

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

**Science & Healthcare**  
PEER-REVIEWED MEDICAL JOURNAL

**Ғылым және  
Денсаулық Сақтау  
Наука и  
Здравоохранение**



**2, 2023**

**Volume 25**

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

Журнал зарегистрирован в  
Министерстве информации и  
коммуникаций Республики Казахстан  
Комитете государственного контроля  
в области связи, информатизации и  
средств массовой информации  
№ 17773-Ж.

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

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

Подписной индекс 74611  
в каталоге «Казпочта»

Цена свободная

Сайт <http://newjournal.ssmu.kz>

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

Адрес редакции:

071400, г. Семей

ул. Абая Кунанбаева, 103

контактный телефон:

(7222) 56-42-09 (вн. № 1054)

факс: (7222) 56-97-55

Выпускающий редактор:

Э.Ф. Сапаргалиева

Переводчики:

С.А. Жаукенова, Н.А. Шумский

Перепечатка текстов без разрешения  
журнала запрещена.

При цитировании материалов  
ссылка на журнал обязательна.

Отпечатано в типографии

Медицинского университета Семей

Подписано в печать: 30.04.2023г.

Формат 60x90/8.

Печать цифровая. Усл.п.л 37,5

Тираж 500 экз., зак. 175

ISSN 2410 - 4280

# НАУКА И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

**2 (Том 25), 2023**

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

**Главный редактор:**

**А.А. Дюсупов**

доктор медицинских наук, профессор

**Зам. главного редактора:**

**Н.Б. Омаров**

доктор PhD, Заместитель Председателя Правления  
по науке и стратегическому развитию.

**Редакционный совет:**

Абдрахманов А.С. (Нур-Султан, Казахстан)

Акильжанова А.Р. (Нур-Султан, Казахстан)

Акшулаков С.К. (Нур-Султан, Казахстан)

Баймаханов Б.Б. (Алматы, Казахстан)

Брузати Лука Джиованни Карло (Удин, Италия)

Виджай Кумар Чатту (Торонто, Канада)

Гржибовский А.М. (Архангельск, Российская Федерация)

Гюрель Фазыл Сердар (Анкара, Турция)

Даутов Т.Б. (Нур-Султан, Казахстан)

Джерзи Крупински Белецки (Барселона, Испания)

Жумадилов Ж.Ш. (Нур-Султан, Казахстан)

Кавальчи Чемиль (Анкара, Турция)

Карпенко А.А. (Новосибирск, Российская Федерация)

Ковальчук В.В. (Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Лесовой В.Н. (Харьков, Украина)

Лукьянов С.А. (Москва, Российская Федерация)

Мутиг К. (Шарите, Германия)

Носо Й. (Шимане, Япония)

Раманкулов Е.М. (Нур-Султан, Казахстан)

Степаненко В.Ф. (Обнинск, Российская Федерация)

Тапбергенов С.О. (Семей, Казахстан)

Тринчеро Элизабетта Флора Ольга (Милан, Италия)

Хоссейни Хенгаме (Скрантон, Соединенные Штаты Америки)

Хоши М. (Хиросима, Япония)

Шейнин А. (Тель-Авив, Израиль)

The Ministry of Healthcare  
of the Republic of Kazakhstan

Publisher: NCJSC  
«Semey Medical University»  
Established in 1999

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

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

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

Subscription index in catalogue of "Kazpost" 74611

Open price.

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

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

Address of editor office and publisher:

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

Publishing editor:

E.F. Sapargaliyeva

Translators:

S.A. Zhaukenova,  
N.A. Shumskiy

Reprint of text without journal permission is forbidden.

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

Printed by printing office of Semey medical university

Signed in press on 30 April 2023

Format 60x90/8, 37,5 Digital printing.

Circulation 500 copies, ord. 175

ISSN 2410 - 4280

# SCIENCE & HEALTHCARE

PEER-REVIEWED MEDICAL JOURNAL

2023, (Volume 25) 2

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

Chief editor:

**A.A. Dyussupov**

Doctor of medical science, Professor

Deputy Editor in Chief:

**N.B. Omarov**

PhD, Deputy Chairman of the Board  
for Science and Strategic Development

Editorial board:

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

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

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

Baimakhanov B.B. (Almaty, Kazakhstan)

Brusati Luca G. (Udine, Italy)

Vijai Kumar Chattu (Toronto, Canada)

Grijbovski A.M. (Arkhangelsk, Russian Federation)

Gurel Fazil Serdar (Ankara, Turkey)

Jerzy Krupinski Bielecki (Barselona, Spain)

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

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

Karpenko A.A. (Novosibirsk, Russian Federation)

Kavalci Cemil (Ankara, Turkey)

Kovalchuk V.V. (St. Petersburg, Russian Federation)

Lesovoy V.N. (Kharkiv, Ukraine)

Luk'yanov S.A. (Moscow, Russian Federation)

Mutig K. (Sharite, Germany)

Noso Y. (Shimane, Japan)

Ramankulov Ye.M. (Nur-Sultan, Kazakhstan)

Stepanenko V.F. (Obninsk, Russian Federation)

Tapbergenov S.O. (Semey, Kazakhstan)

Trincheri Elisabetta Flora Olga (Millan, Italy)

Hosseini Hengameh (Scranton, United States of America)

Hoshi M. (Hiroshima, Japan)

Sheinin Anton (Tel-Aviv, Israel)

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

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

Журнал ғылыми еңбектің негізгі нәтижелерін жариялау үшін Қазақстан Республикасы Білім және ғылым министрлігі Білім және ғылым саласында сапаны қамтамасыз ету комитеті ұсынатын ғылыми басылымдар Тізбесіне кіреді (Бұйрық №303 30.03.2021ж.)

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

Каталогтағы жазылу индексі  
«Казпочта» 74611

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

**Баспаның және баспагердің мекен-жайы:**

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

**Баспа редакторы:**

Э.Ф. Сапарғалиева

**Аудармашылар:**

С.А. Жаукенова, Н.А. Шумский

Журналдың рұқсатынсыз мәтіндерді қайта басуға тиым салынады.

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

Семей медицина университетінің баспаханасында басылған

Баспаға қол қойылды 30.04.2023.  
Формат 60x90/8. Баспа сандық.  
Шартты-баспа парағы 37,5  
Таралуы 500 дана. Зак.175

ISSN 2410 - 4280

# ҒЫЛЫМ ЖӘНЕ ДЕНСАУЛЫҚ САҚТАУ РЕЦЕНЗИЯЛАНАТЫН МЕДИЦИНАЛЫҚ ҒЫЛЫМИ-ПРАКТИКАЛЫҚ ЖУРНАЛ

## 2(Том 25), 2023

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

**Бас редактор:**

**А.А. Дүсіпов**

медицина ғылымдарының докторы, профессор

**Бас редактордың орынбасары:**

**Н.Б. Омаров,**

PhD, Басқарма Төрағасының ғылым және стратегиялық даму жөніндегі орынбасары

**Редакциялық кеңес:**

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

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

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

Баймаханов Б.Б. (Алматы, Қазақстан)

Брузати Лука Джиованни Карло (Удин, Италия)

Виджай Кумар Чатту (Торонто, Канада)

Гржибовский А.М. (Архангельск, Российская Федерация)

Гюрель Фазыл Сердар (Анкара, Түркия)

Джерзи Крупински Белецки (Барселона, Испания)

Даутов Т.Б. (Нұр-Сұлтан, Қазақстан)

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

Кавальчи Чемиль (Анкара, Түркия)

Карпенко А.А. (Новосибирск, Ресей Федерациясы)

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

Лесовой В.Н. (Харьков, Украина)

Лукьянов С.А. (Москва, Ресей Федерациясы)

Мутиг К. (Шарите, Германия)

Носо Й. (Шимане, Жапония)

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

Степаненко В.Ф. (Обнинск, Ресей Федерациясы)

Тапбергенов С.О. (Семей, Қазақстан)

Тринчеро Элизабетта Флора Ольга (Милан, Италия)

Хоссейни Хенгаме (Скрантон, Америка Құрама Штаттары)

Хоши М. (Хиросима, Жапония)

Шейнин А. (Тель-Авив, Израиль)

## Содержание

## COVID-19 - АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

**Бекбосынова М.С., Таукелова А.Т., Сайлыбаева А.И., Раймкулова А.Т., Дальбекова М.К.**

Remdesivir при COVID – 19 и опыт применения в Национальном Научном Кардиохирургическом Центре: ретроспективное исследование «Случай-контроль»

**Калимолдина Г.К., Муздубаева Ж.Е., Жумадилова З.К., Каскабаева А.Ш., Ховаева Я.Б., Муздубаев Д.К.**

Состояние системы гемостаза и профилактика тромбоземболических осложнений у больных язвенным колитом, перенесших инфекцию SARS-CoV-2 в ходе пандемии 2020-2021 гг.

**Aryntayeva N.E., Griffin I., Koru-Sengul T., Aimbetova G.E., Baisugurova V.U., Bagiyarova F.A., Zhumagaliuly A.**

Mental crisis of healthcare workers during COVID-19 pandemic: a literature review

**Skakova A.S., Kosherbayeva L.K., Zharimbetova A.Zh., Akhmetzhan A.D., Yarovaya L.N., Yurkovskaya O.A., Smail Ye.M., Dosbayeva A.M., Zhumanbayeva Zh.M.**

Rehabilitation of patients who have undergone COVID-19

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

**Ildes S., Kavalci C., Celik K., Tekten B.O., Kavalci G.**

Cost Analysis of Stroke Cases Admitted to Our Emergency Department in Türkiye

**Кайратова Г.К., Смаилова Д.С., Хисметова З.А., Серикова-Есенгельдина Д.С., Сарсенбаева Г.Ж., Ахметова К.М.**

Эффективность реабилитации больных трудоспособного возраста после инсульта. Протокол исследования

**Абдраимова С.О., Жаркинбекова Н.А.**

Факторы риска развития болезни Паркинсона в Южном регионе Казахстана

**Уаққазы Ғ.Б., Шашкин Ч.С., Ахмадеева Г.Н., Муратбайқызы А., Мырзаев Ж.Т., Козыкенов А.А., Салтабаева У.Ш., Құтыбаева Б.С.**

Использование комплекса упражнений адаптированного бокса при нейрореабилитации пациентов с болезнью Паркинсона, перенесших глубокую стимуляцию мозга

**Seitkali A.S., Kosherbayeva L.K., Medeuolova A., Akhmetzhan A.D., Imamatinova A.M.**

Tinnitus perspectives among physicians of Kazakhstan

**Madiyeva M.I., Aripov M.A., Goncharov A.Y., Zholdasbekova R.Y., Karimova Z.Z., Mansurova J.A.**

Long-term outcomes of myocardial revascularization in diabetic patients with multivessel coronary artery disease

**Nurtazina A., Toishimanov M., Voitsekhovskiy I., Dautov D.**

High Performance Liquid Chromatography Analysis of Plasma Levels of Vitamins Group «B» in Metabolic Syndrome

**Nurtazina A., Voitsekhovskiy I., Toishimanov M., Dautov D.**

The changes of free amino acids in blood plasma changes in metabolic syndrome

**Арингазина Р.А., Нургалиева Ж.Ж., Жолдасова Н.Ж., Донаева А.Е., Кайбагарова И.Б.**

Метаболические нарушения и эндокринная патология беременных

**Sharipova M.G., Tanysheva G.A., Kystaubayeva A.S., Shakhanova A.T., Khamidullina Z.G., Ryspayeva Zh.A., Sharipova Kh.K.**

Effect of maternal parity and age on uterine fundal height during pregnancy and their application in personalised standards

## Table Of Contents

## COVID-19 - TOPICAL SUBJECT

**7-15 Bekbossynova M.S., Tauykelova A.T., Sailybayeva A.I., Raimkulova A.T., Dalbekova M.K.**

Remdesivir in COVID-19 and experience at the National Research Cardiac Surgery Center: «A Case-control» retrospective study

**16-22 Kalimoldina G.K., Muzdubayeva Zh.E., Zhumadilova Z.K., Kaskabaeva A.Sh., Khovaeva Ya.B., Muzdubayev D.K.**

The state of the hemostasis system and prevention of thromboembolic complications in patients with ulcerative colitis who suffered SARS-CoV-2 infection during the 2020-2021 pandemic

**23-29 Арынтаева Н.Е., Гриффин И., Кору-Сенгул Т., Аимбетова Г.Е., Байсугурова В.Ю., Багиярова Ф.А., Жумагалиулы А.**

Ментальное здоровье медицинских работников во время пандемии COVID-19: обзор литературы

**30-34 Скакова А.С., Кошербаева Л.К., Жаримбетова А.Ж., Ахметжан А.Д., Яровая Л.Н., Юрковская О.А., Смаил Е.М., Досбаева А.М., Жуманбаева Ж.М.**

Реабилитация пациентов, перенесших COVID-19

## ORIGINAL ARTICLES

**35-40 Ильдес С., Кавальчи Ч., Челик К., Тектен Б.О., Кавальчи Г.**

Анализ затрат на лечение пациентов с инсультом, поступивших в наше отделение неотложной помощи в Турции

**41-48 Kairatova G.K., Smailova D.S., Khismetova Z.A., Serikova-Yessengeldina D.S., Sarsenbayeva G.Zh., Akhmetova K.M.**

The effectiveness of rehabilitation of patients of working age after stroke. Research protocol

**49-55 Abdraimova S.O., Zharkinbekova N.A.**

Parkinson's disease risk factors in the Southern region of Kazakhstan

**56-64 Uakkazy G.B., Shashkin Ch.S., Akhmadeeva G.N., Muratbaykyzy A., Myrzaev Zh.T., Kozykenov A.A., Saltabaeva U.Sh., Kutybaeva B.S.**

The use of a set of adapted boxing exercises for neurorehabilitation of patients with Parkinson's disease who have undergone deep brain stimulation

**65-69 Сейтқали А.С., Кошербаева Л.К., Медеулова А.Р., Ахметжан А.Д., Имаматдинова А.М.**

Перспективы лечения шума в ушах среди врачей Казахстана

**70-78 Мадиева М.И., Арипов М.А., Гончаров А.Ю., Жолдасбекова Р.Е., Каримова З.З., Мансурова Д.А.**

Отдаленные исходы реваскуляризации миокарда у больных сахарным диабетом с многососудистым поражением коронарного русла

**79-83 Нуртазина А., Тойшиманов М., Войцеховский И., Даутов Д.**

Высокоэффективный жидкостный хроматографический анализ в определении уровня витаминов группы «В» в плазме крови при метаболическом синдроме

**84-89 Нуртазина А., Войцеховский И., Тойшиманов М., Даутов Д.**

Изменение уровня свободных аминокислот плазмы крови при метаболическом синдроме

**90-96 Aringazina R., Nurgaliyeva Zh., Zholdassova N., Donayeva A., Kaibagarova I.**

Metabolic disorders and endocrine pathology in pregnancy

**97-104 Шарипова М.Г., Танышева Г.А., Кыстаубаева А.С., Шаханова А.Т., Хамидуллина З.Г., Рыспаева Ж.А., Шарипова Х.К.**

Влияние паритета и возраста матери на рост высоты стояния дна матки во время беременности и применение их в персонализированных стандартах

- Kairambayev Ye.M., Bulegenov T.A., Akimzhanov K.D., Kuderbayev M.T., Neimark A.I., Smail Ye.M., Yurkovskaya O.A., Zhumanbayeva Zh.M., Glushkova N.E.**  
Evaluation of the efficacy 5-fluorouracil on erectile function in patients under surgical treatment of benign prostate hyperplasia
- Ашжанов Р.Б., Мамыров Д.О., Носо Й., Сыздыкбаев М.К., Таштемирова О.Г., Козыкенова Ж.У., Уразалина Н.М., Терехов Д.В., Дюсембаев А.К., Ашжанова А.Б., Мукатов Р.Н., Мендешев Н.М., Гавриков И.К., Багенов А.К., Шейнин А.**  
Мультиимодальная методика блокады поперечного пространства живота в сочетании с нестероидными противовоспалительными препаратами под ультразвуковым контролем
- Атабаева А.К., Хисметова З.А., Маукаева С.Б., Алиева Ш.У., Анартаева М.У., Ахметова К.М., Борщук Е.Л.**  
Анализ распространенности глобального бремени лейкемии среди стран Центральной Азии с 2014 по 2019 годы
- Dunenova G.A., Kalmataeva Zh.A., Kaidarova D.R., Shatkovskaya O.V., Zhylkaidarova A.Zh., Marchenko E.A., Dyussupova A.A., Faizova R.I., Glushkova N.E.**  
Breast cancer epidemiology in Kazakhstan for the period 2012-2021
- Аймухамбетов Е.Н., Хисметова З.А., Хамидуллина З.Г., Берікұлы Д.Б., Исакова Н.С., Серикова-Есенгельдина Д.С.**  
Шығыс Қазақстан облысы тұрғындарының сүт безі қатерлі ісігі туралы ақпараттануы
- Messova A.M., Pivina L.M., Ygieva D.G., Dyusupov A.A., Batenova G.B., Zhumadilov A.Sh., Akimzhanov K.D., Yurkovskaya O.A., Adilgozhina S.M., Bayanbaev A.S., Akhmetova A.E.**  
Analysis of the staffing and structure of the ambulance service in the Republic of Kazakhstan
- Төлегенова Ж.Ж., Токанова Ш.Е., Байбусинова А.Ж., Жуманбаева Ж.М., Хайдарова Н.Б., Досбаева А.М., Исакова А.М., Калиханова К.Е.**  
Изучение и оценка информированности медицинского персонала по вопросам инфекционного контроля и инфекционной безопасности при оказании стоматологической помощи
- Issanguzhina Zh., Mamyrbayeva M., Kim S., Zhumagaliyeva G., Shilmanova A., Ismambetova G., Puxovikova N., Kuldeyeva G., Zhalgasbayeva Zh.**  
Herpes viral infection in children in the etiology of hemorrhagic vasculitis
- ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**
- Zhalbinova M.R., Rakhimova S.E., Akilzhanov K.R., Andosova S.A., Bekbosynova M.S., Akilzhanova A.R.**  
Thrombosis and bleeding complications after implantation of mechanical circulatory support devices: the reasons and mechanisms of development, genome-guided correction. Review
- Bastarbekova L.A., Rakhimzhanova R.I., Dautov T.B., Vimakhan A.Zh., Kaliyev B.B., Moldakhanova Zh.A.**  
Total anomalous venous connection
- Дюсупова А.А., Глушкова Н.Е., Беляева Т.М., Юрковская О.А., Фаизова Р.И., Святова Г.С., Березина Г.М., Омаркулов Б.К., Джармухаметова А.С., Ахметова В.Т., Досбаева А.М.**  
К вопросу о патогенетических и молекулярно-генетических механизмах развития сахарного диабета 2 типа и его осложнений на ранних этапах нарушения углеводного обмена. Обзор литературы
- Досан А., Джумабеков А., Доскалиев А., Нурмаганов С.**  
Верхняя блефаропластика: возможные эстетические осложнения. Обзор литературы
- 105-110 Кайрамбаев Е.М., Булегенов Т.А., Акимжанов К.Д., Кудербаев М.Т., Неймарк А.И., Смаил Е.М., Юрковская О.А., Жуманбаева Ж.М., Глушкова Н.Е.**  
Оценка эффективности профилактического применения 5-фторурацила при эректильной дисфункции у пациентов, оперированных по поводу доброкачественной гиперплазии предстательной железы
- 111-119 Ashzhanov R.B., Mamyrov D.O., Noso Y., Syzdykbaev M.K., Tashtemirova O.G., Kozykenova Zh.U., Urazalina N.M., Terekhov D.V., Dyusembaev A.K., Ashzhanova A.B., Mukatov R.N., Mendeshv N.M., Gavrikov I.K., Bagenov A.K., Sheinin A.**  
A multimodal method of transversus abdominis blockage in combination with non-steroid anti-inflammatory drugs under ultrasound control
- 120-127 Atabayeva A.K., Khismetova Z.A., Makaeva S.B., Aliyeva Sh.U., Anartaeva M.U., Akhmetova K.M., Borshchuk Ye.L.**  
Analysis of the prevalence of the global burden of leukemia among Central Asian countries from 2014 to 2019 years
- 128-137 Дуненова Г.А., Калматаева Ж.А., Кайдарова Д.Р., Шатковская О.В., Жылкайдарова А.Ж., Марченко Е.А., Дюсупова А.А., Фаизова Р.И., Глушкова Н.Е.**  
Эпидемиология рака молочной железы в Казахстане за период 2012-2021 гг.
- 138-142 Аймухамбетов Е.Н., Хисметова З.А., Хамидуллина З.Г., Берікұлы Д.Б., Исакова Н.С., Серикова-Есенгельдина Д.С.**  
Информированность населения Восточно-Казахстанской области о раке молочной железы
- 143-149 Месова А.М., Пивина Л.М., Ыгиева Д.Г., Дюсупов А.А., Батенова Г.Б., Жумадилов А.Ш., Акимжанов К.Д., Юрковская О.А., Адильгожина С.М., Баянбаев А.С., Ахметова А.Е.**  
Анализ штатов и структуры службы скорой медицинской помощи в Республике Казахстан
- 150-159 Tolegenova Zh.Zh., Tokanova Sh.E., Vaibussinova A.Zh., Zhumanbayeva Zh.M., Khaidarova N.B., Dosbayeva A.M., Iskakova A.M., Kalikhanova K.E.**  
Study and assessment of informed medical personnel on questions of infection control and infection safety in dental care
- 160-165 Исангужина Ж., Мамырбаева М., Ким С., Жумагалиева Г., Шильманова А., Исмамбетова Г., Пуховикова Н., Кулдеева Г., Жалгасбаева Ж.**  
Герпесвирусная инфекция у детей в этиологии геморрагического васкулита
- REVIEWS**
- 166-174 Жалбинова М.Р., Рахимова С.Е., Акильжанов К.Р., Андосова С.А., Бекбосынова М.С., Акильжанова А.Р.**  
Осложнения тромбообразования и кровотечения после имплантации устройств механической поддержки кровообращения: причины и механизмы развития, геном – ассоциированная коррекция. Обзор литературы
- 175-182 Бастарбекова Л.А., Рахимжанова Р.И., Даутов Т.Б., Бимахан А.Ж., Калиев Б.Б., Молдаханова Ж.А.**  
Тотальный anomальный дренаж легочных вен
- 183-196 Dyussupova A.A., Glushkova N.E., Belyaeva T.M., Yurkovskaya O.A., Faizova R.I., Svyatova G.S., Berezina G.M., Omarkulov B.K., Dzhamukhametova A.S., Akhmetova V.T., Dosbayeva A.M.**  
On the issue of pathogenetic and molecular-genetic mechanisms of the type 2 diabetes mellitus development and its complications in the early stages of carbohydrate metabolism disorders. Review
- 197-205 Dossan A., Dzhumabekov A., Doskalyiev A., Nurmaghanov S.**  
Upper blepharoplasty: possible aesthetical complications. Literature review

Аймагамбетов М.Ж., Оразгалиева М.Т., Омаров Н.Б., Сыздыкбаев М.К., Абдрахманов С.Т., Ауенов М.Э., Оразалина А.С., Масалов А.М., Муратханова Ж.М., Акбаева М.М.

Основные моменты лечения пациентов с механической желтухой

Каукенбаева Г.Т., Ахпаров Н.Н., Боранбаева Р.З., Аипов Р.Р., Тәсібекова Г.Т., Калабаева М.М., Алтынбаева Г.Б.

Современные представления развития и методов диагностики болезни Гиршпрунга. Обзор литературы

Карин Б.Т., Марат А.М., Чувакова Т.К., Нурмагамбетова Б.К., Хамидуллина З.Г., Джаксалыкова К.К., Аймагамбетова Г.Н., Елтаева А.А., Усманова У.У.

Определение патоморфологических критериев живорождения

Blushinova A.N., Shalgumbayeva G.M., Berikuly D., Khamidullina Z.G., Korganbayeva G.A., Ordabayeva I.N., Sailauova N.K., Bekezhan A.B.

Epidemiological aspects of pregnant losses.

Literature review

Kassym L.T., Kussainova A.A., Adilgozhina S.M., Kozhakhmetova D.K., Zhokebaeva M.S., Zhagiparova Zh.A., Derbisalina G.A., Akhtanova N.B.

Review of antimicrobial properties of honey chemical constituents - Part II

Муканова А.К.

Комплексный анализ причин и последствий ядерных катастроф Семипалатинского испытательного полигона и АЭС Фукусима-1

Абикулова А.К., Құмар А.Б., Куттыбаев А.Д., Ибраева К.Б., Құсайынов А.З., Алтынбекова Г.И.

Мировой опыт изучения приверженности здоровому образу жизни медицинских работников

## МЕДИЦИНСКОЕ ОБРАЗОВАНИЕ

Abenova N.A., Zhamaliyeva L.M., Koshmaganbetova G.K., Dilmagambetova G.S., Yesengaliyeva I.E., Imanbayeva A.U.

Development Professionalism in medical education – the experience of the West Kazakhstan Medical University

Маукаева С.В., Нуржанова А.Е., Узбекова С.Е., Кузнецова М.В., Балтабек А.К.

Analysis of the conduct of an independent examination at the postgraduate level during pandemic

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Madiyeva M.R., Kuanysheva A.G., Kultumanova N.M., Khamidullina Z.G., Bersimbekova G.B., Rogozina S.V.

Osteoporotic lumbar spine fractures: diagnostic and treatment strategy. Case report

Orekhov A.Yu., Bakayeva L.M., Maralbayev A.R., Alibaeva G.A., Zhunuspekova A.Zh., Mansurova J.A.

Trauma Induced Myocardial Infarction: a clinical case

Жаркимбаева А.Д., Канариянов Ж.К., Аубакиров М.Т., Дюсембаев А.А., Тен Ю.В., Лозовой В.М., Мадиева М.Р.

Surgical correction of penile hypospadias in boys with incomplete urethral duplicatio

## ЮБИЛЕЙ

Уразалин Марат Маутканович – к 80-летию со дня рождения!

206-215 Aimagambetov M.J., Orazgalieva M.T., Omarov N.B., Syzdykbayev M.K., Abdrakhmanov S.T., Auenov M.A., Orazalina A.S., Masalov A.Ye., Muratkhanova Zh.M., Akbayeva M.M.

The main points of treatment of patients with mechanical jaundice

216-224 Kaukenbayeva G.T., Akhparov N.N., Boranbayeva R.Z., Aipov R.R., Tasibekova G.T., Kalabaeva M.M., Altynbayeva G.B.

Modern understanding of the development and methods of diagnosis in Hirschsprung's disease. Literature review

225-235 Karin B.T., Marat A.M., Chuvakova T.K., Nurmagambetova B.K., Khamidullina Z.G., Jaxalykova K.K., Aimagambetova G.N., Yeltaeva A.A., Usmanova U.U.

Definition of pathomorphological criteria for live birth

236-243 Блушинова А.Н., Шалгумбаева Г.М., Берікұлы Д., Хамидуллина З.Г., Корганбаева Г.А., Ордабаева И.Н., Сайлауова Н.Қ., Бекежан А.Б.

Эпидемиологические аспекты невынашивания беременности. Обзор литературы

244-251 Касым Л.Т., Кусаинова А.А., Адильгожина С.М., Кожаметова Д.К., Жокебаева М.С., Жагипарова Ж.А., Дербисалина Г.А., Ахтанова Н.Б.

Антимикробные свойства химических компонентов меда - Часть II. Обзор литературы

252-260 Mukanova A.K.

Comprehensive analysis of the causes and consequences of nuclear disasters at the Semipalatinsk test site and the Fukushima-1 nuclear power plant

261-269 Abikulova A., Kumar A., Kuttybaev A., Ibraeva K., Kusaiynov A., Altynbekova G.

The world experience of studying adherence to a healthy lifestyle of medical workers

## MEDICAL EDUCATION

270-277 Абеннова Н.А., Жамалиева Л.М., Кошмаганбетова Г.К., Дильмагамбетова Г.С., Есенгалиева И.Е., Иманбаева А.У.

Развитие профессионализма в медицинском образовании – опыт Западно-Казахстанского медицинского университета

278-282 Маукаева С.В., Нуржанова А.Е., Узбекова С.Е., Кузнецова М.А., Балтабек А.К.

Анализ проведения независимой экзаменации на постдипломном уровне в период пандемии

## CLINICAL CASE

283-287 Мадиева М.Р., Куанышева А.Г., Культуманова Н.М., Хамидуллина З.Г., Берсимбекова Г.Б., Рогозина С.В.

Остеопоротические переломы поясничного отдела позвоночника: стратегия диагностики и лечения.

Клинический случай

288-292 Орехов А.Ю., Бакаева Л.М., Маралбаев А.Р., Алибаева Г.А., Жунуспекова А.С., Мансурова Д.А.

Травматический инфаркт миокарда: клинический случай

293-296 Жаркимбаева А.Д., Канариянов Ж.К., Аубакиров М.Т., Дюсембаев А.А., Тен Ю.В., Лозовой В.М., Мадиева М.Р.

Хирургическая коррекция стволовой формы гипоспадии у мальчиков с неполным удвоением уретры

## ANNIVERSARY

297-298 Urazalin Marat Mautkanovich, to the 80th anniversary!

Получена: 11 Октября 2022 / Принята: 27 Февраля 2023 / Опубликовано online: 30 Апреля 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.2.001

УДК 615.281.8

## **РЕМДЕСИВИР ПРИ COVID – 19 И ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ В НАЦИОНАЛЬНОМ НАУЧНОМ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКОМ ЦЕНТРЕ: РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ «СЛУЧАЙ-КОНТРОЛЬ»**

**Махаббат С. Бекбосынова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-2834-617X>

**Айнур Т. Тауекелова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-4237-9835>

**Алия И. Сайлыбаева<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-1489-3837>

**Айгерим Т. Раймкулова<sup>1</sup>, Маржан К. Дальбекова<sup>1</sup>**,

<sup>1</sup> НАО «Национальный научный кардиохирургический центр», г. Астана, Республика Казахстан.

### **Резюме**

**Введение.** Борьба с COVID-19 стала основной проблемой для всего мира и необходимо как можно скорей разработать эффективные стратегии. В настоящее время клинические исследования продолжаются, но предметом особого клинического изучения стал препарат ремдесивир. Инициированные несколько клинических исследований, включая исследования *Beigel et al.* (ACCT 1) [4], *Goldman et al.* [13] и *Spinner et al.* [15], для оценки безопасности и эффективности ремдесивира у пациентов с COVID-19 показали, что данный противовирусный препарат имеет хороший потенциал для борьбы с COVID-19 в краткосрочной перспективе [16].

**Цель исследования:** оценить эффективность ремдесивира у госпитализированных взрослых пациентов с COVID-19 со среднетяжелым течением заболевания.

**Материалы и методы:** Ретроспективное исследование. Проведен ретроспективный анализ истории болезней 295 пациентов с COVID-19 со средней степенью тяжести с клинически и лабораторно-подтвержденным ПЦП результатом на SARS-CoV-2, наличием осложненной пневмонии, подтвержденной визуализацией грудной клетки. Основная группа – 164 пациента, которым включен ремдесивир в протокол лечения. Контрольная группа – 131 пациент, которые получили терапию, согласно стандартному протоколу лечения COVID-19. Статистический анализ был выполнен с использованием программного обеспечения STATA/MP. Нормально распределенные данные и категориальные переменные представлены как среднее значение стандартное отклонение (mean (SD)) и числа с процентами, соответственно. Межгрупповые различия в категориальных переменных оценивали с помощью хи-квадрат теста. Все тесты были двусторонними, и значение  $p < 0,05$  считалось статистически значимым.

**Результаты.** Главным конечным результатом в нашем исследовании было время до выздоровления/улучшения клинического состояния. Ремдесивир показал уменьшение средней длительности пребывания в стационаре.

Касательно дыхательных осложнений COVID-19, наше исследование показывает, что ремдесивир превосходит по эффективности стандартное лечение. Также одним из важных результатов нашего исследования была значительная разница в образовании фиброза легких у пациентов на терапии с ремдесивиром и в контрольной группе, с наиболее меньшим формированием фиброза у первой группы, на основании результатов КТ органов грудной клетки через 120-180 дней от начала заболевания.

**Выводы.** Эффективность ремдесивира у госпитализированных взрослых пациентов с COVID-19 со среднетяжелым течением заболевания оценивались по трем важным критериям исхода заболевания: продолжительности госпитализации, клиническим и лабораторным данным и потребности в искусственной вентиляции легких (ИВЛ). По данным трем критериям препарат показал хорошие результаты в лечении COVID-19.

**Ключевые слова:** Ремдесивир, COVID-19, госпитализация, препарат, терапия.

### **Abstract**

## **REMDESIVIR IN COVID-19 AND EXPERIENCE AT THE NATIONAL RESEARCH CARDIAC SURGERY CENTER: «A CASE-CONTROL» RETROSPECTIVE STUDY**

**Makhabbat S. Bekbossynova<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-2834-617X>

**Ainur T. Tauyekelova<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-4237-9835>

**Aliya I. Sailybayeva<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-1489-3837>

**Aigerim T. Raimkulova<sup>1</sup>, Marzhan K. Dalbekova<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> NJSC "National Scientific Cardiac Surgery Center", Astana, Republic of Kazakhstan.

**Introduction.** The fight against COVID-19 has become a major problem for the whole world and it is necessary to accelerate the development of the strategy as much as possible. Currently, studies are ongoing, but cases of special clinical study of the drug remdesivir have been identified. It was shown that this antiviral drug has a good potential to combat



COVID-19 in the short term [6], initiated by several studies by Beigel et al. (ACCT 1) [4], Goldman et al. [13] and Spinner et al. [15], to assess the safety and efficacy of remdesivir in patients with COVID-19 [16].

**Aim:** evaluation of the effectiveness of remdesivir in hospitalized patients with COVID-19 with a moderate course of the disease.

**Materials and methods:** This study is retrospective. The methodology includes a retrospective analysis of the medical history of 295 moderately severe COVID-19 patients with prospective laboratory-confirmed PCR testing for SARS-CoV-2, presence of complicated pneumonia, increased chest imaging. The main group - 164 patients with included remdesivir in the treatment protocol.

The control group consisted of 131 patients who received therapy in accordance with the standard protocol for the treatment of COVID-19. Statistical analysis was performed using STATA/MP software. Normally distributed data and categorical variables are presented as mean standard deviation (mean (SD) and numbers with percentages, respectively. Between-group differences in categorical variables were assessed using a chi-square test. All tests were two-tailed, and a p value < 0.05 was considered statistically significant.

**Results.** The most end point in our study was the time to achieve/improve clinical status. Remdesivir showed a reduction in mean length of stay in hospital. Our study shows that remdesivir is superior to standard treatment. Also, from the results of our study, a great importance was found in the formation of pulmonary fibrosis in patients treated with remdesivir and in the control group of results with the most frequent formation of fibrosis in the first group of CT scans that found the results of the chest organs after 120–180 days from diseases.

**Conclusions.** Efficacy of remdesivir in hospitalized adult COVID-19 patients with moderate disease. Outcomes were assessed on three important outcome measures: duration of hospitalization, disease and laboratory tests, and need for mechanical ventilation (ALV). Based on these three criteria, this drug has shown good results in getting COVID-19 by all standards.

