имя автора, а авторам неизвестно имя рецензента. Рукопись, содержащая статистические данные, направляется помимо рецензента по специальности также и рецензенту по статистике. Если у рецензентов возникают вопросы, статья возвращается авторам на доработку. Редакция имеет право запросить исходную базу данных, на основании которой производились расчеты в случаях, когда возникают вопросы о качестве статистической обработки. Редакция также оставляет за собой право внесения редакторских изменений в текст, не искажающих смысла статьи.

Импакт-фактор по РИНЦ (Российская Федерация) – 0,311
Импакт-фактор по КАЗ БЦ (Республика Казахстан) – 0,089

С ЕДИНЫМИ ТРЕБОВАНИЯМИ К РУКОПИСЯМ, ПРЕДСТАВЛЯЕМЫМ В ЖУРНАЛ «НАУКА И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ» можно ознакомиться на сайте http://newjournal.ssmu.kz

Отклоненные статьи не возвращаются.

Информацию о стоимости публикации статей можно узнать в редакции журнала и на официальном сайте.

Адрес редакции:
Республика Казахстан, 071400, г. Семей, ул. Абая, 103. НАО «Медицинский университет Семей», редакция журнала «Наука и Здравоохранение», каб. 212.
Телефон редакции:
+7(7222) 56-42-09 (вн. №1054), факс: +7(7222) 56-97-55;
E-mail:
selnura@mail.ru, elnura.sapargaliyeva@nao-mus.kz

НАО «Медицинский университет Семей»

Министерство здравоохранения Республики Казахстан

Редакционно-издательский отдел.

071400, г. Семей, ул. Абая Кунанбаева, 103.

Подписано в печать 30.12.2024 г.

Формат 60х90/8. Печать цифровая.

Усл. п. л. 30,6. Заказ 185.

Тираж 500 экз.