**Key words:** Remdesivir, COVID-19, hospitalization, drug, therapy.

Түйіндеме

## КОВИД-19 ЖӘНЕ ТӘЖІРИБЕ ҮШІН РЕМДЕСИВИР ҰЛТТЫҚ ҒЫЛЫМИ КАРДИОХИРУРГИЯ ОРТАЛЫҒЫНДА: «CASE-CONTROL» РЕТРОСПЕКТИВТІ ЗЕРТТЕУ

**Махаббат С. Бекбосынова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-2834-617X>

**Айнур Т. Тауекелова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-4237-9835>

**Алия И. Сайлыбаева<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-1489-3837>

**Айгерим Т. Раймкулова<sup>1</sup>, Маржан К. Дальбекова<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> «Ұлттық ғылыми кардиохирургиялық орталық» КЕАҚ, Астана қ., Қазақстан Республикасы.

**Кіріспе.** COVID-19-мен күрес бүкіл әлем үшін басты мәселеге айналды және тиімді стратегияларды мүмкіндігінше тез әзірлеу қажеттігі туындауда. Қазіргі уақытта клиникалық зерттеулер жалғасуда, бірақ ремдесивир препараты арнайы клиникалық зерттеу тақырыбына жатқызылады. COVID-19 бар науқастар үшін ремдесивирдің қауіпсіздігі мен тиімділігін бағалауға арналған бірнеше клиникалық зерттеулер Beigel et al. (ACCT 1) [4], Goldman et al. [13] және Spinner et al. [15] жүргізілуде, нәтижесінде бұл вирусқа қарсы препарат қысқа мерзімде COVID-19-мен күресу үшін жақсы әлеуетке ие екенін көрсетті [16].

**Зерттеу мақсаты:** COVID-19 ауруының орташа ағымы бар ауруханаға жатқызылған ересек науқастар арасында ремдесивирдің тиімділігін бағалау.

**Материалдары мен әдістері:** Бұл зерттеу ретроспективті болып табылады. COVID-19 орташа ағымымен сырқаттанған, SARS-CoV-2 клиникалық және зертханалық расталған ПТР нәтижесі нақталған және кеуде қуысының визуализациясымен расталған күрделі пневмониясы бар 295 науқастың ауру тарихына ретроспективті талдау жүргізілді. Негізгі топ-емдеу хаттамасына ремдесивир қосылған 164 науқас.

Бақылау тобы - COVID-19 стандартты емдеу хаттамасына сәйкес терапия алған 131 науқас. Статистикалық талдау STATA/MP бағдарламалық жасақтамасының көмегімен жасалды. Қалыпты таратылған деректер мен категориялық айнымалылар орташа стандартты ауытқу (орташа (SD) және тиісінше пайыздық сандармен сандар) ретінде ұсынылады. Категориялық айнымалылардағы топтар арасындағы айырмашылық хи-квадрат тесті арқылы бағаланды. Барлық сынақтар екі жақты және р мәні болды. < 0,05 статистикалық маңызды деп саналды.

**Нәтижелері:** Біздің зерттеуіміздің басты нәтижесі клиникалық жағдайдың қалпына келуі/денсаулықтың жақсаруына дейінгі уақыт болды. Ремдесивир ауруханада болудың орташа ұзақтығының төмендегенін көрсетті.

Covid-19 тыныс алу асқынуларына қатысты біздің зерттеуіміз ремдесивирдің тиімділігі бойынша стандартты емдеуден асып түсетінін көрсетеді. Сондай-ақ, біздің зерттеуіміздің маңызды нәтижелерінің бірі аурудың басталуынан 120-180 күн өткен соң кеуде мүшелерінің КТ нәтижелеріне негізделген ремдесивирмен емделген пациенттерде өкпе фиброзының және бақылау тобында бірінші топтағы фиброздың ең аз қалыптасуымен айтарлықтай айырмашылық болды.

**Қорытынды:** Аурудың орташа ауырлығымен ауруханаға жатқызылған ересек COVID-19 пациенттеріндегі ремдесивирдің тиімділігі. Нәтижелер аурудың нәтижесінің үш маңызды критерийі бойынша бағаланды: ауруханаға жатқызу ұзақтығы, клиникалық және зертханалық мәліметтер және өкпені жасанды желдету (ӨЖЖ) қажеттілігі. Осы үш критерийге негізделген, бұл препарат барлық критерийлер бойынша COVID-19 емдеуде жақсы нәтиже көрсетті.

**Түйінді сөздер:** Ремдесивир, COVID-19, ауруханаға жатқызу, препарат, терапия.

#### Библиографическая ссылка:

Бекбосынова М.С., Тауекелова А.Т., Сайлыбаева А.И., Раймқұлова А.Т., Дальбекова М.К. Ремдесивир при COVID – 19 и опыт применения в Национальном Научном Кардиохирургическом Центре: ретроспективное исследование «Случай-контроль» // Наука и Здравоохранение. 2023. 2 (Т.25). С. 7-15. doi 10.34689/SH.2023.25.2.001

Bekbosynova M.S., Tauykelova A.T., Sailybayeva A.I., Raimkulova A.T., Dalbekova M.K. Remdesivir in COVID-19 and experience at the National Research Cardiac Surgery Center: «A Case-control» retrospective study // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 2, pp. 7-15. doi 10.34689/SH.2023.25.2.001

Бекбосынова М.С., Тауекелова А.Т., Сайлыбаева А.И., Раймқұлова А.Т., Дальбекова М.К. КОВИД-19 және тәжірибе үшін Ремдесивир Ұлттық Ғылыми Кардиохирургия Орталығында: «Case-control» ретроспективті зерттеу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2023. 2 (Т.25). Б. 7-15. doi 10.34689/SH.2023.25.2.001

#### Введение

Последние 2 года борьбы с COVID-19 стали серьезной нагрузкой для системы здравоохранения и экономическим бременем для всего мира. Для современного общества стало очень важным, как можно скорей разработать эффективные стратегии лечения в условиях пандемий.

В настоящее время клинические исследования продолжаются, но предметом особого клинического изучения стал препарат ремдесивир [1]. Ремдесивир представляет собой монофосфорамидатное пролекарство аналога аденозина, впервые разработанное против вируса Эбола в 2017 году [19]. Основной механизм противовирусной активности ремдесивира заключается во включении GS-443902 в цепи вирусной РНК с помощью RdRp, что приводит к обрыву цепи и ингибированию репликации вируса [1].

Иницированные несколько клинических исследований, включая исследования *Beigel et al.* (ACCT 1) [4], *Goldman et al.* [13] и *Spinner et al.* [28], для оценки безопасности и эффективности ремдесивира у пациентов с COVID-19 показали, что данный противовирусный препарат имеет хороший потенциал для борьбы с COVID-19 в краткосрочной перспективе [16]. В связи с чем, он получил одобрение EUA в мае 2020 года и полное одобрение FDA в октябре 2020 года [22,11].

На текущий момент клинические рекомендации Национального института здравоохранения США включили ремдесивир и дексаметазон в качестве терапии пациентов, госпитализированных с клинически или лабораторно подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 [23]. Несмотря на это, по данным некоторых исследований, ремдесивир не показал статистически значимого влияния на смертность у госпитализированных пациентов с COVID-19 [10]. Исследование, проведенное в 10 больницах Китая, не показало положительного клинического исхода при использовании ремдесивира для лечения пациентов с COVID-19 с поражением нижних дыхательных путей [29]. Также некоторые исследования не показали

разницу в длительности стационарных дней в группе пациентов на ремдесивире и в контрольной группе [3]. Однако, такие факторы как низкий размер выборки и дисбаланс в исходных характеристиках групп ремдесивира и плацебо могут быть источником ошибок в исследованиях и повлиять на конечный результат [29]. Так как мы видим клиническое, более быстрое улучшение у групп с ремдесивиром в этих исследованиях, требуются больше исследований для изучения данного вопроса в реальной клинической практике.

Учитывая дискуссионность вопроса о преимуществах ремдесивира в отношении продолжительности госпитализации и смертности, **целью исследования** является оценка эффективности ремдесивира у госпитализированных взрослых пациентов с COVID-19 со среднетяжелым течением заболевания.

#### Задачи:

- провести ретроспективный анализ истории болезни пациентов с COVID-19 со средней степенью тяжести;

- изучить продолжительность госпитализации, клинические и лабораторные данные и потребности в искусственной вентиляции легких (ИВЛ);

- разделить пациентов на группы, основную - в которой включен ремдесивир в протокол лечения и контрольную группу - со стандартным протоколом лечения;

- провести сравнительный анализ двух групп пациентов.

Данное ретроспективное исследование проводилось в Национальном научном кардиохирургическом центре, (г. Астана) который стал одним из инфекционных стационаров в стране, во время пандемии, и где ряд пациентов получали терапию с ремдесивиром.

#### Материалы и методы исследования

Был проведен ретроспективный анализ истории болезни 295 пациентов с COVID-19 со средней степенью тяжести с клинически и лабораторно-подтвержденным ПЦР результатом на SARS-CoV-2,

наличием осложненной пневмонии, подтвержденной визуализацией грудной клетки. Время проведения исследования: с декабря 2020 года по август 2021 года.

Все пациенты, были условно распределены следующим образом:

Основная группа – 164 пациента, которым включен ремдесивир в протокол лечения.

Контрольная группа – 131 пациент, которые получили терапию согласно стандартному протоколу лечения COVID-19.

Стандартный протокол лечения пациентов с COVID-19 включал: противовирусную, противовоспалительную, неинвазивную кислородную поддержку, антикоагулянты, гормональную противовоспалительную терапию (дексаметазон), антибиотики.

Результаты оценивались по трем важным критериям исхода заболевания: продолжительности госпитализации, клиническим и лабораторным данным и потребности в искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Первичной конечной точкой исследования являлось время до выздоровления/улучшения клинического состояния. День выздоровления определялся как первый день, когда госпитализированный пациент не требовал кислородной поддержки и не требовал постоянной медицинской помощи. Вторичные конечные результаты включали улучшение показателей функций

дыхания, лабораторных анализов крови и отсутствия в потребности ИВЛ.

*Статистический анализ*

Статистический анализ был выполнен с использованием программного обеспечения STATA/MP (версия 14.1, StataCorp, College Station, США). Нормально распределенные данные и категориальные переменные представлены как среднее значение стандартное отклонение (mean (SD) и числа с процентами, соответственно. Межгрупповые различия в категориальных переменных оценивали с помощью хи-квадрат теста. Все тесты были двусторонними, и значение  $p < 0,05$  считалось статистически значимым.

**Результаты**

**Демографические данные и коморбидность.**

Все пациенты имели тяжелую или опасную для жизни дыхательную недостаточность с насыщением кислорода  $<94\%$ . Согласно ранним рекомендациям [1], терапия с ремдесивиром проводилась по следующей схеме: в первые сутки - 200 мг внутривенно, затем со второй – 100 мг внутривенно, продолжительность 5-7 дней.

Основная демографическая информация и сопутствующие заболевания исследуемых пациентов отображена в таблице 1.

Таблица 1.

**Демографические и клинические характеристики исследуемых групп.**

(Table 1. Demographic and clinical characteristics of study groups).

Переменные	Все (n=295)	Основная группа с ремдесивиром (n=164)	Контрольная группа без ремдесивира (n=131)	p-величина
<b>Демографические данные</b>				
Возраст, mean (SD)	57.59 (13.97)	58.16 (14.02)	56.87 (13.92)	0.43
Мужской пол, n (%)	154 (52.2)	75 (45.7)	79 (60.3)	0.018
Вес, mean (SD)	80.68 (17.38)	77.96 (17.18)	84.09 (17.08)	0.002
ИМТ, mean (SD)	29.49 (9.53)	28.41 (5.21)	30.85 (12.98)	0.029
<b>Коморбидность, n (%)</b>				
Ожирение (ИМТ $\geq$ 30)	92 (31.2)	56 (34.2)	36 (27.5)	$<0.001$
Дыхательная недостаточность ( $\leq$ 93)	268 (90.9)	150 (91.5)	118 (90.1)	$<0.001$
Сахарный диабет	90 (30.5)	46 (28.0)	44 (33.6)	$<0.001$
Артериальная гипертензия	168 (56.9)	81 (49.4)	87 (66.4)	$<0.001$
Инфаркт миокарда	16 (5.4)	7 (4.3)	9 (6.9)	$<0.001$
Хроническая болезнь почек	18 (6.1)	8 (4.9)	10 (7.6)	$<0.001$
Хроническая сердечная недостаточность	35 (11.9)	9 (5.5)	26 (19.8)	$<0.001$
Хроническая обструктивная болезнь легких	4 (1.4)	3 (1.8)	1 (0.8)	$<0.001$
<b>Перенесенные операции, n (%)</b>				
Аорто-коронарное шунтирование	20 (6.8)	9 (5.5)	11 (8.4)	$<0.001$
Стентирование	34 (11.5)	13 (7.9)	21 (16.0)	$<0.001$
<b>Клинические данные</b>				
Количество дней болеет, mean (SD)	6.42 (3.09)	5.69 (3.03)	7.33 (2.93)	$<0.001$
Койко-дней, mean (SD)	6.90 (2.66)	6.41 (2.55)	7.50 (2.69)	$<0.001$
Температура при поступлении, mean (SD)	37.53 (0.89)	37.30 (0.90)	37.83 (0.78)	$<0.001$
Температура на пятый день, mean (SD)	36.28 (0.43)	36.13 (0.36)	36.45 (0.43)	$<0.001$
Разница температуры, mean (SD)	1.31 (0.90)	1.25 (0.96)	1.38 (0.83)	0.274
Кашель, n (%)	209 (70.8)	127 (77.4)	82 (62.6)	$<0.001$

Средний возраст всех изучаемых пациентов составил 57.6 лет, с незначительным преобладанием мужчин 52.2% (154). Гендерный состав пациентов

внутри групп распределился следующим образом: в основной группе преобладали 54.3% (89) женщины, средний возраст пациентов данной группы составил

58.1 лет; в контрольной группе 60.3% (79) пациентов были мужчинами, средний возраст составлял 56.8 лет. Хотя по данным прежних исследований, в изучаемых группах преобладали мужчины (56.3% до 75.4%) [2].

В основной группе у всех пациентов среднее значение ИМТ составило 28.41кг/м<sup>2</sup>, т.е. имели избыточный вес, тогда как в контрольной группе показатели ИМТ 30.85кг/м<sup>2</sup> свидетельствовали о наличии ожирения у исследуемых. Распространённость других сопутствующих заболеваний была одинаковой в двух группах, кроме наличия хронической сердечной недостаточности (ХСН), выше в контрольной группе (25% до 74%). Дыхательная недостаточность, определяющаяся сатурацией ≤93% и связанная с COVID-19 инфекцией, зарегистрирована у 90.9% всех пациентов с одинаковой распространённостью в обеих группах (91.5% в основной группе и 90.1% в контрольной группе).

**Клинические данные.**

Средняя длительность заболевания до выздоровления у группы с ремдесивиром 5.69 (SD 3.03) дней, тогда как для контрольной группы этот показатель составил 7.33 (SD 2.93) (p<0.001) (таблица 1).

Длительность госпитализации (койко-дней) так же была статистически значима ниже у пациентов в группе с назначением ремдесивира со средней длительностью 6.41 (2.55) дней.

Мы не увидели разницы между основной и контрольной группами по нормализации температуры тела, так как на пятый день госпитализации в обеих группах она нормализовалась до 36.13°C (0.36) и 36.45°C (0.43), а разница в снижении составила 1.38°C (0.83) и 1.25°C (0.96), соответственно. Однако, время от старта заболевания до госпитализации: в первой группе составило 5.69 (в среднем 3.03) суток, в контрольной 7.33 (в среднем 2.93) суток.

**Дыхательные осложнения.**

Дыхательные осложнения являются наиболее частыми признаками COVID – 19 [32]. Критерии оценки функции легких были следующими: постоянный мониторинг частоты дыхательных движений (ЧДД) и степени насыщения крови кислородом (sPO<sub>2</sub>), наличие признаков фиброза, симптома «матового стекла» и двусторонней пневмонии на компьютерной томографии (КТ) легких (таблица 2).

Таблица 2.

**Показатели дыхательных осложнений в исследуемых группах.**

(Table 2. Indicators of respiratory complications in the study groups).

Переменные	Все (n=295)	Основная группа с ремдесивиром (n=164)	Контрольная группа без ремдесивира (n=131)	p-величина
<b>Клинические данные, mean (SD)</b>				
ЧДД* при поступлении	21.57 (3.35)	22.59 (4.48)	20.79 (1.78)	<0.001
ЧДД на пятый день	19.53 (2.45)	20.16 (3.13)	19.01 (1.51)	<0.001
Разница ЧДД	2.05 (2.84)	2.47 (3.73)	1.70 (1.73)	0.034
sPO <sub>2</sub> ** при поступлении	93.69 (3.84)	92.68 (3.88)	94.51 (3.63)	<0.001
sPO <sub>2</sub> на пятый день	95.01 (3.44)	93.91 (4.07)	96.01 (2.36)	<0.001
Разница sPO <sub>2</sub>	-1.51 (3.62)	-1.32 (4.05)	-1.69 (3.18)	0.428
<b>КТ-признаки, n (%)</b>				
Симптом «матового стекла»	273 (92.5)	128 (97.7)	145 (88.4)	0.009
Фиброз: отсутствует	142 (48.1)	14 (10.7)	128 (78.0)	<0.001
Фиброз: одностороннее поражение	20 (6.8)	9 (6.9)	11 (6.7)	<0.001
Фиброз: двустороннее поражение	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	≤0.001
* частота дыхательных движений				
** степень насыщения крови кислородом				

В наших наблюдениях отмечено, что на момент госпитализации в обеих исследуемых группах увеличение ЧДД и снижение сатурации имели все пациенты, что являлось одним из показателей к госпитализации. Увеличение уровня сатурации и нормализация ЧДД отмечались на 1,5 суток раньше, в группе с ремдесивиром, по сравнению с контрольной группой (-1.69 (3.18)).

Также отмечено, что через 3-6 месяцев от начала заболевания фиброз, одно из самых серьезных осложнений пневмонии, меньше всего отмечался в группе пациентов, получавших терапию с ремдесивиром, чем в контрольной группе, 0.9% и 64%, соответственно.

**Изменения в лабораторных данных.**

Уже известно, что определенные лабораторные маркеры могут предсказать прогноз COVID-19 [5].

Изменения лейкоцитарной формулы у пациентов с COVID-19 имеет большое значение для прогнозирования тяжести заболевания [6].

В группе, находившейся на стандартной терапии без ремдесивира, лимфопения сохраняется более 5-дневной госпитализации; тогда как у пациентов, получивших ремдесивир, на 5 сутки лимфопении не наблюдалось (Таблица 3).

С неблагоприятными исходами COVID-19 связывают повышенные уровни D-димера, С-реактивного белка (СРБ) и высокочувствительного сердечного тропонина I [5,26,17,8,25].

Показатели биохимического анализа крови, а также коагулограммы не отличалась в двух исследуемых группах (Таблица 4).

Таблица 3.

**Данные показателей общего анализа крови (ОАК).**

(Table 3. Complete blood count (CBC) data).

	День 1	День 5	Изменение <sup>†</sup>
<b>Основная группа с ремдесивиром (n=164)</b>			
Лейкоциты	5.26 (2.22)	7.87 (3.36)	-2.09 (3.45)
Эритроциты	4.45 (0.46)	4.43 (0.57)	-0.03 (0.46)
Гемоглобин	129.95 (14.24)	128.74 (16.30)	0.36 (12.29)
Тромбоциты	196.12 (69.65)	264.43 (98.86)	-73.05 (77.75)
Лимфоциты	23.80 (9.76)	21.24 (12.18)	0.41 (12.54)
Нейтрофилы	65.59 (13.94)	68.34 (16.96)	0.56 (15.34)
<b>Контрольная группа без ремдесивира (n=131)</b>			
Лейкоциты	6.21 (2.65)	8.23 (3.43)	-1.23 (3.01)
Эритроциты	4.55 (0.55)	4.31 (0.62)	0.15 (0.36)
Гемоглобин	134.60 (17.57)	124.17 (17.39)	5.56 (9.92)
Тромбоциты	209.74 (113.47)	274.56 (123.64)	-89.11 (113.66)
Лимфоциты	19.93 (11.34)	17.51 (7.38)	-0.59 (12.28)
Нейтрофилы	67.60 (13.01)	72.24 (11.18)	-0.04 (16.44)
- все данные представлены как среднее значение со стандартным отклонением (mean (SD)).			
† вычислена разница между показателями первого и последнего дня			

Таблица 4.

**Данные показателей биохимического анализа крови и коагулограммы.**

(Table 4. Data of indicators of biochemical analysis of blood and coagulogram).

	День 1	День 2	День 3*	День 4*	День 5*	Изменение <sup>†</sup>
<b>Основная группа с ремдесивиром (n=164)</b>						
Мочевина	32.26 (16.18)	36.26 (14.17)				-1.18 (14.91)
Креатинин	0.93 (0.77)	0.90 (0.79)				0.12 (0.51)
Общий билирубин	0.45 (0.23)	0.50 (0.72)				-0.05 (0.70)
C-реактивный белок	4.47 (4.73)			2.42 (2.72)		3.90 (4.87)
Ферритин	421.34 (415.92)	461.80 (388.21)				-17.62 (149.48)
Тропонин I	6.68 (0.57)					
Прокальцитонин	4.64 (48.91)					
Гликолизированный гемоглобин	6.15 (1.13)					
Общий холестерин	13.21 (97.65)					
IL6	36.06 (44.20)				30.03 (95.77)	25.86 (99.47)
Фибриноген	4.56 (1.28)	3.90 (1.09)				0.89 (1.19)
D-димер	0.47 (0.88)	0.45 (0.99)	0.62 (1.15)			0.10 (1.14)
<b>Контрольная группа без ремдесивира (n=131)</b>						
Мочевина	34.84 (17.34)	43.90 (23.86)				-0.60 (11.28)
Креатинин	0.95 (0.44)	0.95 (0.37)				0.07 (0.26)
Общий билирубин	0.57 (0.25)	0.64 (0.26)				-0.02 (0.23)
C-реактивный белок	5.27 (5.05)			3.77 (3.96)		2.30 (6.06)
Ферритин	475.91 (412.22)	591.39 (537.71)				-79.30 (308.11)
Тропонин I	6.81 (0.53)					
Прокальцитонин	5.62 (41.14)					
Гликолизированный гемоглобин	7.17 (2.00)					
Общий холестерин	4.07 (1.04)					
IL6	30.79 (30.37)				34.26 (59.50)	-3.19 (71.47)
Фибриноген	4.65 (1.32)	5.08 (1.93)				0.46 (1.88)
D-димер	0.82 (1.41)	0.94 (1.64)	0.73 (1.29)			0.26 (0.82)
- все данные представлены как среднее значение со стандартным отклонением (mean (SD));						
† вычислена разница между показателями первого и последнего дня;						
* относится только к некоторым лабораторным показателям;						

### Обсуждение

Ранние исследования имеют различные результаты терапевтической эффективности ремдесивира при COVID-19, тогда как SARS-CoV и MERS-CoV *in vitro* и *in vivo* исследования показали, что применение ремдесивира при COVID-19 ингибирует репликацию вируса, предотвращая выраженность клинических проявлений и изменения легочной патологии [9]. Наше исследование было нацелено на изучение терапевтического действия ремдесивира у пациентов с лабораторно-подтвержденным ПЦР результатом на SARS-CoV-2 и наличием осложненной пневмонии, подтвержденной визуализацией грудной клетки. Все пациенты, получавшие терапию ремдесивиром, имели тяжелую или опасную для жизни дыхательную недостаточность с насыщением кислорода <94%. Терапия ремдесивиром у пациентов проводилась в течение 5–7 дней, так как 5-дневный курс ремдесивира показал больше эффективности при улучшении тяжести заболевания по сравнению с 10-дневным режимом [3]. Важным моментом в нашем исследовании является то, что группа с ремдесивиром не получала стероидную терапию, включая дексаметазон. Этот пункт является важным, так как исключает влияние смешанных факторов на конечный результат исследования [9]. В целом, терапия ремдесивиром в нашей исследуемой группе переносилась хорошо без побочных эффектов.

Главным конечным результатом в нашем исследовании было время до выздоровления / улучшения клинического состояния. Данный показатель был ранее исследован в Adaptive COVID-19 Treatment Trial (ACTT-1) [18] и ремдесивир показал сокращение времени до выздоровления у пациентов с пневмонией, вызванной COVID-19, вне зависимости от пола и национальности [18]. Наше исследование поддерживает данный результат, так как ремдесивир показал уменьшение средней длительности пребывания в стационаре. Преимущество ремдесивира по сокращению времени до выздоровления и увеличению скорости выздоровления по сравнению с плацебо так же было опубликовано *Beigel et al.* [4] на основании крупнейшего рандомизированного клинического исследования, оценивающего использование ремдесивира у пациентов, с поражением нижних дыхательных путей [4]. Применение ремдесивира у пациентов со среднетяжелым течением заболевания, было так же изучено, и эффективность ремдесивира достигала 68% [14]. Наше исследование так же показало, что пациенты со среднетяжелым течением заболевания показывают выздоровление быстрее при применении ремдесивира, чем пациенты на стандартном протоколе лечения COVID-19, без противовирусной терапии вообще.

Касательно дыхательных осложнений COVID-19, наше исследование показывает, что ремдесивир превосходит по эффективности стандартное лечение. Снижение процента поражения легочной паренхимы, связанной с SAR-CoV, и предотвращение ухудшения функции легких у групп, получавших ремдесивир, было отмечено ранее в исследованиях. Наше исследование показало, что ЧДД нормализуется на 1,5 суток раньше в группе с ремдесивиром, что является одним из показателей улучшения состояния легких. Также одним

из важных результатов нашего исследования была значительная разница в образовании фиброза легких у пациентов на терапии с ремдесивиром и в контрольной группе с наиболее меньшим формированием фиброза у первой группы, на основании результатов КТ органов грудной клетки через 120-180 дней от начала заболевания. На данный момент недостаток исследований эффективности ремдесивира, не позволяет делать определённые заключения, но исследования на животных (модель - макаки резусы) показывают, что животные, получавшие ремдесивир, имеют меньший процент поражения паренхимы легких, и менее выраженную легочную инфильтрацию [30]. Следующее исследование на нечеловеческих приматах, показало, что ЧДД у животных, получавших ремдесивир с профилактической целью, оставалась в норме, тогда как терапевтическое лечение ремдесивира не показало такой же эффективности [20]. Данные результаты свидетельствуют о том, что после повреждения эпителиальных клеток легких лечение ремдесивиром может не влиять на тяжесть заболевания [20]. Однако, наше исследование показало, что терапевтическое применение ремдесивира у пациентов с подтвержденной патологией легких, связанной с SAR-CoV, так же может иметь результат, включая нормализацию ЧДД раньше чем у пациентов в контрольной группе и низкий процент образования фиброза легких.

Уже известно, что определенные лабораторные маркеры могут предсказать прогноз COVID-19 и лейкоцитарная формула у пациентов с COVID-19 имеет большое значение для прогнозирования тяжести заболевания [5]. Также лимфопения, как показатель воспаления крови, который связывают с «цитокиновым штормом», еще не до конца изучена при COVID-19 [15]. Однако уже известно, что процентное содержание лимфоцитов в крови обратно пропорционально тяжести и прогнозу заболевания [21]. Поэтому, было важно изучить влияние применения ремдесивира на динамику лимфопении у пациентов с COVID-19. Результаты данного исследования показали, что лимфопения у пациентов с терапией ремдесивиром не наблюдается на 5-день после госпитализации по сравнению с пациентами на дексаметазоне. Данный результат свидетельствует о положительном влиянии ремдесивира на улучшение тяжести заболевания. Дополнительно к этому ранние исследования показали, что лимфопения, длительностью больше 6 дней, представляет собой независимый фактор риска неблагоприятного исхода у пациентов, получавших ремдесивир [9]. Однако, оценка факторов риска не проводилась в рамках нашего исследования, поэтому требуются дальнейшие наблюдения и анализы для подтверждения этих выводов. Также, чаще, с неблагоприятными исходами COVID-19 связывают повышенные уровни D-димера, СРБ, и высокочувствительного сердечного тропонина I [27,7,30,24]. Наши наблюдения не показали преимущество ремдесивира для контроля вышеперечисленных маркеров воспаления и тяжести заболевания. Однако, низкая разница в динамике повышения D-димера у пациентов на ремдесивире по сравнению со стандартным лечением может свидетельствовать об эффективном предотвращении прогрессирования нереспираторных

осложнений у пациентов с COVID-19. В целом, требуются дальнейшие исследования эффективности ремдесивира при контроле тяжести и нереспираторных осложнений у пациентов с COVID-19.

#### Ограничения.

Существует ряд ограничений нашего исследования, которые должны быть упомянуты. Во-первых, небольшой размер выборки и ретроспективный метод исследования не позволяют обобщать результаты исследования. Во-вторых, сравнительный анализ пациентов в контрольной группе с пациентами в основной группе на основании возраста, пола и коморбидности не был проведен из-за низкой выборки пациентов. Поэтому дальнейшие исследования должны учитывать это соответствие для исключения влияния смешанных факторов на конечный результат. В-третьих, относительная короткая продолжительность наблюдения не позволяет анализировать факторы риска для более глубокого анализа. Но, несмотря на вышеперечисленные ограничения, наше исследование включает важное наблюдение влияния ремдесивира у госпитализированных пациентов с COVID-19 для дальнейших исследований в этом направлении.

#### Заключение

На данный момент существует только 3 рандомизированных клинических исследования, в которых сравнивалась эффективность ремдесивира с плацебо [4,13,28]. Однако результаты этих исследований противоречивы. Поэтому важно проводить исследования, в реальной клинической практике, как это было проведено в нашем исследовании. Также на данный момент существует недостаток наблюдений пациентов с тяжелым течением COVID-19 [14]. Учитывая все это, наше исследование было нацелено на ретроспективное изучение госпитализированных пациентов со среднетяжелым течением заболевания.

Мы сравнили группу пациентов, получивших ремдесивир, и пациентов не получавших ремдесивир на дексаметазоне. Наибольшая эффективность отмечена у пациентов средней степени тяжести и у пациентов без инвазивной искусственной вентиляции легких и наше исследование показало, что применение ремдесивира сократило среднюю длительность пребывания пациентов в стационаре. Также наши наблюдения свидетельствуют о том, что лечение ремдесивиром может предотвратить прогрессирование более тяжелых респираторных осложнений COVID-19. На основании нашего анализа, мы считаем, что ремдесивир можно рассматривать как препарат выбора при этиопатогенетической терапии.

В заключении, наши данные свидетельствуют о том, что лечение ремдесивиром может не только снизить бремя болезни, но и сократить использование скудных ресурсов здравоохранения во время этой пандемии.

#### Финансирование

Данная работа финансируется НАО «Национальный научный кардиохирургический центр», г. Астана.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**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 изданиях.

#### Литература:

1. Aleissa M., Silverman E., Paredes Acosta L., Nutt C., Richterman A., Marty F. New Perspectives on Antimicrobial Agents: Remdesivir Treatment for COVID-19 // *Antimicrob Agents Chemother*. 2020. 65(1). 128p.
2. Alejandro Piscocoya, Luis F. Ng-Sueng, Angela Parra del Riego, Renato Cerna-Viacava, Vinay Pasupuleti, Yuani M. Roman, Priyaleela Thota, C. Michael White, Adrian V. Hernandez Efficacy and harms of remdesivir for the treatment of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. 2020. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0243705>
3. Ali K., Azher T., Baqi M., Binnie A., Borgia S., Carrier F.M., Cavayas Y.A., Chagnon N., Cheng M.P., Conly J., Costiniuk C., Daley P., Daneman N. et al. Canadian Treatments for COVID-19 (CATCO); Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada (AMMI) Clinical Research Network and the Canadian Critical Care Trials Group. Remdesivir for the treatment of patients in hospital with COVID-19 in Canada: a randomized controlled trial // *CMAJ*. 2022 Feb 22;194(7):E242-E251. doi: 10.1503/cmaj.211698. Epub 2022 Jan 19. PMID: 35045989; PMCID: PMC8863204.
4. Beigel J.H., Tomashek K.M., Dodd L.E., Mehta A.K., Zingman B.S., Kalil A.C. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Preliminary Report // *N Eng J Med*, 2020. May 20. pmid:32445440
5. Ceccconi M., Piovani D., Brunetta E. et al. Early predictors of clinical deterioration in a cohort of 239 patients hospitalized for Covid-19 infection in Lombardy, Italy // *J Clin Med Res*. 2020. 9(5):1548. <https://doi.org/10.3390/jcm9051548>.
6. Chen R., Sang L., Jiang M. et al. Longitudinal hematologic and immunologic variations associated with the progression of COVID-19 patients in China // *J Allergy Clin Immunol*. 2020. 146:89. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.05.003>.
7. Chibane S., Gibeau G., Poulin F. et al. Hyperacute multi-organ thromboembolic storm in COVID-19: a case report // *J Thromb Thrombolysis*. 2020. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02173-w>.
8. Cummings M.J., Baldwin M.R., Abrams D. et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet*. 2020. 395(10239):1763-1770. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31189-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31189-2).
9. Dezza F.C., Oliva A., Mauro V., Romani F.E., Aronica R., et al. Real-life use of remdesivir-containing regimens in COVID-19: a retrospective case-control study // *Infez Med*. 2022 Jun 1;30(2):211-222. doi: 10.53854/liim-3002-6. PMID: 35693052; PMCID: PMC9177180.
10. Ferner R.E., Aronson J.K. Remdesivir in covid-19 // *BMJ*. 2020. 369: m1610 doi:10.1136/bmj.m1610 (18)
11. Food and Drug Administration. FDA approves first treatment for COVID-19. October 22, 2020. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-covid-19> (Accessed on November 08, 2020).
12. Garibaldi B.T., Wang K., Robinson M.L., Zeger S.L., Bandeen-Roche K., Wang M.C., Alexander G.C., Gupta A., Bollinger R., Xu Y. Comparison of Time to Clinical Improvement With vs Without Remdesivir Treatment in Hospitalized Patients With COVID-19 // *JAMA Netw Open*. 2021 Mar 1;4(3):e213071. doi:

- 10.1001/jamanetworkopen.2021.3071. PMID: 33760094; PMCID: PMC7991975.
13. Goldman J.D., Lye D.C.B., Hui D.S., Marks K.M., Bruno R., Montejano R., Spinner C.D., Galli M., Ahn M.Y., Nahass R.G., Chen Y.S. et al. GS-US-540-5773 Investigators. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19 // *N Engl J Med.* 2020 Nov 5;383(19):1827-1837. doi: 10.1056/NEJMoa2015301. Epub 2020 May 27. PMID: 32459919; PMCID: PMC7377062.
14. Grein J., Ohmagari N., Shin D., Diaz G., Asperges E., Castagna A. et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19 // *N Engl J Med.* [Epub ahead of print] 2020 Apr 10. PMID:32275812
15. Guan W.-J., Ni Z.-Y., Hu Y. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China // *N Engl J Med.* 2020. 382:1708. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.
16. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *Lancet.* 2020. 395(10223):497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
17. Hu L., Chen S., Fu Y. et al. Risk factors associated with clinical outcomes in 323 COVID-19 hospitalized patients in Wuhan, China // *Clin Infect Dis.* 2020. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa539>.
18. Identifier NCT04280705, Adaptive COVID-19 Treatment Trial (ACTT); 2020 February <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04280705?term=NCT04280705&draw=2&rank=1&view=record>. (Accessed May 11 2020).
19. Lin H., Cho S., Meyyur Aravamudan V., Sanda H., Palraj R., Molton J., Venkatachalam I. Remdesivir in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) treatment: a review of evidence // *Infection.* 2021. 49(3), pp.401-410.
20. Lin H.X.J., Cho S., Meyyur Aravamudan V., Sanda H.Y., Palraj R., Molton J.S., Venkatachalam I. Remdesivir in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) treatment: a review of evidence // *Infection.* 2021 Jun;49(3):401-410. doi: 10.1007/s15010-020-01557-7. Epub 2021 Jan 2. PMID: 33389708; PMCID: PMC7778417.
21. Ma A., Cheng J., Yang J., Dong M., Liao X., Kang Y. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictive biomarker for moderate-severe ARDS in severe COVID-19 patients // *Crit Care.* 2020. 24(1):288. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03007-0>.
22. National Institute of Allergy and Infectious Diseases. NIH clinical trial shows remdesivir accelerates recovery from advanced COVID-19. (29 April 2020). (Accessed at [www.niaid.nih.gov/news-events/nih-clinical-trial-shows-remdesivir-accelerates-recovery-advanced-covid-19](http://www.niaid.nih.gov/news-events/nih-clinical-trial-shows-remdesivir-accelerates-recovery-advanced-covid-19) on 2 February 2021).
23. National Institutes of Health. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. 2021. (Accessed at [www.covid19treatmentguidelines.nih.gov](http://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov) on 2 February 2021).
24. Pavoni V., Gianesello L., Pazzi M., Stera C., Meconi T., Frigieri F.C. Evaluation of coagulation function by rotation thromboelastometry in critically ill patients with severe COVID-19 pneumonia // *J Thromb Thrombolysis.* 2020. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02130-7>.
25. Pya Yu., Bekbossynova M., Gaipov A., Lesbekov T., Kapyshev T., Kuanyshbek A., Tauekelova A., Litvinova L., Sailybayeva A., Vakhrushev I., Sarria-Santamera A. Mortality predictors of hospitalized patients with COVID-19: Retrospective cohort study from Nur-Sultan, Kazakhstan 2021. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0261272>
26. Shang W., Dong J., Ren Y., et al. The value of clinical parameters in predicting the severity of COVID-19 // *J Med Virol.* 2020. <https://doi.org/10.1002/jmv.26031>.
27. Spiezia L., Boscolo A., Poletto F. et al. COVID-19-related severe hypercoagulability in patients admitted to intensive care unit for acute respiratory failure // *Thromb Haemost.* 2020. 120(6):998-1000. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1710018>.
28. Spinner C.D., Gottlieb R.L., Criner G.J., Arribas López J.R., Cattelan A.M., Soriano Viladomiu A., Ogbuagu O., Malhotra P., Mullane K.M. et al. GS-US-540-5774 Investigators. Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial // *JAMA.* 2020 Sep 15;324(11):1048-1057. doi: 10.1001/jama.2020.16349. PMID: 32821939; PMCID: PMC7442954.
29. Wang Y., Zhang D., Du G., Zhao J., Jin Y., Fu S. et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial // *Lancet.* 2020. 395: 1569–78. 10.1016/S0140-6736(20)31022-9 PMID:32423584
30. Williamson B.N., Feldmann F., Schwarz B., Meade-White K., Porter D.P., Schulz J., van Doremalen N., Leighton I., et al. Clinical benefit of remdesivir in rhesus macaques infected with SARS-CoV-2 // *Nature.* 2020 Sep;585(7824):273-276. doi: 10.1038/s41586-020-2423-5. Epub 2020 Jun 9. PMID: 32516797; PMCID: PMC7486271
31. Yaghi S., Ishida K. et al. SARS-CoV-2 and stroke in a New York healthcare system // *Stroke.* 2020. 51(7): 2002-2011. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.030335>.
32. Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study // *Lancet.* 2020. 395:1054. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).

**Контактная информация:**

**Таукелова Айнура** - Заведующая отделением, врач кардиолог, НАО «Национальный научный кардиохирургический центр», г. Астана, Республика Казахстан.

**Почтовый адрес:** Республика Казахстан, г. Астана, ул. Туран 38.

**e-mail:** ainuratau@mail.ru

**Mob.phone:** 87013857881



Получена: 27 Октября 2022 / Принята: 28 Февраля 2023 / Опубликовано online: 30 Апреля 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.2.002

УДК 616.348-002:578.834.1

## **СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА И ПРОФИЛАКТИКА ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФЕКЦИЮ SARS-COV-2 В ХОДЕ ПАНДЕМИИ 2020-2021 ГГ.**

**Гулбаршын К. Калимолдина<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-2750-0617>

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

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

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

**Ярослава Б. Ховаева<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-1186-3867>

**Даулет К. Муздубаев<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> НАО «Медицинский университет Семей», Кафедра внутренних болезней и ревматологии, г. Семей, Республика Казахстан;

<sup>2</sup> Пермский Государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, г. Пермь, Российская Федерация.

### **Резюме**

**Актуальность:** Коронавирусная инфекция SARS-CoV2, согласно актуальным данным, обуславливает нарушения в системе гемостаза и, тем самым, негативно влияет на течение ряда других заболеваний. В патогенезе язвенного колита нарушения гемостаза и местной гемоциркуляции играют важную роль, что определяет актуальность их оценки после перенесенной инфекции COVID-19.

**Цель работы:** Сравнительный анализ влияния инфекции SARS-CoV-2 на состояние системы гемостаза и риск тромбоемболических осложнений при язвенном колите.

**Материалы и методы исследования:** Дизайн исследования – проспективное одноцентровое клиническое исследование. Обследовано 92 пациента с язвенным колитом, находившихся под амбулаторным и клиническим наблюдением в условиях Медицинском центре НАО МУС (г.Семей) в период 2019-2022 гг. Из них в период пандемии 2020-2021 гг. среди лиц, включенных в клиническую группу, определено 57 случаев лабораторно и клинически подтвержденного заболевания SARS-CoV2.

Для исследования системы гемостаза использованы определение АДФ-индуцированной агрегации, содержания фибриногена, АПТВ, РПДФ, РФМК, активности антитромбина III, времени фибринолиза. Проводилась тромбозластография. Проанализирована частота тромбоемболических осложнений актуальным методом.

**Результаты исследования:** В группах больных с язвенным колитом наблюдалось превышение показателей сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза над контрольной группой, а также зависимость от наличия в анамнезе перенесенного SARS-CoV2. Определено значимое превышение показателей агрегации и снижение – дезагрегации у пациентов, перенесших SARS-CoV2. По уровню ИАТ оно составило 24,6% (p=0,025), СИАТ – 31,1% (p=0,019), СА - 31,3% (p=0,021), фактора Виллебранда - 65,9% (p=0,007). Степень снижения ИДТ составила 21,5% (p=0,034). Время развития устойчивого тромбообразования при тромбозластографии значимо сокращалось в подгруппе перенесенной SARS-CoV2 (36,7%, p=0,018). В отличие от группы сравнения, тренд частоты тромбоемболических осложнений у лиц, перенесших SARS-CoV-2, был направлен на повышение.

**Ключевые слова:** неспецифический язвенный колит; COVID-19; гемостаз; тромботические осложнения.

### **Abstract**

## **THE STATE OF THE HEMOSTASIS SYSTEM AND PREVENTION OF THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH ULCERATIVE COLITIS WHO SUFFERED SARS-COV-2 INFECTION DURING THE 2020-2021 PANDEMIC**

**Gulbarshyn K. Kalimoldina<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-2750-0617>

**Zhanna E. Muzdubaeva<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-9058-1878>

**Zauresh K. Zhumadilova<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-6211-6154>

**Alida Sh. Kaskabaeva<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-5184-214X>

**Yaroslava B. Khovaeva<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-1186-3867>

**Daulet K. Muzdubaev<sup>1</sup>**,

<sup>1</sup> NJSC "Semey Medical University", Department of Internal Medicine and Rheumatology, Semey, Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup> Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, Perm, Russian Federation.

**Relevance:** Coronavirus infection MERS-CoV 2, according to current data, causes disorders in the hemostasis system and, thereby, negatively affects the course of a number of other diseases. In the pathogenesis of ulcerative colitis, disorders of hemostasis and local hemocirculation play an important role, which determines the relevance of their assessment after COVID-19 infection.

**Objective:** Comparative analysis of the effect of SARS-CoV-2 infection on the state of the hemostasis system and the risk of thromboembolic complications in ulcerative colitis.

**Research materials and methods:** The study design is a prospective single-center clinical trial. 92 patients with ulcerative colitis who were under outpatient and clinical supervision in the conditions of the Medical Center of the NAO MUS (Semey) in the period 2019-2022 were examined. Of these, 57 cases of laboratory and clinically confirmed SARS-CoV2 disease were identified among persons included in the clinical group during the 2020-2021 pandemic.

To study the hemostasis system, the determination of ADP-induced aggregation, fibrinogen content, APTT, RPDF, RFMC, antithrombin III activity, fibrinolysis time were used. Thromboelastography was performed. The frequency of thromboembolic complications was analyzed by the actuarial method.

**Results of the study:** In groups of patients with ulcerative colitis, there was an excess of the vascular-platelet link of the hemostasis system over the control group, as well as dependence on the presence of a history of SARS-CoV2. A significant excess of aggregation indicators and a decrease in disaggregation were determined in patients who underwent SARS-CoV2. According to the IAT level, it was 24.6% ( $p=0.025$ ), CIAT – 31.1% ( $p=0.019$ ), CA - 31.3% ( $p=0.021$ ), Willebrand factor - 65.9% ( $p=0.007$ ). The degree of decrease in IDT was 21.5% ( $p=0.034$ ). The time of development of stable thrombosis during thromboelastography was significantly reduced in the subgroup of SARS-CoV2 (36.7%,  $p=0.018$ ). In contrast to the comparison group, the trend in the frequency of thromboembolic complications in SARS-CoV-2 patients was aimed at increasing.

**Keywords:** nonspecific ulcerative colitis; COVID-19; hemostasis; thrombotic complications.

Түйіндеме

## 2020-2021 ЖЫЛДАРДАҒЫ ПАНДЕМИЯ КЕЗІНДЕ SARS-COV-2 ИНФЕКЦИЯСЫМЕН АУЫРҒАН ОЙЫҚ ЖАРАЛЫ КОЛИТИ БАР НАУҚАСТАРДА ГЕМОСТАЗ ЖҮЙЕСІНІҢ ЖАҒДАЙЫ ЖӘНЕ ТРОМБОЭМБОЛИЯЛЫҚ АСҚЫНУЛАРДЫҢ АЛДЫН АЛУ

Гулбаршын К. Калимолдина<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2750-0617>

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

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

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

Ярослава Б. Ховаева<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1186-3867>

Даулет К. Муздубаев<sup>1</sup>

<sup>1</sup> "Семей медицина университеті" КЕАҚ, Ішкі аурулар және ревматология кафедрасы, Семей қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup> Академик Е.А. Вагнер атындағы Пермь Мемлекеттік медицина университеті, Пермь қ., Ресей Федерациясы.

**Өзектілігі:** SARS-CoV-2 Коронавирустық инфекциясы, өзекті мәліметтерге сәйкес, гемостаз жүйесіндегі бұзылуларды тудырады және осылайша бірқатар басқа аурулардың ағымына теріс әсер етеді. Ойық жаралы колиттің патогенезінде гемостаздың және жергілікті гемоциркуляцияның бұзылуы маңызды рөл атқарады, бұл COVID-19 инфекциясынан кейін оларды бағалаудың өзектілігін анықтайды.

**Жұмыстың мақсаты:** SARS-CoV-2 инфекциясының гемостаз жүйесіне әсерін және ойық жаралы колиттің тромбоземболиялық асқыну қаупін салыстырмалы талдау.

**Зерттеу материалдары мен әдістері:** зерттеу дизайны – перспективалы бір орталықты клиникалық зерттеу. 2019-2022 жылдар кезеңінде СМУ КЕАҚ медициналық орталығында (Семей қ.) амбулаториялық және клиникалық бақылауда болған ойық жаралы колиті бар 92 пациент тексерілді, оның ішінде 2020-2021 жылдар пандемиясы кезеңінде клиникалық топқа енгізілген адамдар арасында SARS-CoV2 зертханалық және клиникалық расталған ауруының 57 жағдайы анықталды.

Гемостаз жүйесін зерттеу үшін АДФ-индукцияланған агрегацияны, фибриноген құрамын, АПТВ, РПДФ, РФМК, антитромбин III белсенділігін, фибринолиз уақытын анықтау пайдаланылды. Тромбоэластография жүргізілді. Тромбоземболиялық асқынулардың жиілігі актуалды әдіспен талданады.

**Зерттеу нәтижелері:** ойық жаралы колитпен ауыратын науқастар топтарында гемостаз жүйесінің қан тамырлары-тромбоциттер буынының бақылау тобынан асып кетуі, сондай-ақ өткен SARS-CoV2 тарихына тәуелділігі байқалды. SARS – CoV2-мен ауыратын науқастарда агрегация көрсеткіштерінің айтарлықтай артуы және дезагрегацияның төмендеуі анықталды. ИАТ деңгейі бойынша ол 24,6% ( $p=0,025$ ), СИАТ – 31,1% ( $p=0,019$ ), СА - 31,3% ( $p=0,021$ ), Виллебранд факторы - 65,9% ( $p=0,007$ ) құрады. ИДТ төмендеу дәрежесі 21,5% құрады.

( $R=0,034$ ). Тромбозластографиядағы тұрақты тромбоздың даму уақыты SARS-CoV2 (36,7%,  $p=0,018$ ) өткен кіші тобында айтарлықтай қысқарды. Салыстыру тобынан айырмашылығы, SARS-CoV-2-мен ауыратын адамдарда тромбозэмболиялық асқынулардың жиілігі жоғарылауға бағытталған.

**Түйін сөздер:** спецификалық емес ойық жаралы колит; COVID-19; гемостаз; тромбоздық асқынулар.

#### Библиографическая ссылка:

Калимолдина Г.К., Муздубаева Ж.Е., Жумадилова З.К., Каскабаева А.Ш., Ховаева Я.Б., Муздубаев Д.К. Состояние системы гемостаза и профилактика тромбозэмболических осложнений у больных язвенным колитом, перенесших инфекцию SARS-CoV-2 в ходе пандемии 2020-2021 гг. // Наука и Здравоохранение. 2023. 2 (Т.25). С. 16-22. doi 10.34689/SH.2023.25.2.002

Kalimoldina G.K., Muzdubaeva Zh.E., Zhumadilova Z.K., Kaskabaeva A.Sh., Khovaeva Ya.B., Muzdubaev D.K. The state of the hemostasis system and prevention of thromboembolic complications in patients with ulcerative colitis who suffered SARS-CoV-2 infection during the 2020-2021 pandemic // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 2, pp. 16-22. doi 10.34689/SH.2023.25.2.002

Калимолдина Г.К., Муздубаева Ж.Е., Жумадилова З.К., Каскабаева А.Ш., Ховаева Я.Б., Муздубаев Д.К. 2020-2021 жылдардағы пандемия кезінде SARS-CoV-2 инфекциясымен ауырған ойық жаралы колиті бар науқастарда гемостаз жүйесінің жағдайы және тромбозэмболиялық асқынулардың алдын алу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2023. 2 (Т.25). Б. 16-22. doi 10.34689/SH.2023.25.2.002

#### Актуальность

Пандемия SARS-CoV привела к изменению степени риска многих хронических заболеваний. В существенной степени это было связано со снижением возможностей системы здравоохранения в плане оказания необходимой высококвалифицированной помощи [16], но также с сочетанием патогенетических факторов коронавирусной инфекции с действующими, при наличии определенных заболеваний [31,10]. Наиболее яркими примерами служат патологии, связанные с атеросклерозом и хроническая патология бронхолегочной системы, при которой COVID-19 с одной стороны приводил к высокой смертности непосредственно при течении вирусного заболевания, с другой – способствовал развитию отдаленных осложнений [17,18]. В данных случаях негативные исходы были ассоциированы с повышением частоты тромбозэмболических осложнений [1], и в меньшей степени непосредственно с развитием тяжелой полиорганной недостаточности [28].

Язвенный колит также относится к числу заболеваний, в патогенезе которых присутствует избыточная активация системы гемостаза, проявления которой могут быть связаны как с поражением непосредственно толстой кишки, так и с риском отдаленных тромбозов [6]. Естественно, любой фактор, односторонний с данными патогенетическими механизмами, дополнительно повышает вероятность тромбозэмболических осложнений в «критических» местах сосудистой системы [21].

**Цель:** Сравнительный анализ влияния инфекции SARS-CoV-2 на состояние системы гемостаза и риск тромбозэмболических осложнений при язвенном колите.

#### Материалы и методы исследования:

Проспективное одноцентровое клиническое исследование, в котором обследовано 92 пациента с язвенным колитом, находившихся под амбулаторным и клиническим наблюдением в условиях Медицинском центра НАО «Медицинский университет Семей» (г.Семей) в период с 2019-2022 гг.

**Критерии включения в исследование для основной группы:** возраст старше 18 лет; наличие клинически и инструментально верифицированного диагноза Язвенный колит; наличие клинически и лабораторно

верифицированного диагноза SARS-CoV2; информированное согласие на включение в исследование.

**Критерии включения в исследование для группы сравнения:** возраст старше 18 лет; наличие клинически и инструментально верифицированного диагноза Язвенный колит; отсутствие перенесенной инфекции SARS-CoV2 на основании двукратного лабораторного исследования (ПЦР) и отсутствия диагностического титра антител на момент первичного обследования; информированное согласие на включение в исследование.

**Критерии включения в исследование для контрольной группы:** возраст старше 18 лет; отсутствие диагноза Язвенный колит и других заболеваний толстой кишки; отсутствие сведений о перенесенном SARS-CoV2 на основании анамнестических данных и отсутствия диагностического титра антител на момент первичного обследования; отсутствие прививки от COVID-19 на момент обследования.

Общим критерием исключения из исследования являлся отказ от участия.

В период пандемии 2020-2021 гг. среди лиц, включенных в клиническую группу, определено 57 случаев лабораторно и клинически подтвержденного заболевания SARS-CoV2 (62,0%).

По срокам заболевания большинство этих пациентов могут быть распределены на 2 категории: 1 волны заболевания («дельта»-штамм SARS-CoV2, всего 19 человек) и 3 волны («омикрон»-штамм SARS-CoV2 – 31 человек). В остальных случаях штамм не поддается эпидемиологической идентификации, а иммунологическая - не производилась.

Проведено сравнение степени нарушений системы гемостаза, как в динамике, так и в сравнении с лицами, не имевшими клинико-лабораторного подтверждения наличия инфекции SARS-CoV2.

Для исследования системы гемостаза применены следующие методы. По сосудисто-тромбоцитарному звену – АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов (индекс агрегации – ИАТ, суммированный индекс агрегации – СИАТ и индекс дезагрегации тромбоцитов – ИДТ). По плазменно-коагуляционному звену: фибриноген, АПТВ, ПВ (или ПИ), РПДФ, РФМК. По

противосвертывающим механизмам – антитромбин III. По фибринолизу – 12-АКЗФ [29].

Также проводилась тромбоэластография с использованием аппарата TEG 5000 (Haemoscope, США) [4].

Кроме того, проанализирована частота тромбоэмболических осложнений с учетом иных факторов риска. Анализ частоты осложнений осуществлен актуальным методом.

Для группы сравнения период наблюдения составил 3,0±0,3 года, для основной подгруппы перенесших инфекцию штамм «дельта» - 1,9±0,1 года, штамм «омикрон» - 1,1±0,1 года.

Контрольную группу для определения показателей системы гемостаза составили 80 практически здоровых лиц.

Статистические методы: при анализе использованы параметрические и непараметрические методы.

Непрерывные величины представлены в виде средних арифметических значений и ошибки среднего (M±m). Сравнение количественных признаков проводилось с помощью критерия Стьюдента, для непрерывных переменных – парного критерия Стьюдента [26].

Анализ частоты тромботических и тромбоэмболических осложнений был проведен актуальным методом [25].

В качестве показателя статистической значимости для опровержения нулевой гипотезы принято p<0,05.

**Результаты исследования**

Нами был проведен комплексный анализ показателей системы гемостаза у больных неспецифическим язвенным колитом (НЯК), в том числе в зависимости от перенесенной инфекции COVID-19, результаты которого представлены в таблицах 1-3.

**Таблица 1. Показатели сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза в группах обследованных.**

(Table 1. Indicators of the vascular-platelet link of the hemostasis system in the groups of examined).

Показатель	Группа		
	контрольная, n=80	пациенты с НЯК, n=92	
		без SARS-CoV2 в анамнезе	перенесшие SARS-CoV2
ИАТ, %	47,3±3,6	54,5±4,3	68,0±5,5*
СА, ед. экстинкции/мин	0,016±0,001	0,018±0,001	0,021±0,002*
СИАТ, %	53,8±3,9	64,2±5,2	70,5±5,4*
ИДТ, %	19,5±1,3	17,4±1,3	15,3±0,9*
ФВ, мг/мл	0,44±0,03	0,56±0,04*	0,73±0,05*®

*Примечание:* \* - наличие значимых различий с контрольной группой, p<0,05  
® - наличие значимых различий с группой без SARS-CoV2 в анамнезе, p<0,05

**Таблица 2. Показатели плазменно-коагуляционного звена системы гемостаза в группах обследованных.**

(Table 2. Indicators of the plasma-coagulation link of the hemostasis system in the groups of examined).

Показатель	Группа		
	контрольная, n=80	пациенты с НЯК, n=92	
		без SARS-CoV2 в анамнезе	перенесшие SARS-CoV2
АПТВ, с	35,7±2,9	32,5±2,6	29,2±2,0
ПИ, %	83,9±6,5	88,4±7,2	95,7±8,1
РФМК, мкг/мл	2,1±0,2	4,9±0,3**	5,6±0,3**
РПДФ, мкг/мл	0	5,0±0,3	11,8±0,6@@
ФГ, г/л	2,4±0,2	3,4±0,2*	3,7±0,3*
АТ III	98,0±5,4	88,7±5,1	71,0±5,0*®
ХП-АКЗФ	4,81±0,27	5,81±0,38*	8,09±0,57**®

*Примечание:* \* - наличие значимых различий с контрольной группой, p<0,05, \*\* - p<0,01  
® - наличие значимых различий с группой без SARS-CoV2 в анамнезе, p<0,05, @@ - p<0,01

В группах больных с язвенным колитом наблюдалось превышение показателей сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза над контрольной группой. При этом была выявлена и зависимость от наличия в анамнезе перенесенного SARS-CoV2.

Для группы пациентов, которые, согласно клиническим и лабораторным данным, не перенесли SARS-CoV2, была характерна тенденция к росту показателей теста АДФ-зависимой агрегации, не достигающая степени значимости ни по одному параметру.

Напротив, у пациентов, перенесших SARS-CoV2, во всех случаях повышение показателей агрегации и снижение – дезагрегации было значимым в сравнении с контрольной группой. Так, превышение уровня ИАТ составило 24,6% (p=0,025), СИАТ – 31,1% (p=0,019). Скорость агрегации также повышалась, различия достигали 31,3% (p=0,021). Степень снижения ИДТ,

отражающая замедление дезагрегации, составила 21,5% (p=0,034).

Только по содержанию в крови фактора Виллебранда было выявлено значимое превышение над контролем в группе больных, не перенесших SARS-CoV2 (на 27,3%, p=0,043). В то же время, у второй группы больных таковые различия составили 65,9% (p=0,007). Значимыми оказались также различия между группами по данному параметру (30,4%, p=0,035).

При анализе показателей плазменно-коагуляционного звена гемостаза также были выявлены значимые различия с контролем в обследованных группах пациентов с НЯК. При этом параметры, характеризующие первичные механизмы коагуляции, подвергались изменениям в наименьшей степени, величины АПТВ и ПИ не имели значимых различий с контролем в обеих подгруппах больных.

Напротив, показатели вторичных и конечных механизмов коагуляционного каскада были резко превышены. Так, содержание в крови РФМК в группе больных НЯК без SARS-CoV2 в анамнезе превосходило контрольный показатель на 133,4%, а у перенесших SARS-CoV2 – на 167,2% ( $p < 0,01$  в обоих случаях). различия по данному параметру между группами пациентов были незначимыми.

По показателю содержания РПДФ различия с контролем не оценивались, поскольку у здоровых лиц оно не определялось. Однако высокой степени значимости достигали различия между группами лиц без SARS-CoV2 в анамнезе и с таковым. Численные различия составляли 130,0% ( $p = 0,006$ ). Содержание в крови фибриногена было также выше у больных в сравнении с контрольной группой. У пациентов без

SARS-CoV2 в анамнезе различия составили 41,7% ( $p = 0,027$ ) после перенесенной коронавирусной инфекции - 54,2% ( $p = 0,019$ ).

Только в группе пациентов, перенесших SARS-CoV2, было определено значимое снижение активности антитромбина-III. Различия с контролем составили 27,6% ( $p = 0,015$ ), с группой больных без SARS-CoV2 в анамнезе – 20,2% ( $p = 0,044$ ).

Время фибринолиза значимо увеличивалось в обеих группах обследованных больных в сравнении с контролем, однако только на 20,8% при отсутствии SARS-CoV2 в анамнезе и на 68,3% - при наличии такового. Между группами различия составляли 39,3% и также были значимыми ( $p = 0,037$ ,  $p = 0,008$  и  $p = 0,026$ ).

Данные, полученные при тромбоэластографии у обследованных пациентов, представлены в таблице 3.

**Таблица 3. Показатели тромбоэластографии в группах обследованных.**

(Table 3. Indicators of thromboelastography in the examined groups).

Показатель	контрольная, n=80	Группа	
		пациенты с НЯК, n=92	
		без SARS-CoV2 в анамнезе	перенесшие SARS-CoV2
R, мин	7,3±0,5	6,7±0,5	5,8±0,2* <sup>@</sup>
K, мин	1,9±0,1	1,4±0,1*	1,2±0,1*
α, град.	56±4	61±4	66±4
МА, мм	54,1±3,5	63,0±3,5	68,4±4,2*
LY30, %	6,3±0,4	5,2±0,4*	3,7±0,1** <sup>@</sup>

Примечание: \* - наличие значимых различий с контрольной группой,  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$   
<sup>@</sup> - наличие значимых различий с группой без SARS-CoV2 в анамнезе,  $p < 0,05$

Время до начала свертывания (R) как у пациентов с НЯК, не имевших в анамнезе заболевания SARS-CoV2, так и при наличии такового было ниже, чем в контрольной группе, хотя значимые различия были выявлены только для подгруппы пациентов, перенесших SARS-CoV2 (20,5%,  $p = 0,030$ ).

Время развития устойчивого тромбообразования (K) также сокращалось только в подгруппе перенесенной коронавирусной инфекции (36,7%,  $p = 0,018$ ). Не было значимых различий по величине градуса α, отражающего развитие процесса свертывания крови.

Напротив, показатель МА имел превышение над контрольными величинами в подгруппе перенесших инфекцию SARS-CoV2, а между подгруппами обследованных пациентов значимых различий не было.

Было выявлено снижение показателя LY30 у больных, при этом более значимые различия с контролем и значимые различия с группой сравнения были определены при наличии SARS-CoV2 в анамнезе (41,4% и 28,8% соответственно). На протяжении периода клинического наблюдения пациентов обеих групп был проведен анализ частоты тромботических осложнений (рисунок 1).

Видно, что, в отличие от группы сравнения, тренд частоты тромбозомболических осложнений у лиц, перенесших SARS-CoV-2, был направлен на повышение, и, соответственно, число пациентов без таковых снижалось. Однако значимых различий определено не было, что требует дальнейшего наблюдения за пациентами основной группы (перенесшими коронавирусную инфекцию).

#### Обсуждение результатов

Развитие тромбозомболических осложнений у лиц, перенесших SARS-CoV-2, считается одной из основных

особенностей данной пандемии. Наиболее часто они имеют место у пациентов, предрасположенных к тромбозам, особенно у больных ИБС [19]. Однако и легочные, и венозные, и прочие источники тромбозов и эмболий также указываются исследователями в плане превышения частоты развития осложнений [6,30].

Неспецифический язвенный колит характеризуется сложным патогенезом, одним из компонентов которого является нарушение кровообращения в кишечной стенке [11], а потенциальными предикторами – гиперагрегация и гиперкоагуляция [22].

В течении НЯК ключевым механизмом является воспаление, которое само по себе изменяет функциональное состояние сосудистой стенки и способствует тромбообразованию [28]. Однако наличие дополнительных системных механизмов может являться ведущим фактором прогрессирования процесса [20].

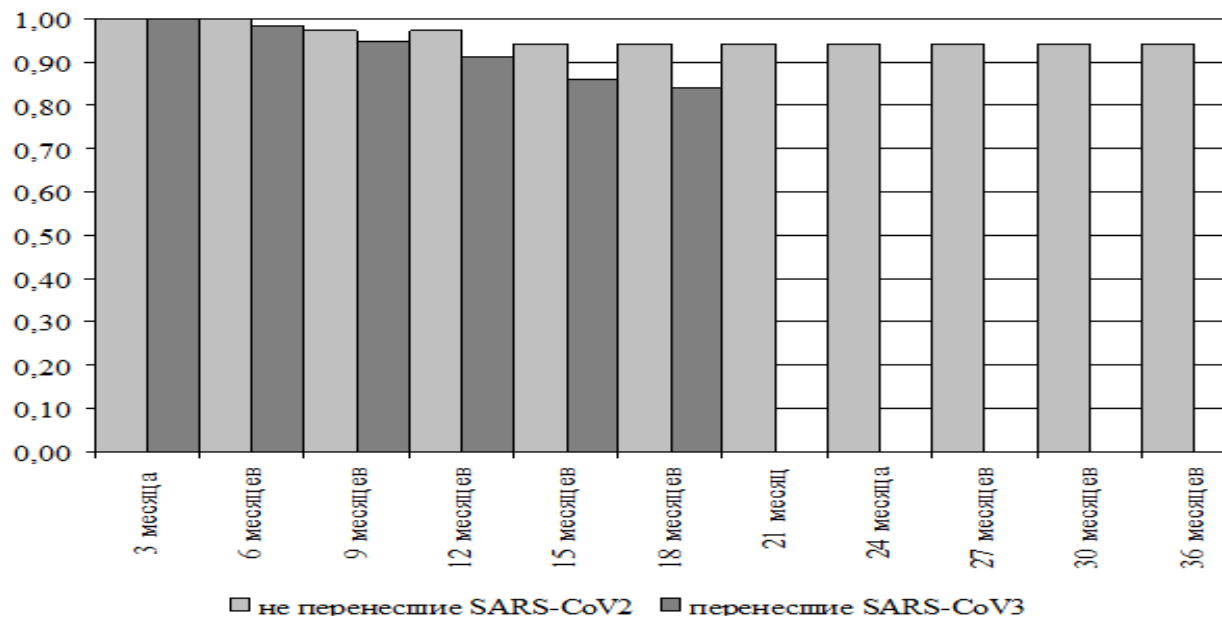
Уже в начале пандемии COVID-19 было обнаружено, что значительная часть риска негативных исходов заболевания связана с гемостазиологическими нарушениями, а именно – развитием характерной формы ДВС-синдрома в остром периоде [18,10].

Известно наличие формирования тромботических рисков после перенесенной инфекции COVID-19 у взрослых лиц [31,27]. Их проявления различны и реализуются, по мнению авторов, посредством патологической активации разных компонентов системы гемостаза и повреждения сосудистого эндотелия [23,16,7].

Неспецифический язвенный колит в силу своего патогенеза также приводит к изменениям со стороны системы гемостаза и в ряде случаев к повышению риска системных тромботических осложнений [13,14].

Соответственно, высока вероятность совмещения рисков тромбоза, ассоциированных с НЯК и перенесенным SARS CoV-2. Она реализуется в интерференции изменения функционального состояния системы гемостаза и сопутствующих механизмов [15].

Однако в подавляющем большинстве случаев исследований, ассоциирующих язвенный колит и COVID-19, рассматривалось влияние наличия колита, как хронического соматического заболевания, на исходы коронавирусной инфекции, но не наоборот [5].



**Рисунок 1. Число пациентов без тромбоземболических осложнений у обследованных больных НЯК в зависимости от перенесенного SARS-CoV-2.**

(Figure 1. The number of patients without thromboembolic complications in the examined patients with NAC, depending on the transferred SARS-CoV-2).

**Выводы:**

1. Выявлено наличие значимых нарушений нескольких показателей системы гемостаза, у пациентов с язвенным колитом, перенесших инфекцию SARS Cov-2 в сравнении с таковыми, не имевшими данной инфекции в анамнезе.

2. Не было выявлено существенных различий частоты тромбоземболических осложнений у пациентов с язвенным колитом, не переболевших SARS Cov-2 и имевших это заболевание в ходе пандемии.

**Конфликт интересов** - все авторы одинаково относятся к поиску литературы и написанию этой статьи.

**Разногласия** - авторы утверждают, что разногласий нет.

**Финансирование** - не проводилось.

**Литература:**

1. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М.: Ньюдиамед, 2001. – 296 с.  
 2. Гланц С. Медико-биологическая статистика. McGraw-Hill, 1994; М.: Практика, 1998. — 459 с.  
 3. Петрова Г.В., Грецова О.В., Старинский В.В. и др. Характеристика и методы расчета статистических показателей, применяемых в онкологии: практическое пособие. – М.: ФГУ МНИОИ им. П.А. Герцена Росздрава, 2005. – 39 с.  
 4. Ярец Ю.И. Тромбоэластография: основные показатели, интерпретация результатов. – Гомель: ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», 2018. - 26 с.  
 5. Abdulla M., Mohammed N., AlQamish J., Mosli M. Inflammatory bowel disease and COVID-19 outcomes: a meta-analysis. *Sci Rep.* 2022 Dec 9;12(1):21333. doi: 10.1038/s41598-022-25429-2.

6. Abou-Ismael M.Y., Diamond A., Kapoor S. et al. The hypercoagulable state in COVID-19: incidence, pathophysiology, and management // *Thromb Res.* Oct 2020; 194: 101–115.

7. Alam M.S., Czajkowsky D.M. SARS-CoV-2 infection and oxidative stress: Pathophysiological insight into thrombosis and therapeutic opportunities // *Cytokine Growth Factor Rev.* 2022; 63:44-57. doi: 10.1016/j.cytogfr.2021.11.001.

8. Ali M.A., Spinler S.A. COVID-19 and thrombosis: From bench to bedside // *Trends Cardiovasc Med.* 2021. 31 (3):143-160. doi: 10.1016/j.tcm.2020.12.004.

9. Bieksiene K., Zaveckiene J., Malakauskas K., Vaguliene N., Zemaitis M., Miliauskas S. Post COVID-19 Organizing Pneumonia: The Right Time to Interfere // *Medicina (Kaunas).* 2021. 57(3):283. doi: 10.3390/medicina57030283.

10. Bilaloglu S., Aphinyanaphongs Y., et al. Thrombosis in hospitalized patients with COVID-19 in a New York City health system // *JAMA.* 2020. 324(8): 799–801.

11. Bingmer K.E., Ebertz D.P., Violette A.K., Radow B.S., Rushing A.P., Loudon A.M., Moorman M.L. Multi-System Inflammatory Syndrome Presenting as Non-Specific Colitis: A Medical Diagnosis with a Surgical Presentation. *Am Surg.* 2021. Aug 12:31348211038572. doi: 10.1177/00031348211038572.

12. Briedis K., Aldujeli A., Aldujeili M., et al. Considerations for Management of Acute Coronary Syndromes During the SARS-CoV-2 (COVID-19) Pandemic // *Am J Cardiol.* 2020. 131:115-119. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.06.039.

13. Bouchal S., Alami B. et al. Cerebral venous thrombosis during relapse of ulcerative colitis: Case report with review of literature // *J Med Vasc*. 2021. 46(1): 22-27. doi: 10.1016/j.jdmv.2020.12.004.
14. Cheng K., Faye A.S. Venous thromboembolism in inflammatory bowel disease // *World J Gastroenterol*. 2020; 26(12):1231-1241. doi: 10.3748/wjg.v26.i12.1231.
15. Choudhury A., Sundaram M., Luwang T.T., Singh H., Sharma V. COVID induced mesenteric ischemia in a patient having ulcerative colitis and paroxysmal nocturnal haemoglobinuria in spite of thromboprophylaxis // *J R Coll Physicians Edinb*. 2023; doi: 10.1177/14782715221148642.
16. Colling M.E., Kanthi Y. COVID-19-associated coagulopathy: an exploration of mechanisms // *Vasc Med*; 2020. 25(5): 471–478.
17. Crook S.M., Quinton R.A. Cerebral Vascular Thrombosis Associated With Ulcerative Colitis and Primary Sclerosing Cholangitis // *Am J Forensic Med Pathol*. 2021; 42(1):81-84. doi: 10.1097/PAF.0000000000000592.
18. Gómez-Mesa J.E., Galindo-Coral S., Montes M.C., Muñoz Martín A.J. Thrombosis and Coagulopathy in COVID-19 // *Curr Probl Cardiol*. 2021. 46(3):100742. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2020.100742.
19. González-Calle D., Eiros R., Sánchez P.L. The heart and SARS-CoV-2. *Med Clin (Barc)*. 2022. 159(9):440-446. doi: 10.1016/j.medcli.2022.07.002.
20. Helms J., Tacquard C., Severac F. et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study // *Intensive Care Med*. 2020. 46(6): 1089–1098.
21. Hopkins C., Alanin M., Philpott C., Harries P., Whitcroft K., Qureishi A., Anari S., et al. Management of new onset loss of sense of smell during the COVID-19 pandemic - BRS Consensus Guidelines // *Clin Otolaryngol*. 2021. 46(1):16-22. doi: 10.1111/coa.13636.
22. Krylov A.A., Kozlovich I.V., Stolov S.V. *The extraintestinal manifestations of nonspecific ulcerative colitis*. *Ter Arkh*. 1993; 65(2): 80-2.
23. Mei Z.W., van Wijk X.M., Pham H.P. et al. Role of von willebrand factor in COVID-19 associated coagulopathy // *J Appl Lab Med*. 2021. 6(5): 1305–1315.
24. Purohit D., Ahirwar A.K., Sakarde A., Asia P., Gopal N. COVID-19 and lung pathologies // *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2021. 42(4):435-443. doi: 10.1515/hmbci-2020-0096.
25. Ragos V., Adamopoulou M., Manoli A., Katsinis S., Papouliakos S., Dimas O., Tsiambas E., et al. Impact of SARS-CoV-2 infection on oral carcinoma patients // *J BUON*. 2021; 26(5):1719-1722.
26. Scherer P.E., Kirwan J.P., Rosen C.J. Post-acute sequelae of COVID-19: A metabolic perspective // *Elife*. 2022;11:e78200. doi: 10.7554/eLife.78200.
27. Snell J. SARS-CoV-2 infection and its association with thrombosis and ischemic stroke: a review // *Am J Emerg Med*. 2021; 40:188-192. doi: 10.1016/j.ajem.2020.09.072.
28. Stark K., Massberg S. Interplay between inflammation and thrombosis in cardiovascular pathology // *Nat Rev Cardiol*. 2021. 18(9):666-682. doi: 10.1038/s41569-021-00552-1.
29. Tajbakhsh A., Gheibi Hayat S.M., Taghizadeh H. et al. COVID-19 and cardiac injury: clinical manifestations, biomarkers, mechanisms, diagnosis, treatment, and follow up // *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2021; 19(3):345-357. doi: 10.1080/14787210.2020.1822737.
30. Tan B.K., Mainbourg S., Friggeri A. et al. Arterial and venous thromboembolism in COVID-19: a study-level meta-analysis // *Thorax*. 2021. 76(10): 970–979.
31. Zdanyte M., Rath D., Gawaz M., Geisler T. Venous Thrombosis and SARS-CoV-2 // *Hamostaseologie*. 2022. 42(4):240-247. doi: 10.1055/a-1661-0283..

#### References:

- Barkagan Z.S., Momot A.P. *Diagnostika i kontroliruemaya terapiya narushenii gemostaza* [Diagnosis and controlled therapy of hemostasis disorders]. M.: Newdiamed, 2001. - 296 p. [in Russian]
- Glantz S. *Mediko-biologicheskaya statistika* [Medico-biological statistics]. McGraw-Hill, 1994; M.: Practice, 1998. - 459 p. [in Russian]
- Petrova G.V., Gretsova O.V., Starinsky V.V. *Kharakteristika i metody rascheta statisticheskikh pokazatelei primenyaemykh v onkologii: prakticheskoe posobie* [Characteristics and methods for calculating statistical indicators used in oncology: a practical guide]. – M.: FGU MNIOL im. P.A. Herzen Roszdrav, 2005. - 39 p. [in Russian]
- Yarets Yu.I. *Tromboelastografiya: osnovnye pokazateli, interpretatsiya rezul'tatov* [Thromboelastography: main indicators, interpretation of results]. - Gomel: GU "RSPC RMIEC", 2018. - 26 p. [in Russian]

#### Контактная информация:

**Калимолдина Губаршын Каппаскызы** – Кафедра внутренних болезней и ревматологии, НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.

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

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

**Телефон:** +7 775 402 95 87

Received: 07 August 2022 / Accepted: 02 April 2023 / Published online: 30 April 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.2.003

UDC 616.89-008:578.834.1

## MENTAL HEALTH OF MEDICAL WORKERS DURING COVID-19 PANDEMIC: A LITERATURE REVIEW

**Nurila E. Aryntayeva**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4047-4687>

**Isabel Griffin**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4113-8412>

**Tulay Koru-Sengul**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0974-8405>

**Gulshara E. Aimbetova**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9466-6297>

**Venera U. Baisugurova**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0182-7598>

**Fatima A. Bagiyarova**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0000-1321>

**Abzal Zhumagaliuly**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2968-1105>

<sup>1</sup> NCJSC «Asfendiyarov Kazakh National Medical University», Almaty, Kazakhstan;

<sup>2</sup> «Center for Disease Control and Prevention», Atlanta, Georgia, United States of America;

<sup>3</sup> University of Miami, Miller School of Medicine, Department of Public Health Sciences, Miami, Florida, United States of America.

### Abstract

**Background.** Medical workers at hospitals who were directly involved in the diagnosis, treatment, and care of *Covid-19* infected patients were at high risk of developing mental distress and other psychological health symptoms. The daily number of increased confirmed and suspected cases, stressful workload, lack of personal protection equipment and specific drugs, and adequate support led to the mental crisis of these healthcare workers.

**Aim.** To promote and maintain the mental health of medical workers, we aimed to evaluate the psychological symptoms of healthcare workers during the *Covid-19* pandemic.

**The research method.** To analyze and evaluate the mental health of healthcare workers during the *Covid-19* pandemic PubMed, Google Scholar, Web of Science, MEDLINE Complete, and Cochrane Library databases were used for the period of 2020 to 2023. Studies conducted on healthcare workers working during the COVID-19 pandemic, including physicians, paramedics, nurses, and other medical workers; cross-sectional studies, cohort studies, and case-control studies published in the English language were included for this study. Key terms used for this review include “healthcare workers” or “health care provider” or “medical workers” or “front line workers” or “professionals” or “nurses” or “doctor” and “mental health” or “mental disorder” or “mental illness” or “mental health status” or “psychiatric illness” and “Covid-19” or “coronavirus disease 2019” or “SARS-CoV-2” or “coronavirus disease”. Exclusion criteria: studies conducted with healthcare professionals outside of COVID-19, evidence-based medicine articles with clear conclusions, articles published in other languages. As a result 25 articles were selected for this review.

**Conclusions.** Covid-19 had a negative impact on the mental status of healthcare workers, especially frontline ones. Many studies showed that healthcare workers experienced symptoms of anxiety, depression, and insomnia during the COVID-19 pandemic and a lack of psychological services. Further strategies should address special interventions for screening and promoting the mental health of medical workers exposed to *Covid-19*.

**Keywords:** *healthcare workers, psychological/psychiatric issues, Covid-19, mental health, anxiety, depression, insomnia.*

### Резюме

## МЕНТАЛЬНОЕ ЗДОРОВЬЕ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ ВО ВРЕМЯ ПАНДЕМИИ COVID-19: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

**Нурилла Е. Арынтаева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4047-4687>

**Изабел Гриффин**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4113-8412>

**Тулэй Кору-Сенгул**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0974-8405>

**Гульшара Е. Аимбетова**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9466-6297>

**Венера Ю. Байсугурова**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0182-7598>

**Фатима А. Багиярова**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0000-1321>

**Абзал Жумагалиулы**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2968-1105>

<sup>1</sup> НАО «Казакский Национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, Республика Казахстан;

<sup>2</sup> Центр по Контролю и Профилактике Заболеваний, Атланта, Джорджия, США.

<sup>3</sup> Университет Майами, Медицинская Школа Миллера, Департамент Науки Общественного



**Здравоохранения, Майами, Флорида, США.**

**Актуальность.** Медицинские работники больниц, которые непосредственно участвовали в диагностике, лечении и уходе за пациентами, инфицированными Covid-19, подвергались высокому риску развития психического расстройства и других симптомов ментального здоровья. Ежедневное увеличение числа подтвержденных и подозреваемых случаев, напряженная рабочая нагрузка, отсутствие средств индивидуальной защиты и специфических лекарств, а также адекватной поддержки — все это приводит ментальному кризису медицинских работников.

**Цель:** Провести анализ источников по вопросу оценки ментального здоровья медицинских работников для укрепления и поддержания ментального здоровья медицинских работников во время пандемии Covid-19.

**Стратегия поиска.** Для поиска информации по анализу и оценке ментального здоровья медицинских работников во время пандемии Covid-19 были использованы базы данных PubMed, Google Scholar, Web of Science, MEDLINE Complete и Cochrane Library за период с 2020 по 2023 год. *Критерии включения в обзор:* исследования, проведенные с участием медицинских работников, работавших во время пандемии COVID-19, включая врачей, фельдшеров, медсестер и других медицинских работников; перекрестные, когортные и исследования "случай-контроль", опубликованные на английском языке. Ключевые термины: "медицинские работники" или "медицинские работники передовой линии", или "профессионалы", или "медсестры", или "врачи", и "психическое здоровье", или "психическое расстройство", или "ментальное здоровье", или "состояние психического здоровья" или "психическое заболевание" и "Covid-19", или "коронавирусная болезнь 2019", или "SARS-CoV-2", или "коронавирусная болезнь". *Критерии исключения:* исследования, проведенные с участием медицинских работников, не во время COVID-19, статьи, выдержанные в рамках доказательной медицины, с четкими выводами, статьи, опубликованные на других языках. В результате, для этого обзора было отобрано 25 статей.

**Выводы.** Covid-19 оказал негативное влияние на ментальное здоровье медицинских работников, в частности кто работал напрямую с пациентами с подтвержденным диагнозом Covid-19. Многие исследования показали, что медицинские работники испытывали симптомы тревоги, депрессии, бессонницы, а также отсутствие психологической консультации во время пандемии Covid-19. Дальнейшие стратегии должны предусматривать специальные мероприятия по скринингу и укреплению психологического здоровья медицинских работников, подвергающихся воздействию Covid-19.

**Ключевые слова:** медицинские работники, психологические/психиатрические проблемы, Covid-19, ментальное здоровье, тревога, депрессия, бессонница.

Түйіндеме

## **COVID-19 ПАНДЕМИЯСЫ КЕЗІНДЕГІ МЕДИЦИНА ҚЫЗМЕТКЕРЛЕРІНІҢ ПСИХИКАЛЫҚ ДЕНСАУЛЫҒЫ ӘДЕБИЕТТЕРГЕ ШОЛУ**

**Нурила Е. Арынтаева<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-4047-4687>

**Изабел Гриффин<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-4113-8412>

**Тулэй Кору-Сенгул<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-0974-8405>

**Гульшара Е. Аимбетова<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-9466-6297>

**Венера Ю. Байсугурова<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-0182-7598>

**Фатима А. Багиярова<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-0000-1321>

**Абзал Жумагалиулы<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-2968-1105>

<sup>1</sup> «С.Ж. Асфендиярова атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті» КеАҚ, Алматы қ., Қазақстан Республикасы

<sup>2</sup> Ауруларды бақылау және алдын алу орталығы, Атланта, Джорджия, Америка Құрама Штаттары;

<sup>3</sup> Майами Университеті, Миллер Медицина Мектебі, Қоғамдық Денсаулық Сақтау Ғылымдары Департаменті, Майами, Флорида, Америка Құрама Штаттары.

**Өзектілігі.** Covid-19 жұқтырған науқастарды диагностикалауға, емдеуге және күтуге тікелей қатысқан медицина қызметкерлерінде психиканың бұзылысы және психологиялық денсаулықтың басқа белгілерінің даму қаупі жоғары. Расталған және күдікті Covid-19 науқастарының күнделікті санының көбеюі, ауыр жұмыс жүктемесі, жеке қорғаныс құралдары мен арнайы дәрі - дәрмектердің болмауы, сондай-ақ тиісті қолдаудың болмауы медицина қызметкерлерінің психикалық дағдарысына әкелді.

**Мақсаты.** Медицина қызметкерлерінің психикалық денсаулығын нығайту және қолдау үшін біз Covid-19 пандемиясы кезінде медицина қызметкерлерінің психологиялық белгілерін бағалауға тырыстық.

**Іздеу стратегиясы.** Covid-19 пандемиясы кезіндегі медицина қызметкерлерінің психикалық денсаулығын талдау және бағалау үшін 2020-2023 жылдар аралығында PubMed, Google Scholar, Web of Science, MEDLINE Complete және Cochrane Library дерекқорлары пайдаланылды. Шолуға енгізу критерийлері: Covid-19 пандемиясы кезінде жұмыс жасаған дәрігерлер, фельдшерлер, медбикелер және басқа да медицина қызметкерлеріне жүргізілген зерттеулер; ағылшын тілінде жарияланған кросс-секционды, когорт және оқиға-бақылау зерттеулері. Бұл шолуда қолданылған негізгі терминдерге "денсаулық сақтау мамандары" немесе "алдыңғы қатардағы медицина

қызметкерлері" немесе "медбикелер" немесе "дәрігер" және "психикалық денсаулық" немесе "психикалық бұзылыс" немесе "ментальды денсаулық" немесе "психикалық денсаулық жағдайы" немесе "психикалық ауру" және "Covid-19" немесе "коронавирус ауруы 2019" немесе "SARS-CoV-2" немесе "коронавирус ауруы". *Алып тастау критерийлері:* COVID-19 кезінде емес, медицина қызметкерлерінің қатысуымен жүргізілген зерттеулер, дәлелді медицина аясында жасалған, нақты тұжырымдары бар мақалалар, басқа тілдерде жарияланған мақалалар. Нәтижесінде, осы шолу үшін 25 мақаланы.

**Қорытынды.** Covid-19 медицина қызметкерлерінің психикалық жағдайына, әсіресе науқастармен тікелей жұмыс жасаған дәрігерлерге қатты әсер етті. Зерттеулердің көп бөлігі медицина мамандарының Covid-19 пандемиясы кезінде мазасыздық, депрессия және ұйқысыздық белгілерін және психологиялық көмектің жоқтығын көрсетті. Келешектегі стратегиялар Covid-19 пандемиясы кезінде жұмыс жасаған медицина қызметкерлерінің психикалық денсаулығын скринингтеу және нығайту бойынша арнайы іс-шараларды көздеуі тиіс.

**Түйінді сөздер:** медицина қызметкері, психологиялық/психиатриялық мәселелер, Covid-19, психикалық денсаулық, мазасыздық, депрессия, ұйқысыздық.

#### Bibliographic citation:

Aryntayeva N.E., Griffin I., Koru-Sengul T., Aimbetova G.E., Baisugurova V.U., Bagiyarova F.A., Zhumagaliuly A. Mental crisis of healthcare workers during COVID-19 pandemic: a literature review // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 2, pp. 23-29. doi 10.34689/SH.2023.25.2.003

Арынтаева Н.Е., Гриффин И., Кору-Сенгул Т., Аимбетова Г.Е., Байсугурова В.Ю., Багиярова Ф.А., Жумагалиулы А. Ментальное здоровье медицинских работников во время пандемии COVID-19: обзор литературы // *Наука и Здравоохранение*. 2023. 2(Т.25). С. 23-29. doi 10.34689/SH.2023.25.2.003

Арынтаева Н.Е., Гриффин И., Кору-Сенгул Т., Аимбетова Г.Е., Байсугурова В.Ю., Багиярова Ф.А., Жумагалиулы А. COVID-19 пандемиясы кезіндегі медицина қызметкерлерінің психикалық денсаулығы: әдебиеттерге шолу // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2023. 2 (Т.25). Б. 23-29. doi 10.34689/SH.2023.25.2.003

#### Introduction

The coronavirus disease 2019 (Covid-19) started spreading in the Hubei province of China in December 2019 [25]. In March 2020 the World Health Organization (WHO) declared Covid-19 as an emergency outbreak worldwide [48]. As of March 30, 2023, Covid-19 has been diagnosed in 761,402,282 patients and was associated with 6,887,000 deaths globally [51]. This pandemic had an overwhelming impact on healthcare systems and medical staff as well. 206 countries stated positive cases of Covid-19 infection and medical workers remained as key persons for screening and treating patients with Covid-19 infection. The frontline workers who were directly working with patients with symptoms of Covid-19 were at high risk of getting infected compared to other healthcare workers [53]. The pandemic had been challenging for medical workers, especially for those who work in hospitals with suspected or confirmed patients of Covid-19 infection, which not only causes healthcare workers at a high risk to become infected but also results in a fear of spreading the infection to their relatives [6]. A different range of psychological outcomes also depended on excessive workload, working hours, over-enthusiastic media news, lack of medications and vaccines, inadequate personal protective equipment, feelings of being inadequately supported by health care administration, etc. [7, 46, 23, 45, 5, 41, 16, 29]. Routine of medical practice has been dramatically changed, and most of the healthcare workers' workplace have been switched to high-risk front-line works while having continuously change of diagnostic and treatment guidelines [28]. Additionally, increasing morbidity and mortality rates among healthcare workers had also a huge impact on the mental status of medical staff.

The sudden change in healthcare workers' role from medical staff to the patient might cause psychological symptoms such as helplessness, frustration, stigma, adjustment issues, and fear of discrimination from the

medical staff [38]. The Covid-19 infection had a high transmission rate, and the mortality was higher than that caused by middle east respiratory syndrome (MERS) and severe acute respiratory syndrome (SARS) combined despite the low mortality rate of 2%. [30]. Researchers also states the impact of the COVID-19 on mental status pointing out the phenomenon of vicarious traumatization and belief that this element is left untreated, which might have negative impact on mental health of medical workers leading to post-traumatic stress disorder [26, 27, 14, 4]. Additionally, *Alharbi J.* states burnout and fatigue among healthcare workers, while *Neto M.L. et al.* mentions the mental exhaustion. Only *Li Z. et al.* only study provided results vicarious traumatization among medical workers [26, 2, 36].

The article published during the SARS outbreak stated that healthcare workers are at high risk of developing depression, anxiety, insomnia, and stress symptoms during the Covid-19 pandemic [49, 50]. Moreover, there were many cases of suicidal deaths due to the impact of the Covid-19 pandemic. Covid-19 pandemic have also leaded physical and mental exhaustion among healthcare workers [19]. As a result, attention to the mental status of healthcare workers became imperative all over the world since patients' health depends on them [1, 9, 20, 40]. Some research studies have identified several factors associated with the mental status of healthcare workers, which are limited hospital resources, long shifts, the threat of exposure to the virus, disruption to sleep patterns, fear of exposure to family members, work-life balance, neglecting of family and personal needs with an increased workload, and finally lack of sufficient communication and updated information. All these factors have been contributing to increased mental and physical fatigue, stress, anxiety, and burnout among healthcare workers [1, 4, 6, 11, 21, 22, 39, 42, 43]. However, there is a lack of systematic appraisal

and critique of current studies. Based on these results, many scientific studies have been published recently. Most of these are original articles and reviews; however, only few studies were conducted on mental health of healthcare workers or provide results from different populations, mainly from China [28, 37, 33, 10]. Therefore, this review will address the main factors contributing to the mental crisis among healthcare workers during the Covid-19 pandemic.

To promote and maintain the mental health of medical workers, we aimed to evaluate the psychological symptoms of healthcare workers during the Covid-19 pandemic.

The main objectives of this review were to identify the association between socio-demographic, psychological, and Covid-19-related factors and mental health problems faced by medical workers.

**Literature search.** The literature review was conducted using databases such as PubMed, Google Scholar, Web of Science, MEDLINE Complete, and Cochrane Library. Key terms used for retrieving the studies were: stress, psychological, or psychiatric issues, mental health, and corona, Covid-19, novel coronavirus, and healthcare workers, medical staff, doctors, or healthcare professionals. All the articles published within the period of 2020 to 2023 original research articles relevant to the subject of the review were searched.

**Article selection.** Only original articles relevant to the title of the review in which researchers evaluated the mental status of healthcare workers were included in this review. A total of 25 articles were selected by initial screening. Out of these 6 were original, 4 were editorials, 5 were reviews, 5 were correspondence articles, 3 were letters, and 2 were ideas. Additional articles published before 2020 were included for the background and discussion sections of the study because of the valuable information related to the mental status of healthcare workers during MERS, SARS and other infection outbreaks, to compare mental status trends during these outbreaks as well.

**Inclusion criteria:** The inclusion criteria were applied based on the list below: a) healthcare workers working during the COVID-19 pandemic, including physicians, paramedics, nurses, and other medical workers; b) cross-sectional studies, cohort studies, and case-control studies; c) published in the English language.

**Exclusion criteria:** All articles that were either not original articles or were not peer-reviewed, such as review articles, studies are not conducted on healthcare workers during COVID-19, not estimated prevalence, used not validated questionnaire, and published in other languages are excluded from the literature review.

**Socio-demographic characteristics.** The mean age of the healthcare workers ranged between 26–40 years, and most of the participants were females (69%–86%). According to *Lai J. et al.*'s study, professional title and being a woman was highly associated with depression, anxiety, and distress symptoms [21]. Additionally, *Liang Y. et al.*'s study assessed the relationship between the age of participants and depressive symptoms. Younger healthcare workers had a higher rate of self-depression compared to older ones. However, the association was not statistically significant [24].

*Cai H. et al.*'s study also stated that participants' age can differently cause stress symptoms. 31–40 years old

healthcare workers were more likely stressed about their family members getting infected compared to medical workers older than 50 years. However, staff older than 50 years of age were more stressed about the patient's death. Self-safety was also important for medical workers aged 41–50 years. Excessive workload and lack of personal protective equipment were one of the main factors leading to stress symptoms among older healthcare workers [7].

*Liang Y. et al. and Lai J. et al.*'s studies were also assessing depressive symptoms and the degree of anxiety among frontline healthcare workers [21, 24]. According to *Liang Y. et al.*'s study, there were significant differences in depression and anxiety symptoms among medical staff working in Covid-19 infected patients' departments and other departments. Front-line medical workers and those who worked in Wuhan departments had a higher rate of depressive symptoms, severe anxiety, and insomnia. Moreover, nurses had a higher rate of depression, anxiety, and insomnia symptoms compared to professionals. Also, nurses felt more nervous and anxious compared to doctors [7].

#### Psychological characteristics

*Xiao H. et al.*'s study assessed sleep quality, self-efficacy, degrees of stress, and anxiety among medical workers and studied social support provided by health departments. Based on the results of this study, social support increased the rate of self-efficacy and reduced their level of stress and anxiety. There was a statistically significant relation between sleep quality and social support [53]. According to *Cai H. et al.*'s study, worries about family members, self-safety, and patient death were one of the leading factors causing stress among healthcare workers. This study also evaluated excessive workload, social support provided by hospital administration, and financial compensation [7]. The study conducted by *Lai J. et al.* in 34 Chinese hospitals reported that ¼ of 1257 medical professionals reported distress symptoms, 50% of them were depressed, a third of healthcare workers felt insomnia symptoms, and ⅔ of them were anxious [21].

The study conducted in India showed that the main factors causing depression among medical workers were fear of being quarantined, getting infected themselves and family members, not properly the usage of personal protective equipment, etc. In order to reduce the stigma community awareness should be increased [34].

**Covid-19 associated stress.** *Cai H. et al.*'s study tried to find factors that reduce the level of stress during Covid-19. Family safety was one of the main factors in reducing stress compared to other factors such as prevention actions and psychological support from the health administration itself [7]. According to *Kang L. et al.*'s study, contact with Covid-19 infected patients and access to psychological resources are associated with mental health issues. Direct contact was highly associated whereas access to psychological materials was inversely associated with the part of mental health issues. Participants who had a high level of mental health issues had poor physical health [20]. A study from India stated that positive motivational factors such as positive role models, supportive family, and colleagues, appreciation by patients, and knowledge and acceptance of being infected need to be strengthened to protect and promote the mental status of healthcare

workers. Additionally, the negative factors related to patient care include stigma, the multiple needs of the patients, and the need for clear management plans. Setting up multidisciplinary teams and screening surveys should be conducted to overcome negative factors affecting the mental status of medical professionals [31].

#### **Psychological support.**

Based on *Cai H. et al's* study, the protective measures used by healthcare workers were knowledge of infection transmission and prevention, positive attitude, social isolation, and social support [7]. Healthcare workers with a high level of mental issues were more interested in self-protection skills, and more needed psychological support from psychotherapists and psychiatrists. Participants who had mild levels of stress mostly needed information from media sources whereas medical workers who had a high level of stress desired to receive information directly from professionals [20].

#### **Discussion.**

This literature review provides information that healthcare workers had a considerable level of depression, anxiety, stress, and insomnia during the Covid-19 pandemic. Covid-19-related factors leading to the mental health crisis among healthcare workers include infection transmission, lack of treatment guidelines, and protective vaccines. Global connectivity and huge media coverage led to catastrophic reactions during Covid-19 [47, 19].

Different studies have shown that epidemics can lead to severe psychological outcomes for people. For instance, it can cause different psychological symptoms, and even worsen existing diseases in human beings. The feeling of getting infected can develop a worry of getting sick or dying, excessive level of anxiety, being helpless, and blaming other people who got sick. The psychological morbidities that people develop might include stress, anxiety, depression, panic attacks, posttraumatic stress disorder symptoms, somatic symptoms, psychosis, and even suicidality [21, 32, 44].

As previously stated, most of the studies reported that healthcare workers especially those working in the frontline at the infectious departments, intensive care units, or emergency departments were at high risk of developing psychological disorders [35]. Also, the prevalence rate of depression varied significantly among different types of medical workers. For instance, nursing assistants had a high prevalence rate of depression compared to other healthcare workers [5]. The current literature review also found that medical workers were at high risk of developing mental crises during the Covid-19 pandemic. However, some studies showed that there is no significant difference in stress levels between healthcare workers working frontline and other departments.

The research conducted during the SARS outbreak also stated that frontline healthcare workers are at higher risk of developing post-traumatic stress disorder. According to *Lee S.M. et al's* study, healthcare workers in the emergency department were at higher risk of developing post-traumatic stress disorder compared to the professionals in the psychiatric department [23]. However, none of the included studies for this review evaluated post-traumatic stress disorder among healthcare workers.

A systematic review conducted on the mental health of

healthcare workers during the pandemic reported the effect of social support and coping. According to the current review, the main risk factors leading to psychiatric illnesses were lack of communication, social support, lack of training, and maladaptive coping [35]. A study conducted by *Xiao H. et al.* reported the effect of social support on levels of depression, anxiety, insomnia, and self-efficacy [53]. This review provided information that nurses have a higher level of depressive and anxiety symptoms compared to professionals. However, a study conducted in Singapore reported that single doctors are at a higher risk of developing psychological problems compared to married nurses [8].

During the pandemic, professionals mostly focus on the biological and physical characteristics of human beings rather than their psychological needs. Certain actions were taken by the Chinese government to solve psychological problems among their population. They created emergency psychological crisis intervention guidelines for patients infected with Covid-19 [34]. In order to reduce psychological morbidities among healthcare workers, certain strategies were implemented in China, which include the use of shift duties, providing psychological intervention teams, and online platforms with psychological and medical advice. 4 different teams were included in the psychological intervention: the psychological intervention technical support team, the psychosocial response team, the psychological assistance hotline teams, psychological intervention medical team [20]. *Rana W. et al's* study also suggested the development of a psychological crisis intervention team [38].

There were some limitations in the included studies. All of them were cross-sectional studies in which data were collected from days to months. Only one study collected data from 37 hospitals and 3 different geographical areas. Other studies were conducted in only one place limiting their generalizability within the country. The results of these studies may not be used in developing countries 5 the studies were conducted in China. 3 studies included in this review had a sample size of more than 550. The larger sample size studies would better identify psychological issues among healthcare workers.

#### **Conclusion**

The health administrations should consider creating multidisciplinary mental health teams to work with mental health problems and provide psychological support to both healthcare workers and patients. Assessment and evaluation of mental status can be conducted using applications like whats app, telegram, or chat depending on geographic locations. Healthcare workers involved in the diagnosis and treatment of patients with Covid-19 should regularly screen to evaluate levels of depression, stress, anxiety, and insomnia. Therefore, it is crucial to timely address mental health problems among healthcare professionals through psychological teams [12, 13].

**Contributors.** All the authors equally participated in the selection, assessment, and analysis of the selected studies. All of them have approved the final article.

**Conflict of interest.** The authors declared no potential conflicts of interest with respect to the authorship, research, and publication of this article.

**Funding.** The authors received no financial support for the authorship, research, and publication of this article.

**References:**

1. Adams J.G., Walls R.M. Supporting the health care workforce during the COVID-19 global epidemic // *Jama*. 2020. 323(15):1439–1440.
2. Alharbi J., Jackson D., Usker K. The potential for COVID-19 to contribute to compassion fatigue in critical care nurses // *J. Clin. Nurs*. 2020 Apr 28. doi: 10.1111/jocn.15314.
3. Almaghrabi R.H., Alfaraidi H.A., Al Hebshi W.A., Albaadani M.M. Healthcare workers experience in dealing with coronavirus (COVID-19) pandemic // *Saudi Med J*. 2020. 41(6):657–60.
4. Vahia V.N., Diagnostic and statistical manual of mental disorders 5: A quick glance. *Indian J Psychiatry*. 2013;55(3):220-223. doi:10.4103/0019-5545.117131
5. Azoulay E., Cariou A., Bruneel F., Demoule A., Kouatchet A., Reuter D., Soupart V., Combes A., Klouche K., Argaud L., Barbier F., Jourdain M., Reignier J., Papazian L., Guidet B., Géri G., Resche-Rigon M., Guisset O., Labbé V., Mégarbane B., Kentish-Barnes N. Symptoms of Anxiety, Depression, and Peritraumatic Dissociation in Critical Care Clinicians Managing Patients with COVID-19. A Cross-Sectional Study // *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2020. 202(10), 1388–1398. <https://doi.org/10.1164/rccm.202006-2568OC> (Accessed: January 27, 2020).
6. Boyraz G., Legros D.N. Coronavirus disease (COVID-19) and traumatic stress: probable risk factors and correlates of posttraumatic stress disorder // *Journal of Loss and Trauma*. 2020. 25(6-7), 503–522.
7. Cai H., Tu B., Ma J., Chen L., Fu L., Jiang Y., Zhuang Q. Psychological impact and coping strategies of frontline medical staff in Hunan between January and March 2020 during the outbreak of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Hubei, China // *Med Sci Monit*. 2020 Apr 15;26:e924171. doi: 10.12659/MSM.924171. PMID: 32291383; PMCID: PMC7177038.
8. Chan A.O.M., Huak C.Y. Psychological impact of the 2003 severe acute respiratory syndrome outbreak on health care workers in a medium size regional general hospital in Singapore. *Occup Med. Oxf. Engl.* 2004. 54:190–196.
9. Choi K.R., Skrine J.K., Logsdon C.M. Nursing and the novel coronavirus: risks and responsibilities in a global outbreak // *J Adv Nurs*. 2020. 76(7):486–1487. doi: 10.1111/jan.14369.
10. Danet A. Psychological impact of COVID-19 pandemic in western frontline healthcare professionals. a systematic review // *Med Clin (Barc)*. 2021;156(9):449–58.
11. De Paiva L.C., Canário A.C.G., de Paiva China E.L.C. Burnout syndrome in health-care professionals in a university hospital // *Clinics*. 2017. 72(5):305–309.
12. Folkman S., Greer S. Promoting psychological well-being in the face of serious illness: when theory, research, and practice inform each other // *Psychooncology*. 2000. 9:11–19.
13. Galanis P., Vraka I., et al. Seroprevalence of SARS-CoV-2 antibodies and associated factors in healthcare workers: a systematic review and meta-analysis // *J Hosp Infect*. 2021;108:120–34.
14. Ghaffari M.E., Mortezaipoor A., Heidarimoghdam R. Letter to Editor: Vicarious traumatization in the general public, members, and non-members of medical teams aiding in COVID-19 control. *Brain Behav Immun*. 2020 Apr 7:S0889-1591(20)30450-5. doi: 10.1016/j.bbi.2020.04.006.
15. Hall R.C.W., Hall R.C.W., Chapman M.J. The 1995 Kikwit Ebola outbreak: lessons hospitals and physicians can apply to future viral epidemics // *Gen. Hosp. Psychiatry*. 2008. 30:446–452.
16. Hart P.S., Chinn S., Soroka S. Politicization and polarization in COVID-19 news coverage // *Sci Commun*. 2020;42:679–97.
17. Ho C.S., Chee C.Y., Ho R.C. Mental health strategies to combat the psychological impact of COVID-19 beyond paranoia and panic // *Ann. Acad. Med. Singapore*. 2020. 49:1–3.
18. Houghton C., Meskell P., Delaney H., Smalle M., Glenton C., Booth A., et al. Barriers and facilitators to healthcare workers' adherence with infection prevention and control guidelines for respiratory infectious diseases: a rapid qualitative evidence synthesis // *Emergencias*. 2021;33(1):62–4.
19. Huang Y., Zhao N. Mental health burden for the public affected by the COVID-19 outbreak in China: Who will be the high-risk group? // *Psychol Health Med*. 2021;26(1):23–34.
20. Kang L., Li Y., Hu S. The mental health of medical workers in Wuhan, China dealing with the 2019 novel coronavirus // *The Lancet Psychiatry*. 2020. 7(3):e14.
21. Lai J., Ma S., Wang Y. Factors associated with mental health outcomes among health care workers exposed to coronavirus disease 2019 // *JAMA Netw open*. 2020. 3(3):e203976.
22. Lee S.A., Jobe M.C., Mathis A.A. Mental health characteristics associated with dysfunctional coronavirus anxiety. *Psychol Med*. 2021 Jun;51(8):1403-1404. doi: 10.1017/S003329172000121X. Epub 2020 Apr 16. PMID: 32297852; PMCID: PMC7184195.
23. Lee S.M., Kang W.S., Cho A., Kim T., Park J.K. Psychological impact of the 2015 MERS outbreak on hospital workers and quarantined hemodialysis patients // *Compr. Psychiatry*. 2018. 87:123–127.
24. Liang Y., Chen M., Zheng X., Liu J. Screening for Chinese medical staff mental health by SDS and SAS during the outbreak of COVID-19 // *J. Psychosom. Res*. 2020. 133:1101–1102.
25. Li Q., Guan X., Wu P., Wang X., Zhou L., Tong Y., et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia // *N. Engl. J. Med*. 2020. 382(13):1199–1207.
26. Li Z., Ge J., Yang M., Feng J., Qiao M., Jiang R., et al. Vicarious traumatization in the general public, members, and non-members of medical teams aiding in COVID-19 control // *Brain Behav. Immun*. 2020 Mar 10:S0889-1591(20)30309-3. doi: 10.1016/j.bbi.2020.03.007.
27. Li Z., Ge J., Yang M., Feng J., Liu C., Yang C. Vicarious traumatization: a psychological problem that cannot be ignored during the COVID-19 pandemic. *Brain Behav Immun*. 2020 Apr 20: S0889-1591(20)30613-9. doi: 10.1016/j.bbi.2020.04.047.
28. Luo Y., Chua C.R., et al. A systematic review of the impact of viral respiratory epidemics on mental health: an

implication on the coronavirus disease 2019 pandemic // *Front Psychiatry*. 2020;11:565098.

29. Lynch J., Evans N., Ice E., Costa D.K. Ignoring nurses: media coverage during the COVID-19 pandemic // *Ann Am Thorac Soc*. 2021;18(8):1278–82.

30. Mahase E. Coronavirus covid-19 has killed more people than SARS and MERS combined, despite a lower case fatality rate // *BMJ*. 2020. 368:m641.

31. Mohindra R., R.R., Suri V., Bhalla A., Singh S.M. Issues relevant to mental health promotion in frontline health care providers managing quarantined/isolated COVID-19 patients // *Asian J Psychiatr*. 2020 Jun;51:102084. doi: 10.1016/j.ajp.2020.102084. Epub 2020 Apr 7. PMID: 32289728; PMCID: PMC7138416.

32. Müller N. In: *Key Issues in Mental Health*. Sartorius N., Holt R.I.G., Maj M., editors. S. Karger A.G.; Basel: Infectious diseases and mental health; 2014. pp. 99–113.

33. Muller A.E., Hafstad E.V., Himmels J.P.W., Smedslund G., Flottorp S., Stensland S.O., et al. The mental health impact of the covid-19 pandemic on healthcare workers, and interventions to help them: a rapid systematic review // *Psychiatry Res*. 2020;293:113441.

34. National Health Commission of the People's republic of China. The guidelines of psychological crisis intervention for COVID-19 pneumonia. Available at: <http://www.nhc.gov.cn/jkj/s3577/202001/6adc08b966594253b2b791be5c3b9467>. January 27, 2020.

35. Naushad V.A., Bierens J.J., Nishan K.P. et al. A systematic review of the impact of the disaster on the mental health of medical responders // *Prehospital Disaster Med*. 2019. 34:632–643.

36. Neto M.L.R., Almeida H.G., Esmeraldo J.D. et al. When health professionals look death in the eye: the mental health of professionals who deal daily with the 2019 coronavirus outbreak // *Psychiatry Res*. 2020 Apr. 13 doi: 10.1016/j.psychres.2020.112972.

37. Pappa S., Ntella V., et al. Prevalence of depression, anxiety, and insomnia among healthcare workers during the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis // *Brain Behav Immun*. 2020;88:901–7.

38. Rana W., Mukhtar S., Mukhtar S. Mental health of medical workers in Pakistan during the pandemic COVID-19 outbreak // *Asian J Psychiatr*. 2020 Jun;51:102080. doi: 10.1016/j.ajp.2020.102080. Epub 2020 Apr 7. PMID: 32283512; PMCID: PMC7139243.

39. Restauri N., Sheridan A.D. Burnout and posttraumatic stress disorder in the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: intersection, impact, and interventions // *J Am Coll Radiol*. 2020. 17(7):921–926. doi: 10.1016/j.jacr.2020.05.021.

40. Rimmer A. Covid-19: give NHS staff rest spaces and free parking not thank yous, says the doctor // *BMJ*. 2020. 368:1171. doi: 10.1136/bmj.m1171.

41. Rosenbaum L. Facing covid-19 in Italy: ethics, logistics, and therapeutics on the epidemic's front line.

*Recenti Prog Med*. 2020;111(4):192–7.

42. Shanafelt T.D., Boone S., Tan L. Burnout and satisfaction with work-life balance among US physicians relative to the general US population // *Arch Intern Med*. 2012. 172(18):1377–1385.

43. Shanafelt T.D., Hasan O., Dyrbye L.N. Changes in burnout and satisfaction with work-life balance in physicians and the general US working population between 2011 and 2014 // *Mayo Clin Proc*. 2015. 90(12):1600–1613.

44. Sim K., Huak, Chan Y., Chong P.N., Chua H.C., Wen, Soon S. Psychosocial and coping responses within the community health care setting towards a national outbreak of an infectious disease // *J. Psychosom. Res*. 2010. 68:195–202.

45. Styra R., Hawryluck L., Robinson S., Kasapinovic S., Fones C., Gold W.L. Impact on health care workers employed in high-risk areas during the Toronto SARS outbreak // *J. Psychosom. Res*. 2008. 64:177–183.

46. Tam C.W.C., Pang E.P.F., Lam L.C.W., Chiu H.F.K. Severe acute respiratory syndrome (SARS) in Hong Kong in, 2003: stress and psychological impact among frontline healthcare workers // *Psychol. Med*. 2004. 34:1197–1204.

47. Tang L., Bie B., Park S.E., Zhi D. Social media and outbreaks of emerging infectious diseases: a systematic review of the literature // *Am. J. Infect. Control*. 2018;46:962–972.

48. World Health Organization. Statement on the Second Meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee Regarding the Outbreak of Novel Coronavirus (2019-nCoV) Published January 30, 2020. Accessed: December 6, 2022: [https://www.who.int/news/item/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/news/item/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov))

49. Wu K.K., Chan S.K., Ma T.M. Posttraumatic stress after SARS // *Emerg. Infect. Dis*. 2005. 11:1297–1300.

50. Wu K.K., Chan S.K., Ma T.M. Posttraumatic stress, anxiety, and depression in survivors of the severe acute respiratory syndrome (SARS) // *J. Trauma. Stress*. 2005. 18:39–42.

51. World Health Organization. 2023. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Accessed: December 6, 2022: <https://covid19.who.int/>

52. Xiang Y.-T., Yang Y., Li W., Zhang L., Zhang Q., Cheung T., Ng C.H. Timely mental health care for the 2019 novel coronavirus outbreak is urgently needed // *Lancet. Psychiatry*. 2020. 7(3):228–229.

53. Xiao H., Zhang Y., Kong D., Li S., Yang N. The effects of social support on sleep quality of medical staff treating patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in January and February 2020 in China // *Med Sci Monit*. Mar 5, 2020. 26:e923549. doi: 10.12659/MSM.923549. PMID: 32132521; PMCID: PMC7075079.

#### Contact information:

**Aryntayeva Nurila Esimzhankyzy** - Ph.D. candidate at the NCJSC “Asfendiyarov Kazakh National Medical University”, Almaty, Republic of Kazakhstan

**Postal address:** Republic of Kazakhstan, Almaty, Tole bi street, 94

**E-mail:** nurila.aryntay@gmail.com, nxa428@umail.miami.edu

**Phone:** +77774005436

Received: 22 November 2022 / Accepted: 28 February 2023 / Published online: 30 April 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.2.004

УДК 578.834.1

## REHABILITATION OF PATIENTS WHO HAVE UNDERGONE COVID-19

**Ayaulym S. Skakova<sup>1</sup>,**

**Lyazzat K. Kosherbayeva<sup>1</sup>,** <https://orcid.org/0000-0001-8376-4345>

**Akmaral Zh. Zharimbetova<sup>2</sup>, Anuar D. Akhmetzhan<sup>3</sup>, Larisa N. Yarovaya<sup>2</sup>,**

**Oxana A. Yurkovskaya<sup>4</sup>,** <https://orcid.org/0000-0002-6251-5574>

**Yerbol M. Smail<sup>4</sup>,** <https://orcid.org/0000-0003-3881-3747>

**Altynay M. Dosbayeva<sup>4</sup>,** <https://orcid.org/0000-0002-0554-2680>

**Zhanar M. Zhumanbayeva<sup>4</sup>,** <http://orcid.org/0000-0001-8941-862X>

<sup>1</sup> NCJSC «Al-Farabi Kazakh National University», Almaty c., Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup> City Polyclinic №7 of Almaty, Almaty c., Republic of Kazakhstan;

<sup>3</sup> NCJSC «Asfendiyarov Kazakh National Medical University», Almaty c., Republic of Kazakhstan;

<sup>4</sup> NCJSC «Semey medical university», Semey c., Republic of Kazakhstan.

### Abstract

**Introduction.** Patients who have suffered pneumonia caused by COVID-19, after discharge from the hospital and return to normal life, face violations of the function of external respiration, limitations of physical performance, social and psycho-emotional functioning. The importance of rehabilitation during COVID-19 has been emphasized by the World Health Organization, the main purpose of which is to improve respiratory symptoms, preserve functions and reduce complications, as well as prevent disability.

**The aim** of our study is to evaluate the effectiveness of rehabilitation measures in those patients who have undergone COVID-19.

**Materials and methods.** A descriptive retrospective study. The case histories of patients who have passed all stages of rehabilitation after COVID-19 for one year in 3 organizations of the city of Almaty have been studied. The study included patients who had completed three full stages of rehabilitation. Of all 150 people, only 55 have passed the 3rd stage of medical rehabilitation. The recovery program after COVID-19 was developed individually. The rehabilitation plan included physical therapy, kinesiotherapy, massage, physiotherapy, mechanotherapy, psychological correction. The effectiveness of rehabilitation measures was assessed on the basis of specific scales and functional tests.

**Results.** The indicator of the rehabilitation routing scale in patients who underwent COVID-19 after a course of rehabilitation significantly increased. According to the modified MRC dyspnea scale, an average degree of 2 points was determined in all 55 patients, after the course it turned into a mild degree of 1 point. According to the functional test of a six-minute walk, functional class II was determined in all patients before rehabilitation, after class I. Before rehabilitation, the Barthel Index was determined at an average of 75 points, after 90 points. The Saturation Index before the courses was determined at an average of 90 percent, after 97 percent.

**Conclusion.** All indicators increased statistically significantly after, which confirms the effectiveness of passing all stages of medical rehabilitation for patients who have undergone COVID-19.

**Keywords.** Rehabilitation, COVID-19, scale, quality of life, physiotherapy.

### Резюме

## РЕАБИЛИТАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19

**Аяулым С. Скакова<sup>1</sup>,**

**Ляззат К. Кошербаева<sup>1</sup>,** <https://orcid.org/0000-0001-8376-4345>

**Акмарал Ж. Жаримбетова<sup>2</sup>, Ануар Д. Ахметжан<sup>3</sup>, Лариса Н. Яровая<sup>2</sup>,**

**Оксана А. Юрковская<sup>1</sup>,** <https://orcid.org/0000-0002-6251-5574>

**Ербол М. Смаил<sup>1</sup>,** <https://orcid.org/0000-0003-3881-3747>

**Алтынай М. Досбаева<sup>4</sup>,** <https://orcid.org/0000-0002-0554-2680>

**Жанар М. Жуманбаева<sup>4</sup>,** <http://orcid.org/0000-0001-8941-862X>

<sup>1</sup> НАО «Казахский национальный университет имени аль-Фараби» г. Алматы, Республика Казахстан;

<sup>2</sup> КГП на ПХВ «Городская поликлиника №7» Управления общественного здравоохранения г. Алматы, г. Алматы, Республика Казахстан;

<sup>3</sup> НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, Республика Казахстан;

<sup>4</sup> НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.

**Введение.** Пациенты, перенесшие пневмонию, обусловленную COVID-19, после выписки из стационара и возвращения к обычной жизнедеятельности, сталкиваются с нарушениями функции внешнего дыхания, ограничениями физической работоспособности, социального и психоэмоционального функционирования. Важность реабилитации при COVID-19 была подчеркнута Всемирной организацией здравоохранения, основной целью которой является улучшение респираторных симптомов, сохранение функций и уменьшение осложнений, и предотвращение инвалидности.

**Целью** нашего исследования является оценка эффективности реабилитационных мероприятий, у пациентов перенесших COVID-19.

**Материалы и методы.** Описательное ретроспективное исследование. Изучены истории болезни пациентов, прошедших все этапы реабилитации после COVID-19 в течении одного года в 3-х организациях города Алматы. На исследование были взяты пациенты, прошедшие три полных этапа реабилитации. Из всех 150 человек только 55 прошли 3-й этап медицинской реабилитации. Программа восстановления после COVID-19 разрабатывалась индивидуально. План реабилитационных мероприятий включал в себя лечебную физкультуру, кинезиотерапию, массаж, физиопроцедуры, механотерапию, психологическую коррекцию. Эффективность реабилитационных мероприятий оценивалась на основании специфических шкал и функциональных тестов.

**Результаты.** Показатель шкалы реабилитационной маршрутизации у пациентов, перенесших COVID-19, после курса реабилитации значительно повысились. По модифицированной шкале одышки mMRC у всех 55 пациентов определялась средняя степень в 2 балла, после курса перешла в легкую степень в 1 балл. По функциональному тесту шестиминутной ходьбы у всех пациентов до реабилитации определялся функциональный класс II, после I. До реабилитации Индекс Бартела определялся в среднем в 75 баллов, после в 90 баллов. Показатель сатурации до проведения курсов определялся в среднем в 90 процентов, после в 97 процентов.

**Выводы.** Все показатели статистически значимо повысились после, что утверждает об эффективности прохождения всех этапов медицинской реабилитации пациентам, перенесших COVID-19.

**Ключевые слова.** Реабилитация, COVID-19, шкала, качество жизни, физиотерапия.

Түйіндеме

## COVID-19 ЖҰҚТЫРҒАН НАУҚАСТАРДЫ ОҢАЛТУ

**Аялым С. Скакова<sup>1</sup>,**

**Ляззат К. Кошербаева<sup>1</sup>,** <https://orcid.org/0000-0001-8376-4345>

**Акмарал Ж. Жаримбетова<sup>2</sup>, Ануар Д. Ахметжан<sup>3</sup>, Лариса Н. Яровая<sup>2</sup>,**

**Оксана А. Юрковская<sup>1</sup>,** <https://orcid.org/0000-0002-6251-5574>

**Ербол М. Смаил<sup>1</sup>,** <https://orcid.org/0000-0003-3881-3747>

**Алтынай М. Досбаева<sup>4</sup>,** <https://orcid.org/0000-0002-0554-2680>

**Жанар М. Жуманбаева<sup>4</sup>,** <http://orcid.org/0000-0001-8941-862X>

<sup>1</sup> «Әл-Фараби атындағы қазақ ұлттық университеті» КеАҚ, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup> ШЖҚ «№7 қалалық емханасы» КМК, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>3</sup> «С.Д. Асфендияров атындағы қазақ ұлттық медицина университеті» КеАҚ, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>4</sup> «Семей медицина университеті» КеАҚ, Семей қ., Қазақстан Республикасы.

**Кіріспе.** Ауруханадан шыққаннан кейін және қалыпты өмірге оралғаннан кейін COVID-19 туындаған пневмониямен ауыратын науқастар сыртқы тыныс алу функциясының бұзылуына, физикалық өнімділіктің, Әлеуметтік және психоэмоционалды жұмысының шектеулеріне тап болады. Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымы COVID-19 кезінде оңалтудың маңыздылығын атап өтті, оның негізгі мақсаты тыныс алу белгілерін жақсарту, функцияларды сақтау және асқынуларды азайту және мүгедектіктің алдын алу болып табылады.

**Мақсаты.** COVID-19 жұқтырған науқастарда оңалту шараларының тиімділігін бағалау.

**Материалдар мен әдістер.** Зерттеу дизайны сипаттамалық ретроспективті зерттеу болып табылады. Алматы қаласының 3 ұйымында бір жыл ішінде COVID-19-дан кейін оңалтудың барлық кезеңдерінен өткен пациенттердің ауру тарихы талданды. Зерттеуге оңалтудың үш толық кезеңінен өткен пациенттер енгізілді. Барлық 150 адамның 55-і ғана медициналық оңалтудың 3-ші кезеңінен өтті. COVID-19 қалпына келтіру бағдарламасы жеке әзірленді. Оңалту жоспарына физиотерапия, кинезиотерапия, массаж, физиотерапия, механотерапия, психологиялық коррекция кірді. Оңалту шараларының тиімділігі арнайы шкалалар мен функционалдық тестер негізінде бағаланды.

**Нәтижелер.** Оңалту курсынан кейін COVID-19 жұқтырған науқастарда оңалтуды бағыттау шкаласының көрсеткіші айтарлықтай өсті. Модифицирленген MRC өлшеу шкаласына сәйкес, барлық 55 пациенттің орташа дәрежесі болса, курстан кейін ол жеңіл дәрежеге ауысты. 6 минуттық жаяу жүру функционалдық тестінің мәліметтері бойынша барлық пациенттерде оңалтуға дейін функционалдық II класс, кейін I функционалдық класс анықталды. Оңалтуға дейін Бартел индексі орта есеппен 75 балл, кейін 90 балл деңгейінде анықталды. Курс алдында сатурация көрсеткіші орта есеппен 90 пайыз болса, курстан кейін 97 пайыз анықталды.

**Қорытынды.** Оңалтудан кейін барлық көрсеткіштер статистикалық тұрғыдан айтарлықтай өсті. Бұл COVID-19 жұқтырған пациенттердің медициналық оңалтудың барлық кезеңдерінен өту тиімділігін растайды.

**Түйінді сөздер.** Оңалту, COVID-19, шкала, өмір сүру сапасы, физиотерапия.



**Bibliographic citation:**

Skakova A.S., Kosherbayeva L.K., Zharimbetova A.Zh., Akhmetzhan A.D., Yarovaya L.N., Yurkovskaya O.A., Smail Ye.M., Dosbayeva A.M., Zhumanbayeva Zh.M. Rehabilitation of patients who have undergone COVID-19 // *Nauka i Zdravookhraneniye* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 2, pp. 30-34. doi 10.34689/SH.2023.25.2.004

Скакова А.С., Кошербаева Л.К., Жаримбетова А.Ж., Ахметжан А.Д., Яровая Л.Н., Юрковская О.А., Смаил Е.М., Досбаева А.М., Жуманбаева Ж.М. Реабилитация пациентов, перенесших COVID-19 // *Наука и Здравоохранение*. 2023. 2 (Т.25). С. 30-34. doi 10.34689/SH.2023.25.2.004

Скакова А.С., Кошербаева Л.К., Жаримбетова А.Ж., Ахметжан А.Д., Яровая Л.Н., Юрковская О.А., Смаил Е.М., Досбаева А.М., Жуманбаева Ж.М. COVID-19 жұқтырған науқастарды оңалту // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2023. 2 (Т.25). Б. 30-34. doi 10.34689/SH.2023.25.2.004

**Introduction**

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is a highly contagious viral disease that causes acute respiratory syndrome 2 (SARS-CoV-2). The virus, first detected in Wuhan, Hubei Province, China, at the end of December 2019, led to the death of more than 6 million people.

The characteristics and consequences of COVID-19 vary greatly from study to study. A systematic review revealed that COVID-19 is associated with severe disease (23%) and mortality (6%) of infected people. Also, the authors of this study recommend the need for follow-up among people with concomitant diseases and clinical signs. [11]

Studies on respiratory rehabilitation in COVID-19, which are available today, are mainly based on recommendations for other respiratory diseases (for example, for chronic obstructive pulmonary diseases, interstitial lung diseases or asthma), and not on special protocols and techniques for COVID-19. [15, 14]

It is known that patients who have suffered pneumonia caused by COVID-19, after discharge from the hospital and return to normal life, face impaired respiratory function, limitations of physical performance, social and psycho-emotional functioning. [2]

Another systematic review examined the effectiveness of rehabilitation interventions for people with post-acute COVID-19 syndrome. The results showed that rehabilitation helps to reduce shortness of breath, anxiety and kinesiophobia, and improvements in muscle strength were also found. [13, 9] The importance of rehabilitation in COVID-19 was emphasized by the World Health Organization (WHO), which focuses on the introduction of integrated care models for the treatment of conditions after COVID-19.

Medical rehabilitation of COVID-19 should include all components of rehabilitation measures aimed at the speedy restoration of vital body functions, improving the quality of life of patients and preventing complications. [7, 17]

**The aim** of our study is to evaluate the effectiveness of rehabilitation measures in those patients who have undergone COVID-19.

**Materials and methods of research.** The design of the study is a retrospective analysis. The case histories of patients who passed all stages of rehabilitation after COVID-19 in the period from 01.03.2020 to 01.03.2021 in 3 organizations of the city of Almaty were studied. Rehabilitation was carried out in round-the-clock and day rehabilitation hospitals. Patients over the age of 18 who had suffered COVID-19 were admitted to rehabilitation. These patients had no contraindications for medical rehabilitation,

had rehabilitation potential and their condition was assessed on the rehabilitation routing scale of 1, 2, and 3 points according to the order of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan dated October 7, 2020 No. № RK MOH 116/2020.

The study included patients who had completed three full stages of rehabilitation. Of all 150 people, only 55 have passed the 3rd stage of medical rehabilitation.

The following parameters were taken into account during rehabilitation: severity of the coronavirus infection; clinical manifestations; degree of lung damage; gender; age; concomitant diseases.

The duration of the rehabilitation course averaged 10 days. The recovery program after COVID-19 was developed individually. The individual rehabilitation plan included:

1. Flexible routine.

2. Physical therapy: breathing exercises to improve the drainage function of the bronchi and respiratory function of the lungs, Strelnikova's exercises, kinesiotherapy in active and passive mode according to indications;

3. Chest area massage (manual relaxing, toning);

4. Physiotherapy (no more than 2-3 types of procedures during the course): medicinal electrophoresis; magnetotherapy; spleocamera; ultraviolet irradiation; bioptron; aerosol therapy; oxygen cocktail; shungite therapy;

5. Mechanotherapy: treadmill, cobra, vacumed;

6. Terrencourt.

7. Psychological correction.

The time, duration and interval of each procedure were selected according to the individual patient indicator. The effectiveness of rehabilitation measures was assessed on the basis of the following criteria:

1. Rehabilitation routing scale based on the criteria of the International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF);

2. Assessment of the severity of dyspnea on the mMRC scale (Modified Medical Research Council);

3. Assessment of exercise tolerance, performance and the six-minute walk test;

4. Assessment of the level of daily activity and measurement of the quality of life according to the Barthel index;

5. Assessment of blood SpO<sub>2</sub> by oxygen by pulse oximetry;

All scales and functional tests were performed before and after medical rehabilitation. The Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 28.0 was used to statistically analyze the data. The pre-to-post outcome measure changes were evaluated by Wilcoxon signed rank test or by  $\chi^2$  tests.

**Results**

The average age of all examined patients was 49 years (range from 18 to 75 years), and the sex ratio was 22 (40%): 33 (60%) (men: women). During a retrospective study, data from 55 patients were analyzed.

After rehabilitation, patients demonstrated the following improvements. Before the start of medical rehabilitation, the frequency of occurrence on the rehabilitation routing scale of 3 points in 15 patients (27.3%), after the course was not determined in any; rehabilitation routing scale of 2 points in 40 patients (72.7%); after the course in 13 patients (23.6%); also, the scale of the rehabilitation route in 1 score in 42 patients 76.4%) (Table 1).

Table 1.

**Dynamics of indicators of the rehabilitation routing scale in patients who underwent COVID-19 before and after the rehabilitation course.**

Rehabilitation routing scale	Pre-test		Post-test	
	Frequency	Percentage	Frequency	Frequency
1	-	-	1	-
2	40	72,7	2	40
3	15	27,3	3	15

On the first day before the start of the rehabilitation course, according to the modified MRC dyspnea scale, an average degree of 2 points was determined in all 55 patients, after the course it turned into a mild degree of 1 point (Table 1).

Table 2.

**Dynamics of the decrease in the severity of dyspnea in patients who underwent COVID-19 on the modified mMRC dyspnea scale before and after the rehabilitation course.**

Modified MRC dyspnea scale	Pre-test		Post-test	
	Frequency	Percentage	Frequency	Frequency
1	-	-	55	100,0
2	55	100,0	-	-

According to the functional test of a six-minute walk, functional class II was determined in all patients before rehabilitation, and functional class I after the rehabilitation course. Before rehabilitation, the Barthel Index was determined on average at 75 points, after the course at 90 points. The overall Barthel Index score ranges from 0 (maximum dependency level) to 100 (full autonomy). A score of ≤70 corresponds to severe dependence. In our case, patients have significantly improved their results from severe to complete autonomy. The Saturation Index before the courses was determined at an average of 90 percent, after 97 percent (Table 1).

Table 3.

**Dynamics of indicators of functional tests in patients who underwent COVID-19 before and after rehabilitation.**

Indicator	Pre-test Me (Q1-Q3)	Post-test Me (Q1-Q3)	p
Six-minute walk test	323,0 (313,0-359,0)	436 (430,0-461,0)	<0,001
Barthel Index	75,0(75,0-75,0)	90 (90,0-90,0)	<0,001
SpO2	90,0 (90,0-92,0)	97,0 (95,0-97,0)	<0,001

Moreover, the results of pre and posttests showed that  $p < 0.001$ , which means there is a significant difference between pretest and posttest conditions.

**Discussion**

The results obtained give grounds to assert that the passage of all stages of rehabilitation of patients who have undergone COVID-19 is effective. The absence and reduction of symptoms as a result of rehabilitation will undoubtedly affect the quality of life. In a study conducted in Italy, Belgium and Portugal, similar to our study in patients evaluating the Barthel Index, a six-minute walk test, similar results were obtained. In the study conducted in Italy and Portugal, the Barthel Index improved from 55.0 (30.0–90.0) to 95.0 (65.0–100.0) ( $p = 0.00$ ). In Belgium, the authors write about achieving positive results on the test of a six-minute walk of 96 meters. [18, 8, 4] Moreover, our study also shows that the level and severity of concomitant diseases in patients who have undergone COVID-19 do not affect the results of pulmonary rehabilitation. [12] The Saturation Index is one of the key indicators for diagnostics worldwide, after rehabilitation treatment. [19, 16] We assessed the degree of dyspnea in patients with COVID-19 on the mMRC scale in the same way as in other European countries. [5, 10] As stated in the review study, the scales and functional tests used to assess the effectiveness of rehabilitation in our country coincide with most foreign countries. [3] In the review of the recommendation, the authors report on the importance of all stages and types of rehabilitation services after COVID-19, in order to improve respiratory symptoms, preserve function and reduce complications and prevent disability. [1] The limitation of this research is the inability to fully study respiratory indicators, which would be important when choosing an accurate method of rehabilitation [6,19]. The absence of a control group makes it impossible to compare with natural recovery. It is possible to include a comparative group in order to develop the study. High-quality studies of the effectiveness of rehabilitation and long-term monitoring of the disease and its consequences have yet to be carried out.

**Conclusion.**

All indicators increased statistically significantly after rehabilitation, which confirms the effectiveness of passing all stages of medical rehabilitation for patients who have undergone COVID-19. The results obtained give grounds to assert that the passage of all stages of rehabilitation of patients who have undergone COVID-19 is effective. The results may be useful for the leadership of a multidisciplinary group headed by rehabilitation doctors who provide care to patients who have survived COVID-19 infection.

**Acknowledgement**

**Declaration of conflicting interests:** The authors declare that there is no conflict of interest in the present study.

**Funding:** None.

**Author contribution statement:** All authors were equally involved.

**References:**

1. Agostini F., Mangone M., Ruiu P., Paolucci T., Santilli V., Bernetti A. Rehabilitation setting during and after Covid-19: An overview on recommendations // J Rehabil Med. 2021 Jan 5;53(1):jrm00141. doi: 10.2340/16501977-2776. PMID: 33284353; PMCID: PMC8772378.
2. Ahmed I., Mustafaoglu R., Yeldan I., Yasaci Z., Erhan B. Effect of Pulmonary Rehabilitation Approaches on Dyspnea, Exercise Capacity, Fatigue, Lung Functions, and Quality of Life in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis // Arch Phys Med Rehabil. 2022

Oct;103(10):2051-2062. doi: 10.1016/j.apmr.2022.06.007. Epub 2022 Jul 29. PMID: 35908659; PMCID: PMC9334878.

3. *Barker-Davies R.M., O'Sullivan O., Senaratne K.P.P., Baker P., Cranley M. et al.* The Stanford Hall consensus statement for post-COVID-19 rehabilitation // *Br J Sports Med.* 2020 Aug;54(16):949-959. doi: 10.1136/bjsports-2020-102596. Epub 2020 May 31. PMID: 32475821; PMCID: PMC7418628.

4. *Carvalho A.C., Moreira J., Cubelo P., Cantista P., Branco C.A., Guimarães B.* Therapeutic respiratory and functional rehabilitation protocol for intensive care unit patients affected by COVID-19: a structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial // *Trials.* 2021 Apr 12;22(1):268. doi: 10.1186/s13063-021-05210-y. PMID: 33845878; PMCID: PMC8039799.

5. *Curci C., Pisano F., Bonacci E., Camozzi D.M., Ceravolo C., Bergonzi R. et al.* Early rehabilitation in post-acute COVID-19 patients: data from an Italian COVID-19 Rehabilitation Unit and proposal of a treatment protocol // *Eur J Phys Rehabil Med.* 2020 Oct;56(5):633-641. doi: 10.23736/S1973-9087.20.06339-X. Epub 2020 Jul 15. PMID: 32667150.

6. *de Sire A, Andrenelli E., Negrini F., Patrini M. et al.* International Multiprofessional Steering Committee of Cochrane Rehabilitation REH-COVER Action. Rehabilitation and COVID-19: a rapid living systematic review by Cochrane Rehabilitation Field updated as of December 31st, 2020 and synthesis of the scientific literature of 2020 // *Eur J Phys Rehabil Med.* 2021 Apr;57(2):181-188. doi: 10.23736/S1973-9087.21.06870-2. Epub 2021 Feb 18. PMID: 33599442.

7. *Dixit S., Borghi-Silva A., Bairapareddy K.C.* Revisiting pulmonary rehabilitation during COVID-19 pandemic: a narrative review // *Rev Cardiovasc Med.* 2021 Jun 30;22(2):315-327. doi: 10.31083/j.rcm2202039. PMID: 34258900.

8. *Everaerts S., Heyns A., Langer D., Beyens H., Hermans G., et al.* COVID-19 recovery: benefits of multidisciplinary respiratory rehabilitation // *BMJ Open Respir Res.* 2021 Sep;8(1):e000837. doi: 10.1136/bmjresp-2020-000837. PMID: 34489236; PMCID: PMC8423511.

9. *Fugazzaro S., Contri A., Esseroukh O., et al.* Reggio Emilia COVID-19 Working Group. Rehabilitation Interventions for Post-Acute COVID-19 Syndrome: A Systematic Review // *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Apr 24;19(9):5185. doi: 10.3390/ijerph19095185.

10. *Goel N., Goyal N., Nagaraja R., Kumar R.* Systemic corticosteroids for management of 'long-COVID': an evaluation after 3 months of treatment // *Monaldi Arch Chest Dis.* 2021 Nov 3;92(2). doi: 10.4081/monaldi.2021.1981. PMID: 34730322.

11. *Li J., Huang D.Q., Zou B., Yang H., Hui W.Z., Rui F. et al.* Epidemiology of COVID-19: A systematic review

and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes // *J Med Virol.* 2021 Mar;93(3):1449-1458. doi: 10.1002/jmv.26424.

12. *Maestri R., Bruschi C., Fracchia C., Pinna G.D., et al.* Physiological and clinical characteristics of patients with COPD admitted to an inpatient pulmonary rehabilitation program: A real-life study // *Pulmonology.* 2019 Mar-Apr;25(2):71-78. doi: 10.1016/j.pulmoe.2018.07.001. Epub 2018 Aug 22. PMID: 30143469.

13. *McCloskey B., Zumla A., Ippolito G., Blumberg L., et al.* WHO Novel Coronavirus-19 Mass Gatherings Expert Group. Mass gathering events and reducing further global spread of COVID-19: a political and public health dilemma // *Lancet.* 2020 Apr 4;395(10230):1096-1099. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30681-4. Epub 2020 Mar 20. PMID: 32203693; PMCID: PMC7138150.

14. *Reinert G., Müller D., Wagner P., Martínez-Pozas O., Cuenca-Záldivar J.N. et al.* Pulmonary Rehabilitation in SARS-CoV-2: A Systematic Review and Meta-Analysis of Post-Acute Patients // *Diagnostics (Basel).* 2022 Dec 2;12(12):3032. doi: 10.3390/diagnostics12123032. PMID: 36553039; PMCID: PMC9776761.

15. *Rooney S., Webster A., Paul L.* Systematic Review of Changes and Recovery in Physical Function and Fitness After Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus Infection: Implications for COVID-19 Rehabilitation // *Phys Ther.* 2020 Sep 28;100(10):1717-1729. doi: 10.1093/ptj/pzaa129. PMID: 32737507; PMCID: PMC7454932.

16. *Sari D.M., Wijaya L.C.G.* General rehabilitation for the Post-COVID-19 condition: A narrative review // *Ann Thorac Med.* 2023 Jan-Mar;18(1):10-14. doi: 10.4103/atm.atm\_286\_22. Epub 2023 Jan 25. PMID: 36968333; PMCID: PMC10034826.

17. *Sheehy L.M.* Considerations for Postacute Rehabilitation for Survivors of COVID-19 // *JMIR Public Health Surveill.* 2020 May 8;6(2):e19462. doi: 10.2196/19462. PMID: 32369030; PMCID: PMC7212817.

18. *Zampogna E., Paneroni M., Belli S., Aliani M., Gandolfo A., et al.* Pulmonary Rehabilitation in Patients Recovering from COVID-19 // *Respiration.* 2021;100(5):416-422. doi: 10.1159/000514387. Epub 2021 Mar 30. PMID: 33784696; PMCID: PMC8089404.

19. *Kulchitskaya D.B., Fesyun A.D., Samoilov A.S., Kolbasova S.N.* Experience of using physical factors in the rehabilitation of patients who have suffered pneumonia associated with covid-19 // *Bulletin of Restorative Medicine.* 2022. №1. pp.125-132.

20. *Peregudova N.N., Kosyakov A.V., Abrosimov V.N.* Assessment of the functional parameters of the respiratory system in patients with chronic obstructive pulmonary disease during a 6-minute step test // *Nauka molodykh – Eruditio Juvenium.* 2019. №3. pp. 6-17

#### Contact information:

**Skakova Ayaulym**, Master's student of 2 years of study in the educational program "Medicine (Doctor-researcher)", Department of Health Policy and Organization, Al-Farabi Kazakh National University Almaty c., Republic of Kazakhstan

**Mailing Address:** 050040 al-Farabi Ave., 71.

**E-mail:** s.aiau\_92@mail.ru

**Mob.phone:** 87075244140

Received: 21 March 2023 / Accepted: 12 April 2023 / Published online: 30 April 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.2.005

UDK 616.831-005.1 (560)

## **COST ANALYSIS OF STROKE CASES ADMITTED TO OUR EMERGENCY DEPARTMENT IN TÜRKIYE**

**Serhat İldes<sup>1</sup>, Cemil Kavalci<sup>2</sup>, Kaan Celik<sup>1</sup>,  
Beliz Oztok Tekten<sup>1</sup>, Gülsüm Kavalci<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Abant İzzet Baysal University Faculty of Medicine, Emergency Medicine Department, Bolu, Türkiye;

<sup>2</sup> Health Science University of Türkiye, Antalya Training and Research Hospital, Emergency Department, Türkiye;

<sup>3</sup> University of Health Science Turkey, Antalya Training and Research Hospital, Anesthesiology Department, Türkiye.

### **Abstract**

**Objective:** It was aimed to investigate and costs of stroke patients.

**Materials and methods:** A database of stroke patients admitted between November 15th, 2016, and November 15th, 2017, was constructed. Descriptive statistics were used to summarize cost and patients' demographics. Mann-Witney U test was used in the analysis of nonparametric data. A value of  $p < 0.05$  was considered statistically significant

**Results:** A total of 91 patients were analyzed, the median age was 79 (12) years.

The median cost for ischemic stroke patients included in our study was \$573.78 [\$1307.75], while for hemorrhagic stroke patients, it was \$1161.69 [\$2128]. We found a statistically significant difference in costs between stroke types ( $p < 0.05$ ). The cost of hemorrhagic stroke to our hospital was higher.

**Conclusions:** According to our study, we found that the median cost of patients was \$859.66. We also observed that gender and comorbidities did not affect the cost.

**Keywords:** Emergency, stroke, cost.

### **Резюме**

## **АНАЛИЗ ЗАТРАТ НА ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ИНСУЛЬТОМ, ПОСТУПИВШИХ В НАШЕ ОТДЕЛЕНИЕ НЕОТЛОЖНОЙ ПОМОЩИ В ТУРЦИИ**

**Серхат Ильдес<sup>1</sup>, Чемиль Кавальчи<sup>2</sup>, Каан Челик<sup>1</sup>,  
Белиз Озток Тектен<sup>1</sup>, Гюльсум Кавальчи<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Университет Абант Иззет Байсал, Медицинский факультет, Отделение неотложной помощи, г. Болу, Турция;

<sup>2</sup> Университет медицинских наук Турции, Учебно-исследовательский госпиталь Анталии, Отделение неотложной помощи, г. Анталия, Турция;

<sup>3</sup> Университет медицинских наук Турции, Учебно-исследовательский госпиталь Анталии, Отделение анестезиологии, г. Анталия, Турция.

**Цель.** Исследование направлено на изучение стоимости лечения пациентов с инсультом.

**Материалы и методы.** Создана база данных пациентов с инсультом, принятая в период с 15 ноября 2016 года по 15 ноября 2017 года. Описательная статистика использовалась для обобщения расходов и демографических данных пациентов. При анализе непараметрических данных использовался U-тест Манна-Уитни. Значение  $p < 0,05$  считалось статистически значимым.

**Результаты.** Обследован 91 пациент, средний возраст 79 (12) лет. Средняя стоимость лечения пациентов с ишемическим инсультом, включенных в наше исследование, составила 573,78 доллара США [1307,75 доллара США], а для пациентов с геморрагическим инсультом - 1161,69 доллара США [2128 долларов США]. Мы обнаружили статистически значимую разницу в затратах между типами инсультов ( $p < 0,05$ ). Стоимость лечения геморрагического инсульта для нашей больницы была высокой.

**Выводы.** Согласно результатам исследования, средняя стоимость лечения пациентов составила 859,66 долларов США. Он также обнаружил, что пол и сопутствующие заболевания не влияют на стоимость лечения.

**Ключевые слова:** неотложная помощь, инсульт, стоимость.

Түйіндеме

## ТҮРКИЯДА ШҰҒЫЛ МЕДИЦИНА БӨЛІМІНЕ ТҮСКЕН НАУҚАСТАРДА ИНСУЛЬТТЫ ЕМДЕУ ҚҰНЫН ТАЛДАУ

**Серхат Ильдес<sup>1</sup>, Чемиль Кавальчи<sup>2</sup>, Каан Челик<sup>1</sup>,  
Белиз Озток Тектен<sup>1</sup>, Гүльсім Кавальчи<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Абант Иззет Байсал университеті, Медицина факультеті, Шұғыл медицина бөлімі, Болу, Түркия;

<sup>2</sup> Түркия медицина ғылымдары университеті, Анталия оқу-зерттеу ауруханасы, Шұғыл медицина бөлімі, Анталия, Түркия;

<sup>3</sup> Түркия медицина ғылымдары университеті, Анталия оқу-зерттеу ауруханасы, Анестезиология бөлімі, Анталия, Түркия.

**Мақсаты:** Зерттеу инсультпен ауыратын науқастарды емдеу құнын зерттеуге бағытталған.

**Материалдар мен тәсілдер.** 2016 жылдың 15 қарашасы мен 2017 жылдың 15 қарашасы аралығында қабылданған инсультпен ауыратын науқастардың деректер базасы құрылды. Шығындар мен пациенттердің демографиясын қорытындылау үшін сипаттамалық статистика пайдаланылды. Параметрлік емес деректерді талдау кезінде Mann-Whitney U-тесті қолданылды.  $p < 0,05$  мәні статистикалық маңызды деп саналды.

**Нәтижелер.** 91 науқас зерттелді, орташа жасы 79 (12) жас. Біздің зерттеуге енгізілген ишемиялық инсультпен ауыратын науқастардың орташа құны 573,78 АҚШ доллары [1307,75 АҚШ доллары] және гемorragиялық инсультпен ауыратын науқастар үшін 1161,69 АҚШ доллары [2128 АҚШ доллары] болды. Біз инсульт түрлері арасындағы шығындардың статистикалық маңызды айырмашылығын таптық ( $p < 0,05$ ). Біздің аурухана үшін гемorragиялық инсультті емдеу құны жоғары болды.

**Қорытындылар.** Зерттеу нәтижелері бойынша науқастарды емдеудің орташа құны \$859,66 құрады. Ол сондай-ақ жыныс пен қосалқы жүретін аурулардың емделу құнына әсер етпейтінін анықтады.

**Түйін сөздер:** шұғыл көмек, инсульт, құны.

### **Bibliographic citation:**

Ildes S., Kavalci C., Celik K., Tekten B.O., Kavalci G. Cost Analysis of Stroke Cases Admitted to Our Emergency Department in Türkiye // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 2, pp. 35-40. doi 10.34689/SH.2023.25.2.005

Ильдес С., Кавальчи Ч., Челик К., Тектен Б.О., Кавальчи Г. Анализ затрат на лечение пациентов с инсультом, поступивших в наше отделение неотложной помощи в Турции // *Наука и Здравоохранение*. 2023. 2(Т.25). С. 35-40. doi 10.34689/SH.2023.25.2.005

Ильдес С., Кавальчи Ч., Челик К., Тектен Б.О., Кавальчи Г. Түркияда шұғыл медицина бөліміне түскен науқастарда инсультты емдеу құнын талдау // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2023. 2 (Т.25). Б. 35-40. doi 10.34689/SH.2023.25.2.005

### **Introduction**

Stroke is one of the leading causes of mortality and morbidity worldwide [15, 24]. The prevalence of stroke has been found to be 0.2% globally [3]. Considering that aging is a real risk factor for stroke, an increase in the number of elderly populations worldwide has led to an increase in stroke incidence rates [1].

Despite advancements in stroke treatment, stroke cases still result in a 30% mortality rate, with 40% of cases resulting in mild disabilities and 30% causing functional loss and disability [3]. While the incidence of stroke is increasing, innovative treatments have started to reduce the prevalence of mortality [15]. However, the increased incidence of stroke has also led to an increase in associated costs, such as the expenses for long-term care and rehabilitation, due to the need for rapid transport of stroke patients to the hospital, improved quality of emergency care, and the use of treatment modalities like thrombolysis and thrombectomy [15].

Numerous scientific studies conducted worldwide have shown the economic burden of stroke cases. In a study conducted in the United States, the total annual direct cost of stroke cases in 2009, including outpatient, rehabilitation,

medication, and nursing home stays, was found to be 22.8 billion US dollars (\$) [10].

In another study, the direct cost of stroke cases in Iceland, Norway, and Switzerland in 2010 was found to be 26.6 billion euros [13]. Some studies suggest that indirect costs, such as the cost of informal care provided by family members and productivity loss due to morbidity and mortality, may be even greater [6]. Meanwhile, Diestro reported in a study conducted in the Philippines that the median cost of in-hospital stroke was \$329.52 [7].

In a study conducted in Turkey, the estimated total annual cost per person was found to be  $19.952 \pm 13.131$  Turkish Liras (TL), with an average of 17.253.50 TL. The study revealed that indirect costs of stroke, such as productivity loss, were higher compared to direct costs [15].

Stroke is an important disease both medically and economically [15]. The cost values associated with the management and care of stroke have led to an increased interest in the economic aspects of stroke [12,13]. A general overview of the economic aspects of stroke is provided in cost-of-illness (COI) studies. Over the years, the number of publications on the economic aspects of stroke has increased significantly [9,10]. The in-hospitalization cost of

stroke (IHCS) can account for as much as 90.9% of all direct medical costs related to stroke [20].

We aimed to investigate the cost of stroke cases in our study by analyzing the epidemiological characteristics and cost analysis of stroke cases, as there are limited studies on the epidemiological characteristics and cost analysis of stroke cases in our country.

**Materials and methods**

**Patient selection and study site**

We conducted a retrospective study by reviewing the hospital's patient database and financial records. The study included all adult patients who were 18 years of age or older, diagnosed with either ischemic or hemorrhagic stroke, and presented within 24 hours of the onset of symptoms. The patients were admitted to the hospital between November 15th, 2016, and November 15th, 2017. Patients with a final diagnosis of transient ischemic attack and those who left against medical advice or were transferred to other medical facilities were excluded from the study.

The study site is the Abant İzzet Baysal University Hospital, a public tertiary hospital and the teaching hospital of the state's colleges of medicine and allied medical professions. Patients could choose to be admitted to the hospital's private or "pay" wing, where they pay for their care out-of-pocket or through private insurance. Alternatively, patients could be admitted as "service" patients under the public hospital. The majority of the cost of care at the hospital was covered by government-provided health insurance through the Social Security Agency.

**Design and data collection**

The hospital automation system was used to determine the IHCS. The study gathered patient data including age, gender, occupation, place of residence, educational level, personal history, time of emergency service application, complaints, physical examination results upon admission, computed tomography and diffusion magnetic resonance imaging findings, type of diagnosed stroke, unit type of hospitalization, treatment type, length of hospital stay, outcome of illness, and cost data analyzed from the time of hospital admission until discharge.

**Statistical analysis**

All statistical analyses were carried out using IBM's SPSS 20.00 software. Descriptive statistics were used to summarize cost and patients' demographics. Multiple linear regression analyses were conducted to identify the factors that predict the overall cost of stroke. The normality of the data was assessed using the Kolmogorov-Smirnov test. Mann-Witney U test was used in the analysis of nonparametric data. A value of  $p < 0.05$  was considered statistically significant. On November 15th, 2017, we converted all mean cost figures into their corresponding USA dollar (\$) values.

**Results**

After analyzing the patient database of the department, 91 patients were found who could potentially be included in the study. The median age of the patients in the cohort was 79 (12) years, and there was a slightly higher proportion of females, with a ratio of 1.16/1.

Our patients frequently reported weakness on their right side as their primary concern. Table 1 displays the baseline characteristics of the patients, with 74.7% of the cases being ischemic stroke and 25.3% being hemorrhagic.

Table 1.

**The basic characteristics of the patients.**

Complaint	n	%
Weakness on the right side	26	28.6
Weakness on the left side	25	27.5
Speech Disorder	18	19.8
Altered Mental Status	9	9.9
General Malaise	7	7.7
Vertigo	4	4.4
Balance Disorder	3	3.3
Numbness	2	2.2
Headache	2	2.2
Syncope	2	2.2
Vision Loss	1	1.1
Fall	1	1.1
Inability to Walk	1	1.1
<b>Medical history</b>		
Hypertension	47	42.2
Hyperlipidemia	13	14.2
Coronary artery disease	27	29
Chronic Kidney Failure	4	4.3
Diabetes Mellitus	11	12
Atrial Fibrillation	20	21.9
Congestive Heart Failure	6	6.5
Previous Stroke	4	4.3

Neuro-surgery was performed in 4.4% of cases. Intravenous thrombolysis was done in 21.7% of cases of ischemic stroke. Based on our study, 56% of our patients were given anticoagulant/antiplatelet therapy and 20.9% received anti-edema treatment. Among the patients in our study, 64% (70.3%) were hospitalized in the intensive care unit, while 27 (29.7%) were admitted to the neurology or brain surgery clinic. The mean length of hospital stay was  $15.28 \pm 17.39$  days, with a median of 10 [12]. 72 (79.1%) patients were discharged from the hospital, while 19 (20.9%) patients died.

The median cost of hospitalization for stroke in the cohort is \$859.66 [\$1332.5]. According to the variability in costs by gender, the median cost for female stroke patients was \$950.39 [\$1287.5], while for male stroke patients it was \$720.15 [\$1755.75], and there was no significant difference between genders in terms of costs. The median cost for ischemic stroke patients included in our study was \$573.78 [\$1307.75], while for hemorrhagic stroke patients, it was \$1161.69 [\$2128]. We found a statistically significant difference in costs between stroke types ( $p < 0.05$ ). The cost of hemorrhagic stroke to our hospital was higher.

When the relationship between patients' complaints and physical examination findings and cost was examined, we found a statistically significant difference only between the median costs of patients with and without consciousness disorders (Table 2). The cost of stroke patients with consciousness disorders was higher compared to those without. In our study, the median cost of stroke patients with consciousness disorders was \$1570.12 [\$3821], while the cost of patients without consciousness disorders was \$774.81 [\$1303]. Therefore, we detected a significant difference between the cost of stroke with consciousness disorders and without ( $p < 0.05$ ).

The cost of patients with positive CT findings was higher compared to those with negative CT findings, and a

statistically significant difference was found in terms of cost ( $p < 0.05$ ). Similarly, we found a statistically significant difference in terms of cost between patients with positive

and negative MRI findings ( $p < 0.05$ ). The cost of patients without acute pathology on MRI was higher.

Table 2.

The relationship between the demographic and clinical characteristics of the patients and their cost.

Variable	Yes Cost (\$)*	No Cost (\$)*	p
Hypertension	779.37 [1309]	589.37 [1112.5]	0.880
Hyperlipidemia	563.22 [789.5]	754.96 [1312.5]	0.428
Coronary artery disease	770.26 [1483]	670.31 [1236.3]	0.655
Diyabetes Mellitus	437.11 [1124]	744.81 [1298]	0.467
Atrial fibrillation	1066.15 [1824.6]	567.22 [1115]	0.298
Congestive Heart Failure	475.55 [500.7]	779.37 [1305.5]	0.337
Weakness on the right side	853.93 [1648.5]	859.96 [1323.25]	0.785
Weakness on the left side	825.66 [1331]	959.29 [1502]	0.894
Speech Disorder	561.15 [916.5]	972.16 [1568]	0.206
General Malaise	995.24 [1406]	842.81 [1439]	0.835
Altered Mental Status	1570.12 [3821]	774.81 [1303]	<b>0.025</b>
CT finding	1161.69 [1522.5]	573.78 [1293.5]	<b>0.033</b>
MRI finding	555.03 [1313.5]	1161.69 [1854]	<b>0.022</b>

\*Median (Interquartile range)

The cost of patients followed up in the intensive care unit was \$ 1233.48 [\$1738], while the cost of patients followed up in the ward was \$ 350.59 [153]. There was a statistically significant difference between the unit where patients were followed up and the cost ( $p < 0.001$ ). The cost of discharged patients was \$ 759.52 [\$1307], while the cost of patients who died was \$ 995.24 [\$1822]. We did not find a statistically significant difference between groups in terms of cost according to patient outcome ( $p > 0.128$ ).

According to our study, the median cost of treatment for ischemic stroke patients using tPA was \$2293.38 \$ [3067] \$, while the median cost for non-tPA treatment was \$392.29 [\$581.75]. The cost of tPA treatment was found to

be higher, and a statistically significant difference was observed ( $p < 0.05$ ). In the hemorrhagic stroke cases in our study, the median cost of medical treatment was \$1088.29 [\$795.5], while the median cost of surgical treatment was \$6356.36 [\$12741]. The cost of surgical treatment was found to be higher and statistically significant ( $p < 0.05$ ).

According to the data in our study, multiple regression analysis was performed to determine the factors affecting the cost. It was found that the independent variable affecting the cost was the hospital unit where the patient was admitted. Thus, it was found that the cost of intensive care unit stays was the most influential factor (Table 3).

Table 3.

Analysis of the factors that affect the cost.

	Odds ratio	P value	95.0% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
Age	0.105	0.33	-1937.4	5699.994
Gender	0.108	0.31	-2867.62	8929.329
CT	0.123	0.398	-4624.32	11514.14
MRI	-0.002	0.996	-20786.6	20686.82
Stroke type	0.203	0.523	-13689.9	26744.54
Therapy	-0.399	<b>0.037</b>	-21992.546	-703.337
Outcome	-0.104	0.369	-11393.8	4279.19

### Discussion

This study is the one of reports the in hospitalization cost of stroke in the Turkey. The median cost of hospitalization for stroke in the cohort is \$859.66 [\$1332.5] in the our study. The cost is similar to other Asian countries but was several magnitudes smaller compared to data developed countries [11-15]. The difference in cost is likely due to the differences in the pricing of health services in the between developed and developing countries. At the time of the study, there was no change in SUT (Health practice notification) prices for more than 10 years.

Factors that were found to be predictive of increased cost in our study included inpatient service, thrombolytic

therapy and surgical intervention. Previous studies, the presence of complications such as infection and ischemic heart disease [33,21,4], hemorrhagic and SAH stroke subtypes [20,32], and prolonged hospital stay [22,18] were the most consistent factors resulting in increased stroke costs across all the countries reviewed. In our country, a standard fee is paid by the social security institution for patient admissions. intensive care fees are higher than normal service fees

This study reports the in-hospitalization cost of stroke in Turkey. The median cost of hospitalization for stroke in our cohort was found to be \$859.66[ \$1332.5]. This cost is similar to other Asian countries but significantly lower

compared to data from developed countries [7,25]. The difference in cost is likely due to variations in the pricing of health services between developed and developing countries. At the time of the study, there had been no change in SUT (health practice notification) prices for more than 10 years.

Factors that were found to predict increased cost in our study included inpatient service, thrombolytic therapy, and surgical intervention. Previous studies have found that the presence of complications such as infection and ischemic heart disease, hemorrhagic and SAH stroke subtypes, and prolonged hospital stays were the most consistent factors leading to increased stroke costs across all the countries reviewed [10,20,25,19]. In our country, a standard fee is paid by the social security institution for patient admissions, but intensive care fees are higher than normal service fees.

Some studies examining the relationship between gender and cost have reported that the cost is higher in males [8,1], while others have reported no relationship between gender and cost [17]. In our study, we did not find a relationship between gender and stroke cost. We believe that there is no significant difference in cost based on gender, as the Social Security Institution does not differentiate payments based on gender.

The average cost of hemorrhagic strokes in our study was statistically significantly higher than the cost of ischemic strokes ( $p < 0.05$ ). Studies in the literature have shown that the cost of hemorrhagic strokes is higher than that of ischemic strokes [17,5,29,14]. The statistical data comparing the cost of hemorrhagic and ischemic strokes in our study are consistent with the literature. We believe that treatments such as surgery that come into play in cases of hemorrhagic stroke may have increased the cost.

Studies in the literature suggest that comorbidities increase the total cost of stroke [35,33,21]. However, in our study, we did not find a significant relationship between comorbidities and cost. According to previous studies, the highest cost in the annual cost calculation of stroke arises from the acute hospitalization period. The cost of post-hospitalization rehabilitation and home care is also added to the annual cost calculation [8,1,26]. In our study, we found that early admission to the emergency department resulted in higher costs for both ischemic and hemorrhagic stroke cases. We believe that the implementation of surgical treatment for hemorrhagic stroke and tPA treatment for ischemic stroke during early admission increases the costs. However, we also think that these treatments reduce the cost of post-hospitalization rehabilitation and home care.

According to our study, there was a statistically significant higher cost for patients presenting with altered consciousness ( $p < 0.05$ ). This is in line with previous studies indicating that altered consciousness and stroke severity increase the cost of care [8,34,2,16,3].

Our data also revealed that patients who required intensive care had a significantly higher hospital cost. This is consistent with previous studies which have also found that patients requiring intensive care have higher costs compared to those who do not require intensive care [17,34,3]. Intensive care services are generally more expensive compared to other services.

It seems that there are different opinions in studies about the relationship between length of hospital stay and

cost. Some researchers [17,3] have reported a positive correlation between length of stay and cost, while other [16] have stated that there is no relationship between length of stay and cost. In our study, we found that as the length of hospital stay increased, the cost also increased. This can be attributed to the increased expenses for hospital beds and intensive care unit as the length of stay increases.

In our study, 17 ischemic stroke patients received tPA treatment, while the rest received non-tPA treatment, and the cost analysis of the treatments showed that the cost of those who received tPA treatment was significantly higher. In a study conducted in China by Pan et al. [23], tPA treatment costs were reported to be significantly higher. However, other studies conducted in developed countries such as North America, Europe, and Australia have shown that tPA treatment does not cause high costs and even leads to cost savings in the long term [11,28]. We think that the differences in this regard are due to differences in drug marketing strategies and financing of healthcare systems in different countries.

#### Limitation

The limitations in our study can be attributed to the small number of patients and the inability to access certain data. Cost limitations include the calculation of patient costs during the acute phase of the disease and being limited to hospital expenses, as well as the inability to access the costs of post-hospitalization physical therapy and rehabilitation. Additionally, the loss of productivity due to mortality and morbidity for patients and their families is unknown. Therefore, our study focused on the direct cost of stroke, and indirect costs could not be examined.

#### Conclusion

According to our study, we found that the median cost of patients was \$859.66. We also observed that gender and comorbidities did not affect the cost. The factors that affected stroke cost were determined to be thrombolytic treatment, surgical treatment, intensive care unit stay, and length of hospitalization.

**Data availability.** *The anonymized data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.*

**Declaration of conflicting interests.** *The author(s) declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.*

**Ethics approval.** *The research has been granted ethics approval by the Hospital Research Ethics Board (REB CODE 2017/178).*

**Funding.** *The authors declared no funding.*

#### References:

1. Bergman L., van der Meulen J.H., Limburg M., Habbema J.D. Costs of medical care after first-ever stroke in the Netherlands // *Stroke*, 1995. 26(10):1830-1836.
2. Caro J.J., Huybrechts K.F., Kelley H.E. Predicting treatment costs after acute ischemic stroke on the basis of patient characteristics at presentation and early dysfunction // *Stroke*, 2001. 32(1):100-106.
3. Chang K.C., Tseng M.C., Weng H.H., Lin Y.H., Liou C.W., Tan T.Y. Prediction of length of stay of first-ever ischemic stroke // *Stroke*, 2002. 33(11):2670-2674.
4. Christensen M.C., Valiente R., Silva S.G., Lee W.C., Dutcher S., Rocha M.S.G., et al. Acute treatment costs of stroke in Brazil // *Neuroepidemiology*. 2009, 32:142-149.



5. Çığsar G., User N.N. Analysis of Acute Stroke Patients Admitted to the Emergency Department // *Kafkas J Med Sci*, 2015. 5(1): 6-12.
6. Demaerschalk B.M., Hwang H.M., Leung G. US cost burden of ischemic stroke: a systematic literature review // *Am J Manag Care*, 2010;16(7):525-533.
7. Diesto J.D.B., Omar A.T., Sarmiento R.J.C., Enriquez C.A.G., Chua-DeCastillo L.L., Ho B.L. Cost of hospitalization for stroke in a low-middle-income country: Findings from a public tertiary hospital in the Philippines // *Int J Stroke*. 2021;16(1):39-42. doi: 10.1177/1747493020906872.
8. Diringier M., Edwards D.F., Mattson D.T., Akins P.T., Sheedy C.W., Hsu C.Y., Dromerick A.W. Predictors of acute hospital costs for treatment of ischemic stroke in an academic center // *Stroke*, 1999. 30(4):724-728.
9. Evers S.M., Ament A.J., Blaauw G. Economic evaluation in stroke research: a systematic review // *Stroke*, 2000;31(5):1046-1053.
10. Evers S.M., Goossens M.E., Ament A.J., Maarse J.A. Economic evaluation in stroke research. An introduction // *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)*, 2001. 11(2):82-91.
11. Fagan S.C., Morgenstern L.B., Petitta A., Ward R.E., Tilley B.C., Marler J.R. et al. Cost-effectiveness of tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. NINDS rt-PA Stroke Study Group // *Neurology*, 1998. 50(4):883-90.
12. Go A.S., Mozaffarian D., Roger V.L., Benjamin E.L., Berry J.D., Borden W.B. et al. Heart disease and stroke statistics-2013 update: a report from the American Heart Association // *Circulation*, 2013. 127(1):6-245.
13. Gustavsson A., Svensson M., Jacobi F., Allgulander C., Alonso J., Beghi E., et al. Cost of disorders of the brain in Europe 2010 // *Eur Neuropsychopharmacol*, 2011. 21(10):718-779.
14. Holloway R., Witter Jr.D., Lawton K.B., Lipscomb J., Samsa G. Inpatient costs of specific cerebrovascular events at five academic medical centers // *Neurology*, 1996. 46(3):854-860.
15. İçağasioğlu A., Baklacioğlu H.Ş., Mesci E., Yumuşakhuylu Y., Murat S., Mesci N. Economic burden of stroke // *Turk J Phys Med Rehabil*, 2017. 63(2):155-159.
16. Jorgensen H., Nakayama H., Reith J., Raaschou H.O., Olsen T.S. Factors delaying hospital admission in acute stroke The Copenhagen Stroke Study // *Neurology*, 1996. 47(2):383-387
17. Kandemir M., Kalyoncu-Aslan I., Bakaç G., Kırbaç D. Cost Evaluation in Acute Stroke // *Archives of Neuropsychiatry*, 2012. 49(3):72-177.
18. Kwatra G., Kaur P., Toor G., Badyal D.K., Kaur R., Singh Y., Pandian J.D. Cost of stroke from a tertiary center in northwest India // *Neuro India*. 2013, 61: 627.
19. Lorenzovici L., Székely A., Csanádi M., Gaál P. Cost Assessment of Inpatient Care Episodes of Stroke in Romania // *Front. Public Health* 2020. 8:605919. doi: 10.3389/fpubh.2020.605919
20. Ng C.S., Toh M.P., Ng J., Ko Y. Direct medical cost of stroke in Singapore // *Int J Stroke* 2015. 10: 75–82
21. Nordin N.A.M., Aljunid S.M., Aziz N.A., Nur M. Sulong S. Direct medical cost of stroke: findings from a tertiary hospital in Malaysia // *Med J Malaysia*, 2012. 67: 472–477
22. Nguyen T., Le T. Inpatient treatment cost of post-stroke: an analysis in hospital of Occupational Diseases and Rehabilitation, Vietnam // *Value Heal*. 2016, 19:A649
23. Pan Y., Chen O., Zhao X., Liao X., Wang C., Du W., et al., Cost-effectiveness of thrombolysis within 4.5 hours of acute ischemic stroke in China // *PloS one*, 2014. 9(10):1-8.
24. Persson J., Ferraz-Nunes J., Karlberg I. Economic burden of stroke in a large county in Sweden // *BMC health services research*, 2012. 12(341):1-8.
25. Rha J.H., Koo J., Cho K.H., Kim E.G., Oh G.S. et al. Two-year direct medical costs of stroke in Korea: a multi-centre incidence-based study from hospital perspectives // *International Journal of Stroke* 2012. doi:10.1111/ij.1747-4949.2012.00815.x
26. Reed S.D., Blough D.K., Meyer K., Jarvik J.G. Inpatient costs, length of stay, and mortality for cerebrovascular events in community hospitals // *Neurology*, 2001. 57(2):305-314.
27. Smurawska L.T., Alexandrov A.V., Bladin C.F., Norris J.W. Cost of Acute Stroke Care in Toronto, Canada // *Stroke* 1994. 25(8):1628-1631
28. Tanny S.P., Busija L., Liew D., Teo S., Davis S.M., Yan B. Cost-effectiveness of thrombolysis within 4.5 hours of acute ischemic stroke: experience from Australian stroke center.
29. Taylor T.N., Davis P.H., Torner J.C., Holmes J., Meyer J.W., Jacobson M.F. Lifetime cost of stroke in the United States // *Stroke*, 1996. 7(9):1459-1466.
30. van Eeden M., van Heugten C.M., Evers S.M. The economic impact of stroke in The Netherlands: the €-restore4stroke study // *BMC Public Health*, 2012. 12(1):122.
31. Wang G., Zhang Z., Ayala C., Dunet D., Fang J., George M. Costs of hospitalization for stroke patients aged 18–64 years in the United States. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014; 23: 861–868
32. Yin X., Huang L., Man X., Jiang Y., Zhao X., Zhao L., Cheng W. Inpatient cost of stroke in Beijing: a descriptive analysis // *Neuroepidemiology*. 2018, 51: 115–122
33. Yoneda Y., Okuda S., Hamada R., Toyota A., Gotoh J., Watanabe M., et al. Hospital cost of ischemic stroke and intracerebral hemorrhage in Japanese stroke centers // *Health Policy (New York)*. 2005. 73: 202–211
34. Yoneda Y., Uehara T., Yamasaki H., Kita Y., Tabuchi M., Mori E. Hospital-based study of the care and cost of acute ischemic stroke in Japan // *Stroke*, 2003. 34(3): p. 718-724
35. Zhao Y., Condon J., Lawton P., He V., Cadilhac D.A. Lifetime direct costs of stroke for indigenous patients adjusted for comorbidities // *Neurology* 2016. 87. 458-465

**Corresponding Author:**

**Cemil Kavalci**, Prof. Dr., Health Science University of Türkiye, Antalya Training and Research Hospital, Emergency Medicine, Antalya/Türkiye.

**E-mail:** [cemkavalci@yahoo.com](mailto:cemkavalci@yahoo.com)

**Phone:** +90 505 5762819

Получена: 01 Февраля 2023 / Принята: 28 Апреля 2023 / Опубликовано online: 30 Апреля 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.2.006

УДК 616.831-005.1

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ ТРУДОСПОСОБНОГО ВОЗРАСТА ПОСЛЕ ИНСУЛЬТА. ПРОТОКОЛ ИССЛЕДОВАНИЯ

**Гульназ К. Кайратова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-8879-564X>

**Дарига С. Смаилова<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-7152-7104>

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

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

**Гульзат Ж. Сарсенбаева<sup>3</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-1518-6528>

**Камила М. Ахметова<sup>4</sup>**, <https://orcid.org/0009-0009-6257-4337>

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

<sup>2</sup> НАО «Казахский Национальный медицинский университет им. С.Ж. Асфендиярова», г. Алматы, Республика Казахстан;

<sup>3</sup> АО Южно-Казахстанская Медицинская академия, г. Шымкент, Республика Казахстан;

<sup>4</sup> Национальный научный центр развития здравоохранения имени Салидат Каирбековой, г. Астана, Республика Казахстан.

### Резюме

**Введение.** По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 2019 г. от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) умерло 17,9 млн человек, что составило 31% от общего числа причин смерти, в 2000 г. этот показатель составлял 16%, 85% этих смертей связаны с инфарктами и инсультами. Одной из актуальных проблем современной медицины является организация медицинской помощи больным, перенесшим инсульт. В 2004 г. ВОЗ объявила инсульт опасной для жизни глобальной эпидемией [6].

**Целью исследования** является разработка мер по совершенствованию организации реабилитационных мероприятий пациентов после инсульта и тем самым повысить качества жизни пациентов перенесший инсульт.

**Метод / дизайн.** Выбран тип исследования: Количественный, обсервационный, поперечный, аналитический, описательный.

**Выводы.** Разработанные меры по оптимизации проведения реабилитационных мероприятий позволят повысить качество жизни пациентов и сократить время возвращения к трудовой деятельности.

**Ключевые слова:** инсульт, реабилитация, эпидемиология инсульта, код по МКБ-10 (I60-I69).

### Abstract

## THE EFFECTIVENESS OF REHABILITATION OF PATIENTS OF WORKING AGE AFTER STROKE. RESEARCH PROTOCOL

**Gulnaz K. Kairatova<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-8879-564X>

**Dariga S. Smailova<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-7152-7104>

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

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

**Gulzat Zh. Sarsenbayeva<sup>3</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-1518-6528>

**Kamila M. Akhmetova<sup>4</sup>**, <https://orcid.org/0009-0009-6257-4337>

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

<sup>2</sup> NCJSC «Kazakh National Medical University named after S.Zh. Asfendiyarov», Almaty, Republic of Kazakhstan;

<sup>3</sup> South Kazakhstan Medical Academy, Shymkent, Republic of Kazakhstan;

<sup>4</sup> RSE at the National Research Center for Health Development named after Salidat Kairbekova, Astana, Republic of Kazakhstan.

**Introduction.** According to the World Health Organization (WHO), in 2019, 17.9 million people died from cardiovascular diseases (CVD), which accounted for 31% of the total number of causes of death, in 2000 this figure was 16%, 85% of these deaths are associated with heart attacks and strokes. One of the urgent problems of modern medicine is the organization of medical care for patients who have had a stroke. In 2004, WHO declared stroke a life-threatening global epidemic [6].

The aim of the study is to develop measures to improve the organization of rehabilitation measures for patients after a stroke and thereby improve the quality of life of patients who have undergone a stroke.

**Method / design.** Study type selected: quantitative, observational, cross-sectional, analytical, descriptive.

**Conclusions.** The measures developed to optimize the implementation of rehabilitation measures will improve the quality of life of patients and reduce the time to return to work.

**Keywords:** stroke, rehabilitation, stroke epidemiology, ICD-10 code (I60-I69).

Түйіндеме

## ИНСУЛЬТТАН КЕЙІН ЕҢБЕККЕ ҚАБІЛЕТТІ ЖАСТАҒЫ НАУҚАСТАРДЫ ОҢАЛТУДЫҢ ТИІМДІЛІГІ. ЗЕРТТЕУ ХАТТАМАСЫ

Гульназ К. Кайратова<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8879-564X>

Дарига С. Смаилова<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-7152-7104>

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

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

Гульзат Ж. Сарсенбаева<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1518-6528>

Камила М. Ахметова<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0009-0009-6257-4337>

<sup>1</sup> «Семей Медицина Университеті» КеАҚ, Семей қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup> «С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті», Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>3</sup> АО «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы», Шымкент қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>4</sup> ҚР ДСМ «Салидат Қайырбекова атындағы Ұлттық ғылыми денсаулық сақтауды дамыту орталығы» ШЖҚ РМК, Астана қ., Қазақстан Республикасы.

**Кіріспе.** Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының (ДДСҰ) мәліметтері бойынша 2019 жылы жүрек-қан тамырлары ауруларынан (ЖҚА) 17,9 миллион адам қайтыс болды, бұл инфаркт пен инсультпен байланысты өлім-жітім себептерінің жалпы санының 31%-ын құраса, 2000 жылы бұл көрсеткіш 16%-ды, олардың 85%-ын құрады. Қазіргі заманғы медицинаның өзекті мәселелерінің бірі - инсульт алған науқастарға медициналық көмек көрсетуді ұйымдастыру. 2004 жылы ДДҰ инсультты өмірге қауіпті жаһандық эпидемия деп жариялады [6].

**Зерттеудің мақсаты** - инсульттан кейін пациенттерді оңалту шараларын ұйымдастыруды жетілдіру және сол арқылы инсультке ұшыраған науқастардың өмір сүру сапасын жақсарту бойынша шараларды әзірлеу.

**Тәсіл / дизайн.** Таңдалған зерттеу түрі: сандық, бақылау, көлденең бақылау, аналитикалық, сипаттама.

**Қорытынды.** Оңалту шараларын жүзеге асыруды оңтайландыру бойынша әзірленген шаралар пациенттердің өмір сүру сапасын жақсартуға және жұмысқа қайта оралу уақытын қысқартуға мүмкіндік береді.

**Түйінді сөздер:** инсульт, реабилитация, инсульт эпидемиологиясы, АХЖ-10 коды (I60-I69).

### Библиографическая ссылка:

Кайратова Г.К., Смаилова Д.С., Хисметова З.А., Серикова-Есенгельдина Д.С., Сарсенбаева Г.Ж., Ахметова К.М. Эффективность реабилитации больных трудоспособного возраста после инсульта. Протокол исследования // Наука и Здравоохранение. 2023. 2(Т.25). С. 41-48. doi 10.34689/SH.2023.25.2.006

Kairatova G.K., Smailova D.S., Khismetova Z.A., Serikova-Yessengeldina D.S., Sarsenbayeva G.Zh., Akhmetova K.M. The effectiveness of rehabilitation of patients of working age after stroke. Research protocol // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 2, pp. 41-48. doi 10.34689/SH.2023.25.2.006

Кайратова Г.К., Смаилова Д.С., Хисметова З.А., Серикова-Есенгельдина Д.С., Сарсенбаева Г.Ж., Ахметова К.М. Инсульттан кейін еңбекке қабілетті жастағы науқастарды оңалтудың тиімділігі. Зерттеу хаттамасы // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2023. 2 (Т.25). Б. 41-48. doi 10.34689/SH.2023.25.2.006

### Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 2019 году от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) умерло 17,9 млн человек, что составило 31% от общего числа причин смерти, в 2000 г. этот показатель составлял 16%, 85% этих смертей связаны с инфарктами и инсультами. Экономические издержки неинфекционных заболеваний представляют собой глобальные препятствия для социально-экономического развития. По расчетам, при увеличении смертности на 10% экономический рост снижается на 0,5% [3]. По прогнозам, к 2030 году

смертность от сердечно-сосудистых заболеваний увеличится более чем на 23,6 млн человек. Помимо ССЗ, инсульт занимает 5-е место среди причин смерти в мире после болезней сердца, рака, болезней органов дыхания и непреднамеренных травм.

Одной из актуальных проблем современной медицины является организация медицинской помощи больным, перенесшим инсульт. В 2004 г. ВОЗ объявила инсульт опасной для жизни глобальной эпидемией [6].

Инсульт является наиболее распространенным опасным для жизни неврологическим заболеванием и одной из важнейших причин инвалидности, как в

Казахстане, так и во всем мире. Среди стран СНГ Казахстан занимает второе место после Молдовы по смертности от ССЗ. Некоторые исследователи предполагают, что официальная статистика не в полной мере отражает состояние проблемы в Казахстане из-за отсутствия репрезентативных популяционных эпидемиологических исследований [4]. В 2010 году исследование Global Burden of Disease (GBD) показало, что стандартизованные по возрасту показатели смертности от инсульта во всем мире снизились за последние 2 десятилетия, но число людей, перенесших инсульт, и число людей, живущих с инсультом и умирающих от него, увеличивается с каждым годом [14].

В период с 1990 по 2010 год смертность от инсульта снизилась в странах с высоким уровнем дохода. Однако существенных изменений заболеваемости в странах со средним и низким уровнем дохода не происходит, а количество смертей от инсульта за это время увеличилось [20, 22].

Исследования показали, что возникновение инсульта зависит от многих факторов, наиболее распространенными модифицируемыми факторами являются артериальная гипертензия, сахарный диабет, избыточная масса тела и не модифицируемыми факторами - возраст, пол и этническая принадлежность [1]. Распространенность инсульта зависит от возраста, пола, национальности и географических особенностей места жительства. Инсульт чаще встречается у мужчин, чем у женщин в раннем возрасте, а в среднем возрасте в 10 раз чаще у женщин, чем у мужчин, и вызывает тяжелые функциональные расстройства [16].

Во Франции число госпитализаций, связанных с инсультом, составило около 138 000 в 2009 г., что составляет 3% от общих национальных расходов на здравоохранение. Кроме того, после инсульта ухудшаются показатели здоровья больного, в том числе двигательные расстройства, деменция, депрессия, повышенная утомляемость, высок риск повторной госпитализации, что является негативной ситуацией с социально-экономической точки зрения. Ежегодно в мире регистрируется 5,9 млн смертей от инсульта [13].

Центральная Азия борется с высокими показателями геморрагического инсульта и субарахноидального кровоизлияния, смертности и продолжительности жизни, связанных с инвалидностью [19], так как рост инвалидности оказывает существенное влияние на экономику страны и качество жизни населения. Глядя на глобальные тенденции, частота ишемического инсульта увеличилась на 37%, этот рост сопровождался увеличением геморрагического инсульта на 47%, а общее число смертей от обоих типов инсульта увеличилось примерно на 20% в период с 1990 по 2010 год экономическое и медицинское бремя инсульта остается высоким [15].

Сегодня увеличение продолжительности жизни азиатского населения, то есть старение населения, снижение смертности от инфекционных заболеваний, а среди стран с переходной экономикой неизбежно возрастет бремя инсульта. Кроме того, распространенность инсульта, чаще, встречается у мужчин, чем у женщин, и во многих исследованиях

уровень заболеваемости среди мужчин составляет выше 25-30% [21, 10].

В нашей стране заболеваемость колеблется от 2,5 до 3,7 на 1000 человек в год, а смертность от 100 до 180 на 100 000 человек, инвалидность составила 104,6 на 100 000 населения [5].

Казахстан является экономически развивающийся страной и занимает второе место по численности населения в Центральной Азии. После распада Советского Союза Казахстан начал реформы здравоохранения, начиная с 2000-х годов, для решения проблемы высокого бремени болезней, включая сердечно-сосудистые заболевания. Каждый гражданин, постоянно проживающий в Казахстане, родственники (этнические казахи, переселившиеся в Казахстан из ближнего зарубежья) могут бесплатно получать профилактические, диагностические и другие медицинские услуги за счет государства и фонда медицинского страхования. Таким образом, каждый пациент после инсульта имеет возможность получить доступ к медицинской помощи [24].

Ежегодно, в Республике Казахстан происходит более 49 000 случаев инсульта. Благодаря внедрению регистров инсульта во всех регионах Казахстана получены данные об эпидемиологии инсульта. Установлено, что заболеваемость инсультом составляет 2,5-3,7 случая на 1000 человек, а смертность до 1,8 случая на 1000 человек в год. Установлено, что заболевание резко возрастает с увеличением возраста, средний возраст больных с инсультом составляет 67 лет. 29 процентов больных, перенесших инсульт, находятся в трудоспособном возрасте (до 60 лет). Общая смертность при остром инсульте составила 35,2%, в том числе 60,1% у женщин и 39,9% у мужчин [7].

За последнее десятилетие во всем мире увеличилась ожидаемая продолжительность жизни, произошел сдвиг от смертности и инвалидности, связанных с инфекционными заболеваниями, к инвалидности и смертности от хронических неинфекционных заболеваний, включая инсульт и ССЗ [18].

Многие исследования доказали, что заболевание можно предотвратить, основываясь на устранении или снижении факторов риска, влияющих на возникновение инсульта. К сожалению, основные факторы риска, вызывающие инсульт в Казахстане, до конца не изучены, поэтому невозможно точно сказать, какой основной фактор риска является наиболее распространенным [7,9].

Имеющиеся официальные данные о проблеме инсульта в нашей стране не дают полной и точной картины, поэтому данный вопрос еще нуждается в изучении с научной точки зрения. Учитывая, что инсульт является одной из ведущих причин многих заболеваний, выявление факторов риска развития инсульта имеет важное значение при разработке качественных профилактических мероприятий.

**Целью работы** является разработка мер по совершенствованию организации реабилитационных мероприятий пациентов, перенесших инсульт и повышение качества их жизни.

**Задачи исследования:**

- 1. Изучить опыт зарубежных стран и состояние отечественных реабилитационных инсультных служб;
- 2. Оценить качество жизни пациентов перенесших инсульт, используя валидизированный инструмент оценки SF-36;
- 3. Оценить уровень владения навыками среди родственников по уходу за пациентом, перенесшим инсульт, путем разработанного валидного социального опросника;
- 4. Оценить организацию медицинской реабилитации в амбулаторных условиях при инсульте;
- 5. Разработка практических рекомендаций по совершенствованию организации медицинской реабилитационной помощи пациентам, перенесшим инсульт.

*Дизайн исследований:* Количественные, наблюдательные, поперечное, аналитическое, описательные.

Для выполнения 1 задачи будет проведен обзор литературы: «Изучить опыт зарубежных стран и состояние отечественных реабилитационных инсультных служб».

**Стратегия поиска:**

для изучения мирового опыта организации медицинской реабилитации и мероприятий, направленных на улучшение качества жизни пациентов, перенесших инсульт, будут использованы статьи, опубликованные в течение 5-10 лет.

Ключевые запросы при поиске в PubMed/Medline, Web of Science, EBSCO, Cochrane Library: инсульт, реабилитация, эпидемиология инсульта, код по МКБ-10 (I60-I69).

С 01.01.2022 года официальной версией международной классификации болезней Всемирной организации здравоохранения становится ее 11-й пересмотр (МКБ-11), получивший более 10 тыс. изменений по сравнению с МКБ-10. в настоящее время МКБ-11 считается предварительным вариантом. МКБ-11 раздел 8B0-8B2 «Цереброваскулярные болезни» размещен в главе 08 «Болезни нервной системы». Подразделение церебрального ишемического инсульта в МКБ-11 соответствует этиологической классификации подтипов инсульта TOAST. По сравнению с МКБ-10 данный раздел претерпел определенные изменения (табл.1) [8].

Таблица 1.

**Сравнительная таблица по коду МКБ.**

(Table 1. Comparative table for the ICD code).

МКБ-10	код	МКБ-11	код
Цереброваскулярные болезни	I60-I69	Цереброваскулярные болезни	8B0-8B2
Субарахноидальное кровоизлияние	I60	Внутричерепное кровоизлияние	8B00-
Внутричерепное кровоизлияние	I61		8B03
Другое нетравматическое внутричерепное кровоизлияние	I62		8B0Z
Транзиторные церебральные ишемические атаки и родственные синдромы	G45	Церебральная ишемия	8B10 8B11 8B1Y 8B1Z
Инсульт, не уточненный как кровоизлияние или инфаркт	I64	Инсульт, не уточненный как ишемический или геморрагический	8B20
Нет аналога	I	Цереброваскулярное заболевание без острого церебрального симптома	8B21
Окклюзия и стеноз прецеребральных артерий не приводящий к инфаркту мозга	I65	Бессимптомный стеноз внутричерепной или внечерепной артерий	BD55*
Окклюзия и стеноз церебральных артерий не приводящие к инфаркту мозга	I66	Бессимптомная окклюзия внутричерепной или внечерепной артерий	BD56*
Другие цереброваскулярные болезни	I67	Некоторые уточненные цереброваскулярные болезни	8B22
Поражение сосудов мозга при болезнях, классифицированных в других рубриках	I68	Цереброваскулярные расстройства	8B23
Аноксическое поражение головного мозга, не классифицированные в других рубриках	G93,1	Гипоксически-ишемическая энцефалопатия	8B24
Последствия цереброваскулярных заболеваний	I69	Последствия цереброваскулярных заболеваний	8B25
Сосудистые мозговые синдромы при цереброваскулярных заболеваниях	G46	Сосудистые синдромы головного мозга при цереброваскулярных заболеваниях	8B26
Цереброваскулярные болезни неуточненные	I67.9	Цереброваскулярные болезни неуточненные	8B2Z

Для комплексного изучения медико-социальных показателей заболеваемости, инвалидности, смертности по Восточно-Казахстанскому региону, будет проведен ретро-

спективный анализ за 2010-2020 годы по данным статистических сборников «Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения».

Для выполнения 2-ой задачи выбран инструмент для анкетирования опросник SF-36 с помощью которого можно оценить физическое и эмоциональное состояние пациента, общее благополучие и степень удовлетворенности теми сторонами жизнедеятельности человека, на которые влияют состояние здоровья.

Критерии отбора исследования:

Критерии включения:

1. пациенты трудоспособного возраста, которые дали согласие на участие в исследовании (с 18-ти по 58 лет женщины, с 18-ти по 63 года мужчины).
2. Пациенты перенесшие инсульт на втором и третьем этапе реабилитации.

Критерии исключения:

1. Пациенты с тяжелой острой формой заболевания.
2. Пациенты нетрудоспособного возраста.
3. Пациенты отказывающие принимать участие в исследовании.

Для выполнения 3 задачи «Определение роли активного участия родственников больного в проведении реабилитационных мероприятий в постстационарном периоде ишемического инсульта» выбран социологический метод, используя опросник по изучению мнения родственников пациента, перенесшего инсульт.

Объект исследования: Будет проведено анкетирование среди родственников, осуществляющих постоянный уход 24/7 за пациентом, перенесшим инсульт.

Задачами социологического опросника являются: определить особенности и трудности в уходе за родственником, перенесшим инсульт; определить наличие трудностей при получении необходимой информации от медицинского персонала, при получении направления на реабилитационные мероприятия, при получении лекарственных средств в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи; определить уровень владения

навыками по ведению речевой реабилитации, психологической реабилитации, по ведению эрготерапии, кинезотерапии, физиотерапии; отношение родственников к мультидисциплинарной тройке (врач - медицинская сестра - родственник); оценить эмоциональное состояние родственников осуществляющих уход по десятибалльной шкале.

Размер выборки родственников, будет исходить от размера выборки пациентов перенесших инсульт.

Анкетирование среди родственников будет проводиться на уровне ПМСП по Восточно-Казахстанскому региону (ВКО и область Абай). В городе Семей анкетирование будет проводиться в очном формате. В отдаленных регионах в онлайн формате через Google Form.

Анализ данных. Выбор статистического критерия для анализа данных будет зависеть от типа анализируемых переменных. Для качественных данных: хи-квадрат Пирсона. Значение  $p < 0,05$  будет принято за статистически значимое. Статистический анализ будет проводиться при помощи программы SPSS версия 20.0 (IBM Ireland Product Distribution Limited, Ireland).

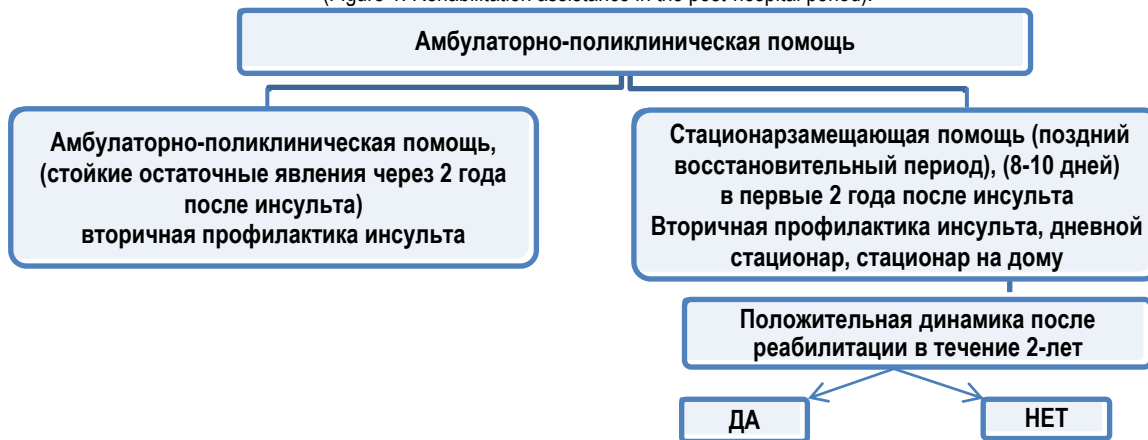
Для определения доверительного интервала (95% ДИ) будет использована программа CIA (Confidence Intervals Analysis version 2.2.0)

Этические вопросы. Исследование будет проведено в соответствии с Хельсинской декларацией и Кодексом «О здоровье народа и системе здравоохранения РК»,

Для выполнения 4-ой задачи «Оценить организацию медицинской реабилитации в амбулаторных условиях при инсульте» выбран аналитический метод. Будет проведен анализ данных по диспансерному учету, стационару на дому, проведенным мероприятиям, направленным на вторичную профилактику инсульта, приемственность между специализированными реабилитационными учреждениями, анализ штатного норматива ПМСП по ОНМК (острое нарушение мозгового кровообращения).

**Рисунок 1. Реабилитационная помощь в постстационарном периоде.**

(Figure 1. Rehabilitation assistance in the post-hospital period).



Диспансерный учет или длительное наблюдение проводится согласно Приказу Министра здравоохранения Республики Казахстан от 23 октября 2020 года № ҚР ДСМ-149/2020 «Об утверждении правил организации оказания медицинской помощи

лицам с хроническими заболеваниями, периодичности и сроков наблюдения, обязательного минимума и кратности диагностических исследований», и имеет очень важную роль в восстановлении после инсульта и вторичной профилактики, так как при регулярных

осмотрах значительно снижается вероятность развития осложнения, приводящих к инвалидности и смерти.

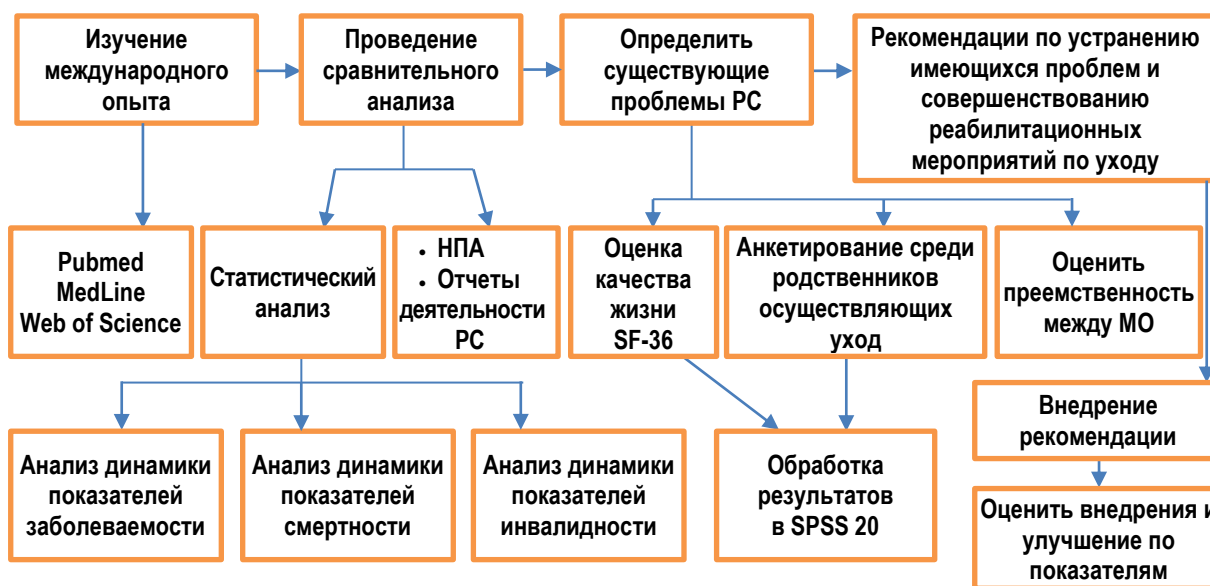
Оценить приемственность медицинских организаций, точнее приемственность между ПМСП и реабилитационных служб (инсультный центр, реабилитационный центр, санаторно-курортные учреждения и т.д.) с помощью анализа маршрутизации пациентов и интервьюирование.

Пятая задача по разработке практических рекомендаций по совершенствованию организации медицинской

реабилитационной помощи пациентам, перенесшим инсульт, заключается в определении существующих проблем реабилитационных мероприятий и в разработке инструментов по их совершенствованию, на основе результатов выше выполненных задач. Разработанные меры позволят улучшить качество жизни пациентов и сократить время возвращения к трудовой деятельности.

Рисунок 2. Схема исследования.

(Figure 2. Scheme of the study).



#### Ожидаемые результаты.

1. Комплексный анализ статистических показателей, поможет изучить закономерности возникновения и распространения заболеваний с целью разработки контроля и профилактических мероприятий в сфере медицинской реабилитации;

2. Социологический опрос, проведенный с помощью анкеты SF-36, нацеленный на оценку качества жизни пациентов, позволит определить уровень физического и психического здоровья, и в дальнейшем сконцентрировать внимание на существующие пробелы в оказании реабилитационной помощи.

3. Социологический опрос родственников позволит определить барьеры и трудности в уходе за пациентом и в дальнейшем сформировать методические рекомендации по устранению барьеров, в целях улучшения качества жизни пациентов и облегчить нагрузку родственникам по уходу.

4. Разработанные меры по оптимизации проведения реабилитационных мероприятий позволят повысить качество жизни пациентов, сократить время возвращения к трудовой деятельности и снизить число инвалидизации и смертности.

#### Вклад авторов:

Кайратова Г.К - поиск литературы, написание драфт версии, описательная часть.

Смаилова Д.С. - научное руководство, внесение замечаний в драфт версию, утверждение итоговой версии.

Хисметова З.А - формальный анализ, концепция и концептуализация.

Серикова-Есенгельдина Д.С., Сарсенбаева Г.Ж., Ахметова К.М. – набор данных, переписка с редакцией журнала.

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

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

**Сведения о публикации:** Данный материал не был опубликован в других изданиях и не находится на рассмотрении в других издательствах.

#### Литература:

1. Акимжанова А.К., Хайбуллин Т.Н., Гржибовский А.М. Факторы риска 28-дневной летальности после инсульта в Казахстане: когортное исследование // Экология человека. 2016. №3. С.52-58. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/factory-riska-28-dnevnoy-letalnosti-posle-insulta-v-kazahstane-kogortnoe-issledovanie> (дата обращения: 10.01.2022).

2. Ахметжанова З.Б., Медуханова С.Г., Жумабаева Г.К., Адильбеков Е.Б. Инсульт в Казахстане // Нейрохирургия и неврология Казахстана. 2019. №2. С.8-44. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/insult-v-kazahstane> (дата обращения: 15.11.2022).

3. ВОЗ/Сердечно-сосудистые заболевания/ [https://www.who.int/ru/news-room/factsheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/ru/news-room/factsheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)).

4. Еркебаева С.К., Нургулаев Е.С., Гафуров Б.Г., Жаркинбекова Н.А., Абасова Г.Б. Эпидемиология и климатогеографические факторы риска инсульта в Южно-Казахстанской области // Журнал Неврологии и

Психиатрии имени С.С. Корсакова. 2013. №3. С.3-8. PMID: 23612391.

5. Кастей Р.М., Дюсембеков Е.К., Зетов А.Ш., и др. Эпидемиологические аспекты и факторы развития острых нарушений мозгового кровообращения (Литературный обзор) // Вестник КазНМУ. 2020. №2-1. С.591-596. <https://cyberleninka.ru/article/n/epidemiologicheskie-aspekty-i-factory-razvitiya-ostryh-narusheniy-mozgovogo-krovoobrascheniya-literaturnyy-obzor> (дата обращения: 13.11.2022).

6. Конысбаева К.К., Токмурзиева Г.Ж., Попова Т.В., и др. Организация и состояние инсультной службы в Республике Казахстан // Журнал развития здравоохранения. 2018. №28. С.46-56. URL:<https://cyberleninka.ru/article/n/organizatsiya-i-sostoyanie-insultnoy-sluzhby-v-respublike-kazakhstan-1> (дата обращения: 12.11.2022).

7. Смаилов Н.С. Профилактика инсультов и оценка информированности о факторах риска // Наука и здравоохранение. 2014. №1. С.67-69.

8. Сорокин Ю.Н. Цереброваскулярные болезни: сопоставление кодов МКБ-10 и МКБ-11 // Журнал неврологии и психиатрии. 2020. 120(3). С.119-125.

9. Шамрай В.Ю., Махмутова А.М., Ерубеева Б.Б. Сравнительный анализ основных факторов риска инсульта // Нейрохирургия и неврология Казахстана. 2019. №2. С.85-89. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sravnitelnyy-analiz-osnovnyh-faktorov-riska-insulta> (дата обращения: 12.11.2022).

10. Appelros P., Stegmire B., Terent A. Sex differences in the epidemiology of stroke: a systematic review // Stroke. 2019. №4. P.1082-1090. URL:<http://doi.org/10.1161/strokeaha.108.540781>.

11. Amao V., Acciari M., Cittadini E., Caso V. Incidence, prevalence, and mortality from stroke in women worldwide // International Journal of Stroke. 2016. №3. P.287-301. doi: 10.1177/1747493016632245. PMID: 26984193.

12. Béjot Y., Daubail B., Giroud M. Epidemiology of stroke and transient ischemic attacks: current knowledge and perspectives // Revue Neurologique (Paris). 2016. №1. P.59-68. doi: 10.1016/j.neurol.2015.07.013. PMID: 26718592.

13. Benjamin E.J., Virani S.S., Callaway C.W. et al. Statistical Committee of the American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention and Subcommittee on Stroke Statistics 2018 Cardiovascular Disease and Stroke Statistics Update: Report from the American Heart Association // Circulation. 2018. №137. P.56-528. doi: 10.1161/CIR.0000000000000558. PMID: 29386200.

14. Feigin V.L., Krishnamurti R.V., Parmar P. et al. Update on the global burden of ischemic and hemorrhagic stroke 1990-2013: 2013 GBD study // Neuroepidemiology. 2015. №3. P.161-176. doi: 10.1159/000441085. PMID: 25432119.

15. Feigin V.L., Nichols E., Alam T. et al. Global, Regional and National Burden of Neurological Disorders, 1990-2016: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 // The Lancet Neurology. 2019. №5. P.459-480. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30499-X. PMID: 30879893.

16. Guzik A., Bushnell S. Stroke epidemiology and risk factor management: Continuity: lifelong learning in neuroscience // AAN publications. 2017. №1. P.15-39. doi: 10.1212/CON.0000000000000416. PMID: 28157742.

17. Konermann S. HHS Public Access // Physiology & behavior. 2019. №1. P.665-676.

18. Krishnamurthi R.V., Moran A.E., Forouzanfar M.H., et al. The global burden of hemorrhagic stroke: a summary of the results of the 2010 GBD study // Global Heart. 2014. №1. P.101-106. doi: 10.1016/j.ghheart.2014.01.003. PMID: 25432119.

19. Krishnamurti R.V., Feigin V.L., Forouzanfar M.Kh. et al. Global and regional burden of first ever ischemic and hemorrhagic stroke 1990-2010: results from the 2010 Global Burden of Disease Study // The Lancet Global Health. 2013. №5. P.245-254.

20. Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S., et al. Heart Disease and Stroke Statistics - 2016 Update // Circulation. 2016. №4. P.38-360. doi: 10.1016/s0140-6736(13)61953-4. PMID: 26542119.

21. Siepmann T., Sedghi A., Barlind J. Association of history of cerebrovascular disease with severity of COVID-19 // Journal of Neurology. 2021 март. 268(3) P.773-784. doi: 10.1007/s00415-020-10121-0. Epub 2020 6

22. Venketasubramanian N., Yun B.V., Pandian J., Navarro J.S. The epidemiology of stroke in South, Oriental and SouthOriental Asia: a review // Journal of Stroke. 2017. №3. P.286-294. PMID: 29037005; PMID: 29037005.

23. Vos T., Barber R.M., Bell B. et al. Global, regional and national incidence, prevalence, and years of disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for research global burden of disease 2013 // The Lancet. 2015. №9995. P.743-800. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60692-4. PMID: 26063472.

24. Zhukov Yu., Dyusembekov Yu.K.K., Aringazina A. et al. Dynamics of the epidemiology of hemorrhagic stroke among the urban population of Kazakhstan over time // Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences. 2022. P.402-408. URL: <https://oamjms.eu/index.php/mjms/article/view/8688>

#### References: [1-9]

1. Akimzhanova A.K., Khaibullin T.N., Grzhibovskii A.M. Faktory riska 28-dnevnoi letal'nosti posle insult'a v Kazakhstane: kogortnoe issledovanie [Risk factors for 28-day mortality after stroke in Kazakhstan: a cohort study]. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2016. №3. pp.52-58. <https://cyberleninka.ru/article/n/factory-riska-28-dnevnoy-letalnosti-posle-insulta-v-kazahstane-kogortnoe-issledovanie> (accessed: 10.01.2022). [in Russian]

2. Akhmetzhanova Z.B., Medukhanova S.G., Zhumabaeva G.K., Adil'bekov E.B. Insult' v Kazakhstane [Stroke in Kazakhstan]. *Neirokhirurgiya i neurologiya Kazakhstana* [Neurosurgery and Neurology of Kazakhstan]. 2019. №2. pp.8-44. <https://cyberleninka.ru/article/n/insult-v-kazahstane> (accessed: 15.11.2022). [in Russian]

3. VOZ. Serdechno-sosudistye zabolevaniya [WHO. Cardiovascular diseases] [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)). (accessed: 15.11.2022). [in Russian]



4. Erkebaeva S.K., Nurguzhaev E.S., Gafurov B.G., Zharkinbekova N.A., Abasova G.B. Epidemiologiya i klimatogeograficheskie faktory riska insulta v Yuzhno-Kazakhstanskoi oblasti [Epidemiology and climatic and geographical risk factors for stroke in the South Kazakhstan region]. *Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii imeni S.S. Korsakova* [Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov]. 2013. №3. pp.3-8. PMID: 23612391. [in Russian]
5. Kastei R.M., Dyusembekov E.K., Zetov A.Sh., i dr. Epidemiologicheskie aspekty i faktory razvitiya ostrykh narushenii mozgovogo krovoobrascheniya (Literaturnyi obzor) [Epidemiological aspects and factors in the development of acute disorders of cerebral circulation (Literature review)]. *Vestnik KazNMU* [Bulletin of KazNMU]. 2020. №2-1. pp.591-596. <https://cyberleninka.ru/article/n/epidemiologicheskie-aspekty-i-faktory-razvitiya-ostrykh-narusheniy-mozgovogo-krovoobrascheniya-literaturnyy-obzor> (accessed: 13.11.2022). [in Russian]
6. Konysbaeva K.K., Tokmurzieva G.Zh., Popova T.V., i dr. Organizatsiya i sostoyanie insultnoi sluzhby v Respublike Kazakhstan [Organization and status of stroke service in the Republic of Kazakhstan]. *Zhurnal razvitiya zdavookhraneniya* [Journal of Health Development]. 2018. №28. pp.46-56. <https://cyberleninka.ru/article/n/-organizatsiya-i-sostoyanie-insultnoy-sluzhby-v-respublike-kazahstan-1> (accessed: 12.11.2022). [in Russian]
7. Smailov N.S. Profilaktika insultov i otsenka informirovannosti o faktorakh riska [Prevention of strokes and assessment of awareness of risk factors]. *Nauka i zdavookhranenie* [Science and Health]. 2014. №1. pp.67-69. [in Russian]
8. Sorokin Yu.N. Tserebrovaskulyarnye bolezni: sopostavlenie kodov MKB-10 i MKB-11 [Cerebrovascular diseases: comparison of ICD-10 and ICD-11 codes]. *Zhurnal nevrologii i psikhatrii* [Journal of Neurology and Psychiatry]. 2020. 120(3). pp.119-125. [in Russian]
9. Shamrai V.Yu., Makhmutova A.M., Erubaeva B.B. Sravnitel'nyi analiz osnovnykh faktorov riska insulta [Comparative analysis of the main risk factors for stroke]. *Neirokhirurgiya i nevrologiya Kazakhstana* [Neurosurgery and Neurology of Kazakhstan]. 2019. №2. pp.85-89. <https://cyberleninka.ru/article/n/sravnitelnyy-analiz-osnovnykh-faktorov-riska-insulta> (accessed: 12.11.2022). [in Russian]

**Контактная информация:**

Кайратова Гульназ Кайратқызы - докторант PhD, НАО «Медицинский университет Семей», Республика Казахстан.

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

Email: [gulnaz.kairatova@nao-mus.kz](mailto:gulnaz.kairatova@nao-mus.kz)

Телефон: 87474252332

Получена: 09 Января 2023 / Принята: 24 Апреля 2023 / Опубликовано online: 30 апреля 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.2.007

УДК 616.8–009.1

## ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА В ЮЖНОМ РЕГИОНЕ КАЗАХСТАНА

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

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

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

### Резюме

**Введение.** Болезнь Паркинсона (БП) – это прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, которое проявляется рядом двигательных и не двигательных симптомов. Причина заболевания достоверно не ясна, однако изучая крупные эпидемиологические исследования, становится понятно, что заболевание – полиэтиологическое. Наряду с генетическими факторами, не последнюю роль играют внешние факторы окружающей среды, образ жизни человека.

**Цель.** Изучить и выявить ассоциацию между заболеваемостью и факторами риска, которые могут повлиять на развитие БП у пациентов Южного региона Казахстана.

**Материалы и методы.** Поперечное одномоментное когортное исследование. В исследовании был применен опросник по факторам риска БП, составленный на основании обзора литературы 43 публикаций, с использованием библиографической базы данных Pubmed, Web of Science, Scopus. В опросе приняли участие 450 пациентов, с подтвержденным диагнозом БП, согласно новым диагностическим критериям от 2015 года.

Коэффициент сопряженности, который представляет меру оценки силы взаимосвязи, был основан на критерии  $\chi^2$ . Также был использован V критерий Крамера для анализа силы связи между номинальными и категориальными переменными. Результаты считались значимыми при значении  $p \leq 0,05$ . Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ SPSS версия 22.0.

**Результаты.** Из 450 пациентов были 198 мужчин (44%) и 252 женщин (56%). Распределение по тяжести заболевания классифицировалось согласно стадиям по Хен-Яру: у 144 пациентов (32%) была I стадия, II стадия - у 110 пациентов (24,4%), III стадия – у 129 (28,7%), у 55 (12,2) - IV стадия и V стадия у 12 (2,7%) пациентов. Исследование показало, что повышенный риск развития БП был у лиц, проживающих в сельской местности, занимающихся сельским хозяйством и использующих колодезную воду в качестве питьевой. Эти данные подтверждают гипотезу о том, что действие пестицидов или других химических веществ являются фактором риска БП, согласно литературным источникам. Также, была выявлена корреляционная связь между факторами риск и тяжестью БП. При сравнительном анализе между процентным распределением по стадиям болезни и источником воды в возрастном интервале 27–53 лет статистически значимая связь обнаружилась ( $p \leq 0,01$ ) между IV стадией и употреблением воды из колодца (30,6%) с рассчитанным отношением шансов (далее ОШ) – 3,70; в возрастном интервале 54–64 лет – между V стадией и употреблением воды из колодца (4,9%; ОШ–2,34;  $p \leq 0,05$ ). При сравнительном анализе между процентным распределением по стадиям болезни и местом жительства пациента в возрастном интервале 54–64 лет статистически значимая связь обнаружилась ( $p \leq 0,05$ ) между V стадией и проживанием в сельской местности (4,2%; ОШ–2,05;  $p \leq 0,05$ ). По другим факторам статистически значимую связь найти не удалось.

**Заключение.** Данное исследование является первым в нашем регионе по выявлению факторов риска БП. По результатам собранных данных в Южном регионе Казахстана было выявлено, что из всех факторов риска БП статистическую значимость показало использование колодезной воды в качестве питьевой среди лиц, проживающих в сельской местности и занимающихся сельским хозяйством.

**Ключевые слова:** болезнь Паркинсона, факторы риска, эпидемиология, пестициды, опросник.

### Abstract

## PARKINSON'S DISEASE RISK FACTORS IN THE SOUTHERN REGION OF KAZAKHSTAN

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

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

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

**Introduction.** Parkinson's disease (PD) is a progressive neurodegenerative disease that presents a range of motor and non-motor symptoms. The cause of the disease is not clearly understood, but by studying large epidemiological studies, it is

clear that the disease is polyethiological. In addition to genetic factors, external environmental factors and lifestyle factors also play a role.

**Aim.** To investigate and identify the association between morbidity and risk factors that may affect the development of PD in patients in the southern region of Kazakhstan.

**Materials and Methods.** Cross-sectional cohort study. A PD risk factor questionnaire based on a literature review of 43 publications using Pubmed, Web of Science, and Scopus bibliographic databases was applied to the study. A total of 450 patients with a confirmed diagnosis of PD, according to the new 2015 diagnostic criteria, participated in the questionnaire.

The coefficient of association, which represents a measure of the strength of the relationship, was based on the  $\chi^2$  criterion. Cramer's V criterion was also used to analyze the strength of the relationship between nominal and categorical variables. The results were considered significant at a p-value  $<0.05$ . Statistical processing of the data was carried out using SPSS version 22.0.

**Results.** Out of 450 patients, there were 198 males (44%) and 252 females (56%). The distribution according to disease severity was classified according to Hen-Yar stage: 144 patients (32%) had stage I, 110 patients (24.4%) had stage II, 129 (28.7%) had stage III, 55 (12.2%) had stage IV and 12 (2.7%) patients had stage V. The study showed that there was an increased risk of PD in people living in rural areas, engaged in agriculture, and using well water as drinking water. These findings support the hypothesis that exposure to pesticides or other chemicals is a risk factor for PD, according to the literature. Also, a correlation between risk factors and the severity of PD was found. In a comparative analysis between the percentage distribution by stage of PD and water source in the age range 27-53 years, a statistically significant association ( $p \leq 0.01$ ) was found between stage IV and consumption of well water (30.6%) with a calculated odds ratio (OR) of 3.70; in the age range 54-64 years, between stage V and consumption of well water (4.9%; OR-2.34;  $p \leq 0.05$ ). In a comparative analysis between the percentage distribution of disease stages and place of residence of patients aged 54-64 years, a statistically significant association ( $p \leq 0.05$ ) was found between stage V and rural residence (4.2%; OR-2.05;  $p \leq 0.05$ ). No statistically significant association could be found for the other factors.

**Conclusion.** This study is the first in our region to identify PD risk factors. According to the results of collected data in the southern region of Kazakhstan, it was found that of all PD risk factors use of well water as drinking water among people living in rural areas and engaged in agriculture was statistically significant.

**Keywords:** Parkinson's disease, risk factors, epidemiology, pesticides, questionnaire.

Түйіндеме

## ҚАЗАҚСТАННЫҢ ОҢТҮСТІК ӨҢІРІНДЕ ПАРКИНСОН АУРУЫ БОЙЫНША ҚАУІП ФАКТОРЛАРЫ

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

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

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

**Кіріспе.** Паркинсон ауруы (ПА) – бұл бірқатар моторлы және моторлы емес белгілермен көрінетін прогрессивті нейродегенеративті ауру. Аурудың себебі анық емес, бірақ ірі эпидемиологиялық зерттеулерді зерттей отырып, аурудың полиэтиологиялық екені белгілі болады. Генетикалық факторлармен қатар қоршаған ортаның сыртқы факторлары, адамның өмір салты маңызды рөл атқарады.

**Мақсаты.** Қазақстанның оңтүстік өңіріндегі пациенттерде ПА дамуына әсер етуі мүмкін сырқаттанушылық пен қауіп факторлары арасындағы ассоциацияны зерделеу және анықтау.

**Материалдар мен әдістер.** Келденең бір сәттік когорттық зерттеу. Зерттеу барысында Pubmed, Web of Science, Scopus библиографиялық дерекқорын пайдалана отырып, 43 басылымның әдебиеттеріне шолу негізінде құрастырылған ПД қауіп факторлары бойынша сауалнама қолданылды. Сауалнамаға 2015 жылғы жаңа диагностикалық критерийлерге сәйкес ПД диагнозы расталған 450 пациент қатысты.

Өзара байланыстың беріктігін бағалау өлшемін білдіретін конъюгация коэффициенті  $\chi^2$  критерийлеріне негізделген. Крамердің V критерийі номиналды және категориялық айнымалылар арасындағы байланыс күшін талдау үшін де қолданылды. Нәтижелер  $p \leq 0,05$  мәнінде маңызды болып саналды. Деректерді статистикалық өңдеуді SPSS 22.0 нұсқасы жүргізді.

**Нәтижелер.** 450 пациенттің ІШІНДЕ 198 ер адам (44%) және 252 әйел (56%) болды. Аурудың ауырлығы бойынша таралуы Хен-Яр бойынша дәрежеге сәйкес жіктелді: 144 пациент (32%) I дәрежеде болды, II дәрежеде - 110 пациент (24,4%), III дәрежеде – 129 науқас (28,7%), 55 науқаста (12,2%) - IV дәреже және V дәрежеде 12 пациент болды (2,7%). Зерттеу көрсеткендей, ауылдық жерлерде тұратын, егіншілікпен айналысатын және ұңғыма суын ауыз су ретінде пайдаланатын адамдарда ПА даму қаупі жоғары болды. Бұл деректер әдеби дереккөздерге сәйкес пестицидтердің немесе басқа химиялық заттардың әсері ПА үшін қауіп факторы болып табылады деген гипотезаны қолдайды. Сондай-ақ, тәуекел факторлары мен ПА ауырлығы арасындағы корреляциялық байланыс анықталды. Аурудың кезеңдері мен 27-53 жас аралығындағы су көзі бойынша пайыздық бөлу арасындағы салыстырмалы талдау кезінде статистикалық сенімді байланыс ( $p \leq 0,01$ ) IV кезең мен ұңғымадан суды пайдалану

(30,6%) арасында есептелген коэффициентпен анықталды (бұдан әрі ОШ) - 3,70; 54-64 жас аралығында-V кезең мен ұңғымадан суды пайдалану арасында (4,9%; ОШ-2,34;  $p \leq 0,05$ ). Аурудың кезеңдері бойынша пайыздық бөлу мен пациенттің тұрғылықты жері арасындағы 54-64 жас аралығындағы салыстырмалы талдау кезінде V кезең мен ауылдық жерде тұру (4,2%; ОШ-2,05;  $p \leq 0,05$ ) арасында статистикалық сенімді байланыс ( $p \leq 0,05$ ) анықталды. Басқа факторларға сәйкес статистикалық сенімді байланыс табылмады.

**Қорытындылар.** Бұл зерттеу біздің өңірде ПА қауіп факторларын анықтау бойынша бірінші болып табылады. Жиналған деректердің нәтижелері бойынша Қазақстанның оңтүстік өңірінде ПА-дың барлық қауіп факторларының ішінен ұңғыма суын ауылдық жерде тұратын және ауыл шаруашылығымен айналысатын адамдар арасында ауыз су ретінде пайдаланудың сенімді статистикалық маңыздылығы анықталғаны анықталды.

**Түінді сөздер.** Паркинсон ауруы, қауіп факторлары, эпидемиология, пестицидтер, сауалнама.

#### Библиографическая ссылка:

Абдраимова С.О., Жаркинбекова Н.А. Факторы риска развития болезни Паркинсона в Южном регионе Казахстана // Наука и Здравоохранение. 2023. 2 (Т.25). С. 49–55. doi 10.34689/SH.2023.25.2.007

Abdraimova S.O., Zharkinbekova N.A. Parkinson's disease risk factors in the Southern region of Kazakhstan // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 2, pp. 49-55. doi 10.34689/SH.2023.25.2.007

Абдраимова С.О., Жаркинбекова Н.А. Қазақстанның оңтүстік өңірінде Паркинсон ауруының даму қауіп факторлары // Ғылым және Деңсаулық. 2023. 2 (Т.25). Б. 49-55. doi 10.34689/SH.2023.25.2.007

#### Введение

Болезнь Паркинсона (БП) – это сложное нейродегенеративное заболевание, которое проявляется рядом двигательных и не двигательных симптомов, склонных к прогрессированию. В 1817 году терапевт Джеймс Паркинсон в своем научном труде под названием «Эссе о дрожательном параличе», впервые описал симптомы заболевания [10]. В дальнейшем изучения продолжались и, в 1997 году были опубликованы результаты скрининга, где обозначилась теория о генетической этиологии заболевания [19].

Казахстанским пациентам с БП также проводится генетический анализ, где выявляются специфические среднеазиатские варианты генов [13,14].

В 1980-х годах в Северной Каролине врачи, наблюдавшие за больными с признаками паркинсонизма, обнаружили нейротоксин в их организме, который мог стать причиной развития заболевания, и который дал еще один ключ к разгадке природы возникновения болезни. Большинство эпидемиологических исследований не исключают развитие БП вследствие внешних факторов – профессиональное воздействие пестицидов могут увеличить риск развития БП в 3 раза, особенно если это воздействие было в молодом возрасте [15]. Различные ксенобиотики, которые отлагаются в организме, в частности, в головном мозге, могут также вызвать необратимые биохимические изменения, такие как митохондриальную дисфункцию, окислительный стресс и нарушение выработки дофамина [1]. Положительная связь была выявлена между БП и воздействием гербицидов и инсектицидов [2]. Длительное воздействие таких металлов, как ртуть, свинец, марганец, медь, железо, алюминий, висмут, таллий и цинк на организм могут спровоцировать БП [5]. Экспериментальные данные, полученные на животных и *in vitro*, убедительно подтверждают связь с пестицидами - в частности, с ротенон, паракват и хлорорганические соединения, при котором наблюдались симптомы БП и специфическое

разрушение нигральных дофаминергических нейронов [9]. Помимо воздействия пестицидов и тяжелых металлов, в ходе клинических исследований были выявлены еще несколько факторов риска развития БП – это работа и проживание в сельской местности, потребление колодезной воды, травматическое повреждение головы, меланома в анамнезе, потребление молочных продуктов, сахарный диабет 2 типа. [11,6,4]. Большие исследования, включающие систематические обзоры, мета-анализ, случай-контроль, крупные когортные исследования отмечают курение, как фактор защиты от БП. Ученые объясняют тем, что возможно никотин стимулирует высвобождение дофамина [21,17]. По другой версии нейропротективный эффект никотина заключается в том, что никотин блокирует моноаминоксидазу типа В, которая способствует более быстрому распаду дофамина [16]. Также крупные эпидемиологические исследования делают уклон в пользу ежедневного употребления кофе, как предиктора возникновения БП [7,18]. Опыты, проведенные на мышах, наглядно показали, что кофеин может предотвращать дегенерацию дофаминергических нейронов, как в нормальных условиях, так и при воздействии двух видов пестицидов [12].

**Цель исследования.** Изучить и выявить ассоциацию между заболеваемостью и факторами риска, которые могут повлиять на развитие БП у пациентов Южного региона Казахстана.

#### Материалы и методы.

Поперечное одномоментное когортное исследование. Проводилось в период с ноября 2021 года по июнь 2022 года в кабинете двигательных расстройств и в отделении неврологии Областной клинической больницы.

Вначале был проведен обзор литературы, в нескольких базах данных, таких как в Pubmed, Web of Science и Scopus с использованием ключевых слов, согласно словарю MeSH: болезнь Паркинсона, факторы риска, эпидемиология, пестициды, опросник [3]. После был составлен опросник для получения информации о

наличии факторов риска и их продолжительности, о наличии сопутствующих заболеваний, об образе жизни пациента, семейном анамнезе. Валидность опросника была оценена, вначале на предварительной апробации на пациентах – никаких трудностей при ответах на вопросы не было выявлено. Затем опросник был утвержден на заседании кафедры неврологии, психиатрии, реабилитологии и нейрохирургии, Южно-Казахстанской Медицинской Академии профессорско-преподавательским составом (Протокол №4 от 15.10.2021 г.). Заполнение опросника занимало примерно 30 минут. Опрос проводился в присутствии интервьюера и заполнялся интервьюером на казахском или русском языке. Опросник состоял из вопросов открытого и закрытого типов. В ходе работы испорченных опросников не было. Исследование было одобрено Локальной этической комиссией Южно-Казахстанской Медицинской Академии от 16.03.2021 г. В опросе приняли участие 450 пациентов, с подтвержденным диагнозом БП, согласно новым диагностическим критериям от 2015 года. [20] Из исследования исключались пациенты с грубыми речевыми и когнитивными расстройствами. Полученные данные в исследовании, помогут идентифицировать факторы риска развития БП для дальнейших усилий по профилактике заболевания, особенно в сельской местности. Все пациенты, участвовавшие в опросе, подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Для распределения по тяжести заболевания применяли классификацию согласно стадиям по Хен-Яру. [8]

При обработке данных применялись методы современной статистики (группировка данных по полу, возрасту, построение таблиц и графиков, расчет относительных величин, способы оценки достоверности разности полученных данных). Оценка показателей проводилась с помощью непараметрических методов исследования, включающий, дисперсионный анализ по Краскелу-Уоллису. Для оценки степени корреляционной связи применялся метод ранговой корреляции Спирмена. Коэффициент сопряженности по Сакода, который представляет меру оценки силы взаимосвязи, был основан на критерии  $\chi^2$ . Также был использован  $V$  критерий Крамера для анализа силы связи между номинальными и категориальными переменными. Результаты считались значимыми при значении  $p \leq 0,05$ .

Статистическая и математическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ SPSS версия 22.0, Statistica версия 6.0.

### Результаты

Из 450 пациентов – 198 мужчин (44%) и 252 женщин (56%). У 177 пациентов (39,3%) было специальное образование, 99 пациентов (21,9%) имели высшее образование и у 174 пациентов (38,7%) было только школьное образование. 52 пациента (11,6%) отмечали положительный анамнез по двигательным расстройствам у близких родственников.

Согласно стадиям по Хен-Яру распределение по тяжести заболевания классифицировалось: у 144 пациентов (32%) - в I стадии, во II стадии - 110

пациентов (24,4%), в III стадии - 129 (28,7%), 55 (12,2) - в IV стадии и в V стадии - 12 (2,7%) пациентов.

У 200 пациентов (44,4%) отмечались осложнения заболевания в виде флуктуаций и дискинезий.

191 пациент (42,4%) из исследуемых длительный период жизни сталкивались по профессии с вредными факторами, такими как: контакт с тяжелыми металлами (медь, свинец, кадмий, ртуть), органическими растворителями (бензин, этиловый спирт, вещества на основе нефти), угольная или каменная пыль, выхлоп двигателя, формальдегид или другие вредности.

Почти треть из опрошенных, это 128 пациентов (28,4%) регулярно выполняют упражнения для улучшения физического здоровья.

Курение – как фактор, показал себя обратно пропорциональным фактором, 85 человек из опрошенных (18,9%) до сих пор курят или курили в прошлом много лет.

329 пациентов (73%) состояли на диспансерном учете по поводу хронических соматических заболеваний.

При сравнительном анализе между процентным распределением по стадиям болезни и источником воды в возрастном интервале 27–53 лет статистически значимая связь обнаружилась ( $p \leq 0,01$ ) между 4-ой стадией и употреблением воды из колодца (30,6%) с рассчитанным отношением шансов – 3,70; в возрастном интервале 54–64 лет – между 5-ой стадией и употреблением воды из колодца (4,9%; ОШ – 2,34;  $p \leq 0,05$ ). В остальных случаях отмечалось равномерное процентное распределение как в разрезе комбинации возраста и источника воды, так и стадии болезни с рассчитанными значениями отношения шансов в пределах – 0,18–1,69 ( $p \geq 0,05$ ).

Дисперсионный анализ по Краскелу-Уоллису (в разрезе комбинации источника воды и возраста: 4,23;  $p = 0,37$ ; в разрезе стадии болезни: 12,61;  $p \leq 0,02$ ) помог сделать вывод о том, что статистически значимой связи между источником воды и возрастом пациента, с одной стороны, и стадией болезни пациента не наблюдается.

Уровни пациентов, ежедневно употребляющих воду из колодца или водопроводную, в возрастных группах 30–53 лет, 54–64 лет и 65 лет и старше практически равномерно варьируют в пределах 3,1%–37,1%; 1,9%–33,7% и 4,0%–38,6% соответственно в разрезе 5-ти стадий болезни.

Однако, в разрезе 1, 2 и 4 стадии болезни в возрастной группе 30–53 лет отмечалась статистически значимая разница между уровнями пациентов, употребляющих водопроводную воду и воду из колодца – 92,3% против 53,8% и 47,6%; 7,7% против 46,2% и 52,4% соответственно ( $p \leq 0,003$ ).

Аналогичная картина была представлена в разрезе 1, 4 и 5 стадии болезни в возрастной группе 54–64 лет со статистически значимой разницей между уровнями пациентов, употребляющих водопроводную воду и воду из колодца – 62,5% против 29,4% и 33,3%; 37,5% против 70,6% и 66,7% соответственно ( $p \leq 0,05$ ).

Таким образом, при оценке связи стадии БП у пациентов, с источником воды, в разрезе биологического возраста, были выявлены следующие закономерности: критическое значение  $\chi^2$  при уровне

значимости  $p \leq 0,004$  составляет 40,57, коэффициент корреляции по Спирмену – 0,04 ( $p=0,09$ ), а рассчитанные критерии V Крамера и коэффициента сопряженности по Сакода показали от слабой до средней связи между исследуемыми переменными на уровне – 0,15 и 0,32, соответственно.

Количественная связь стадии БП у пациентов Южного региона Казахстана с источником воды в разрезе биологического возраста показана в рисунках 1(a)-1(в).

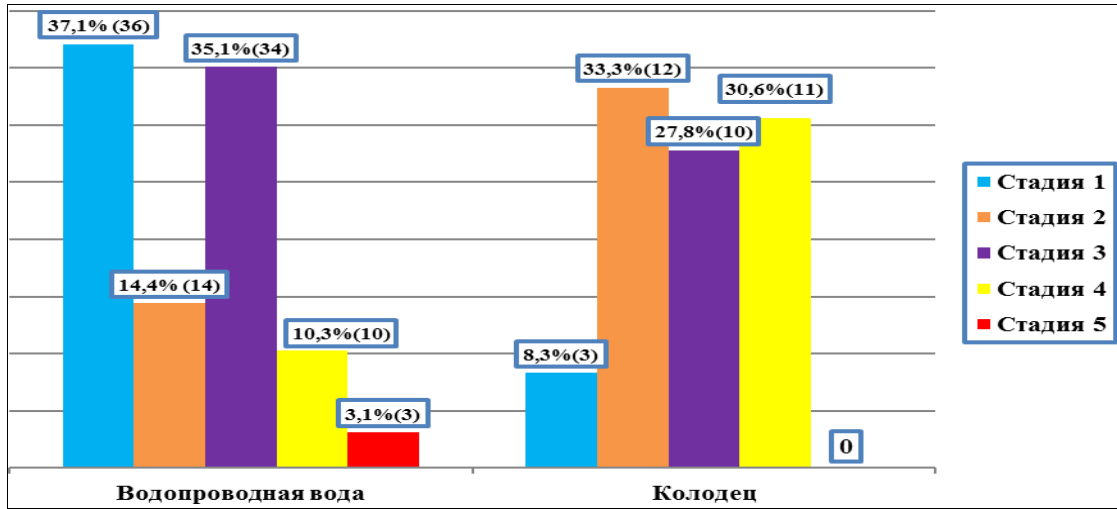


Рисунок 1а. Распределение пациентов в возрасте от 27 до 53 лет по источнику воды.  
(Figure 1a. Distribution of patients aged 27 to 53 years by water source).

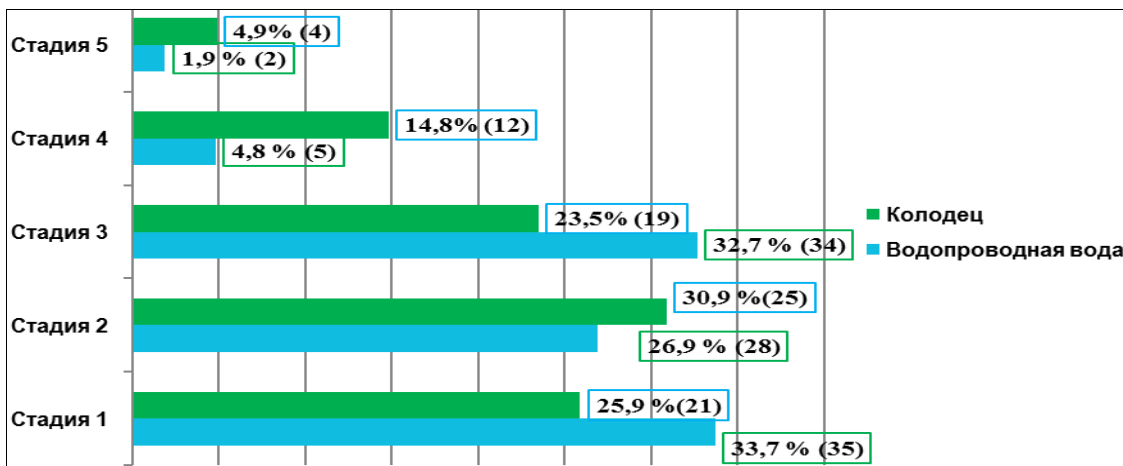


Рисунок 1б. Распределение пациентов в возрасте от 54 до 65 лет по источнику воды.  
(Figure 1b. Distribution of patients aged 54 to 65 years by water source).

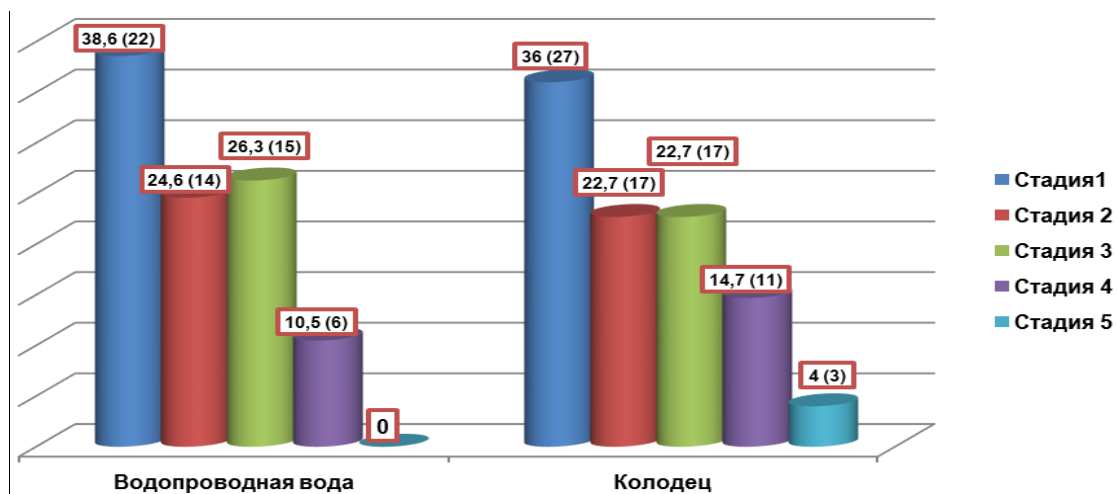


Рисунок 1в. Распределение пациентов в возрасте старше 65 лет по источнику воды.  
(Figure 1c. Distribution of patients over the age of 65 by water source).

При сравнительном анализе между процентным распределением по стадиям болезни и местом жительства пациента в возрастном интервале 27–53 лет статистически значимая связь обнаружилась ( $p \leq 0,05$ ) между 3-ей стадией и городским местом жительства (44,7%) с рассчитанным отношением шансов – 2,21; в возрастном интервале 54–64 лет – между 5-ой стадией и сельским местом проживания (4,2%; ОШ – 2,05;  $p \leq 0,05$ ). В остальных случаях отмечалось равномерное процентное распределение, как в разрезе комбинации возраста и местоположения, так и стадии болезни с рассчитанными значениями отношения шансов в пределах – 0,30–1,90 ( $p \geq 0,05$ ). Дисперсионный анализ по Краскелу-Уоллису (в разрезе комбинации местоположения и возраста: 4,46;  $p = 0,34$ ; в разрезе стадии болезни: 7,41;  $p = 0,19$ ) помог сделать вывод о том, что статистически существенной связи между местом жительства и возрастом пациента, с одной стороны и стадией болезни пациента не наблюдается.

Уровни пациентов, проживающих в городе или селе, в возрастных группах 27–53 лет, 54–64 лет и 65 лет и старше практически равномерно варьируют в пределах 1,2%–44,7%; 1,5%–32,8% и 3,6%–43,8% соответственно в разрезе 5-ти стадий болезни.

Таким образом, при оценке количественной связи стадии БП у пациентов с местоположением в разрезе биологического возраста, были выявлены следующие закономерности: критическое значение  $\chi^2$  при уровне значимости  $p \geq 0,23$  составляет 24,08, коэффициент корреляции по Спирмену – 0,06 ( $p \leq 0,04$ ), а рассчитанные критерии V Крамера и коэффициента сопряженности по Сакода показали от слабой до средней связи между исследуемыми переменными на уровне – 0,11 и 0,25, соответственно.

Количественная связь стадии БП у пациентов Южного региона Казахстана с местом проживания в разрезе биологического возраста показана в таблице 1.

Таблица 1.

### Распределение по стадиям болезни и местом жительства пациента в возрастном разрезе.

(Table 1. Distribution by stages of the disease and place of residence of the patient by age).

Возраст пациента	Стадия заболевания, абс. %	Место жительства пациента		p
		Город, n=162	Село, n=288	
27–53 лет	1	12(25,5)	27(31,4)	$\leq 0,05^*$
	2	7(14,9)	19(22,1)	
	3	21(44,7)	23(26,7)	
	4	5(10,6)	16(18,6)	
	5	2(4,3)	1(1,2)	
54–64 лет	1	22(32,8)	34(28,8)	$\leq 0,05^*$
	2	19(28,4)	34(28,8)	
	3	22(32,8)	31(26,3)	
	4	3(4,5)	14(11,9)	
	5	1(1,5)	5(4,2)	
65 лет и старше	1	21(43,8)	28(33,3)	$\geq 0,05$
	2	11(22,9)	20(23,8)	
	3	12(25,0)	20(23,8)	
	4	4(8,3)	13(15,5)	
	5	0	3(3,6)	

\* - различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

### Обсуждение

Наше исследование, проведенное в Южном регионе Казахстана, показало, что длительное употребление, особенно в раннем возрасте, воды из открытых источников, таких как колодец или из канала может быть предиктором развития БП. И соответственно этот риск повышен у жителей сельской местности, где нет системы водоснабжения с функцией очищения воды, как у городских жителей. Известно, что сельчане чаще используют для обработки полей различные пестициды, которые оседают в дальнейшем и на поверхность воды, в том числе. Многие исследования подтверждают нейротоксичность химикатов, используемых в агрокультуре [4,6,9,15]. Полученные нами результаты исследования согласуются с растущим объемом информации, о связи воздействия внешних факторов с БП [3,21]. Однако, ограничением нашего исследования, явилось – сравнительно небольшое количество пациентов и единственный центр исследования. Также мы не делали экологический мониторинг факторов риска БП. Повсеместный контроль и ограничения применения пестицидов и употребления в пищу воды из

необработанных источников может быть использован как метод по профилактике БП. Исходя из нашего анализа, в дальнейшем, следует проводить такие исследования в междисциплинарном ключе, совместно с санитарно-эпидемиологическими службами в нескольких центрах с большим охватом пациентов с БП.

**Заключение.** Исследование по выявлению факторов риска БП в Южном регионе Казахстана проводилось впервые. Результаты данных показали, что из всех факторов риска БП статистическую значимость показало использование колодезной воды в качестве питьевой среди лиц, проживающих в сельской местности и занимающихся сельским хозяйством. Подобные исследования приведут к более глубокому анализу, на предмет исследования химического состава колодезной и питьевой воды у сельских жителей для профилактики БП.

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

**Конфликт интересов:** не заявлен.

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

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

#### Литература:

1. Aaseth J., Dusek P., Roos P.M. Prevention of progression in Parkinson's disease // *Biometals*. 2018 Oct;31(5):737-747. doi:10.1007/s10534018-0131-5. Epub 2018 Jul 20. PMID: 30030679; PMID: PMC6133181.

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

3. Abdraimova S.O., Zharkinbekova N.A. Parkinson's disease risk factors. Review // *Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]*. 2022, (Vol.24) 6, pp. 245-250. doi 10.34689/SH.2022.24.6.029

4. Andrew A.S., Anderson F.L., Lee S.L., Von Herrmann K.M., Havrda M.C. "Lifestyle Factors and Parkinson's Disease Risk in a Rural New England Case-Control Study" // *Parkinson's Disease*, vol. 2021, Article ID 5541760, 7 pages, 2021. <https://doi.org/10.1155/2021/5541760>

5. Bjorklund G., Stejskal V., Urbina M., Dadar M., Chirumbolo S., Mutter J. Metals and Parkinson's Disease: Mechanisms and Biochemical Processes. // *Curr Med Chem*. 2018;25(19):2198-2214. doi: 10.2174/0929867325666171129124616. PMID: 29189118.

6. Cagac A. Farming, well water consumption, rural living, and pesticide exposure in early life as the risk factors for Parkinson disease in Igdirdir province // *Neurosciences (Riyadh)*. 2020 Apr;25(2):129-133. doi: 10.17712/nsj.2020.2.20190104. PMID: 32351250; PMID: PMC8015530.

7. Chen J.F., Schwarzschild M.A. Do caffeine and more selective adenosine A2A receptor antagonists protect against dopaminergic neurodegeneration in Parkinson's disease? // *Parkinsonism Relat Disord*. 2020 Nov;80 Suppl 1(Suppl 1): S45-S53. doi: 10.1016/j.parkreldis.2020.10.024. Epub 2020 Dec 19. PMID: 33349580; PMID: PMC8102090.

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

9. Goldman S.M. Environmental toxins and Parkinson's disease. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2014; 54:141-64. doi 10.1146/annurev-pharmtox-011613-135937. Epub 2013 Sep 16. PMID: 24050700.

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

11. Jankovic J., Tan E. Parkinson's disease: etiopathogenesis and treatment // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020 Aug;91(8):795-808. doi: 10.1136/jnnp-2019-322338. Epub 2020 Jun 23. PMID: 32576618.

12. Kachroo A., Irizarry M.C., Schwarzschild M.A. Caffeine protects against combined paraquat and maneb-induced dopaminergic neuron degeneration // *Exp Neurol*. 2010 Jun. 223(2):657-61. doi: 10.1016/j.expneurol.2010.02.007. Epub 2010 Feb 24. PMID: 20188092; PMID: PMC2864327.

13. Kaiyrzhanov R., Aitkulova A., Shashkin C., Zharkinbekova N., Rizig M., Zholdybayeva E. et al. LRRK2 Mutations and Asian Disease-Associated Variants in the First Parkinson's Disease Cohort from Kazakhstan // *Parkinson's Disease* 2020, 1-10. doi:10.1155/2020/2763838

14. Kaiyrzhanov R., Aitkulova A., Vandrovцова J., Murphy D., Zharkinbekova N., Shashkin C. et al. A glimpse of the genetics of young-onset Parkinson's disease in Central Asia // *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, 2021. doi:10.1002/mgg3.1671

15. Kiebertz K., Wunderle K.B. Parkinson's disease: evidence for environmental risk factors // *Mov Disord*. 2013 Jan;28(1):8-13. doi: 10.1002/mds.25150. Epub 2012 Oct 24. PMID: 23097348.

16. Müller J., Myers J. Association between physical fitness, cardiovascular risk factors, and Parkinson's disease // *Eur J Prev Cardiol*. 2018 Sep;25(13):1409-1415. doi: 10.1177/2047487318771168. Epub 2018 Apr 18. PMID: 29667433.

17. Noyce A.J., Bestwick J.P., Silveira-Moriyama L., Hawkes C.H., Giovannoni G., Lees A.J., Schrag A. Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease // *Ann Neurol*. 2012 Dec;72(6):893-901. doi: 10.1002/ana.23687. Epub 2012 Oct 15. PMID: 23071076; PMID: PMC3556649.

18. Palacios N., Gao X., McCullough M.L., Schwarzschild M.A., Shah R., Gapstur S., Ascherio A. Caffeine and risk of Parkinson's disease in a large cohort of men and women // *Mov Disord*. 2012 Sep 1;27(10):1276-82. doi: 10.1002/mds.25076. Epub 2012 Aug 27. PMID: 22927157; PMID: PMC3554265.

19. Polymeropoulos M.H., Lavedan C., Leroy E., Ide S.E., Dehejia A. et al. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease // *Science*. 1997 Jun 27;276(5321):2045-7. doi: 10.1126/science.276.5321.2045. PMID: 9197268.

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

21. Tysnes O.B., Storstein A. Epidemiology of Parkinson's disease // *J Neural Transm (Vienna)*. 2017 Aug;124(8):901-905. doi: 10.1007/s00702-017-1686-y. Epub 2017 Feb 1. PMID: 2815004.

#### Контактная информация:

**Абдраимова Салтанат Орынбасаровна**, докторант 3 года обучения кафедры неврологии, психиатрии, реабилитологии и нейрохирургии Южно-Казахстанской медицинской академии.

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

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

**Телефон:** +7 701 882 03 08.



Получена: 05 Мая 2022 / Принята: 10 Января 2023 / Опубликовано online: 30 апреля 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.2.008

УДК 615.825.4

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КОМПЛЕКСА УПРАЖНЕНИЙ АДАПТИРОВАННОГО БОКСА ПРИ НЕЙРОРЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА, ПЕРЕНЕСШИХ ГЛУБОКУЮ СТИМУЛЯЦИЮ МОЗГА

Гани Б. Уаққазы<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1170-126X>

Чингиз С. Шашкин<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8662-0574>

Гульнара Н. Ахмадеева<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5516-0587>

Алия Муратбайқызы<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7236-2746>

Жанибек Т. Мырзаев<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1887-5721>

Аскар А. Козыкенов<sup>5</sup>, <https://orcid.org/0009-0005-7017-8677>

Улбосын Ш. Салтабаева<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5378-3155>

Бақытжан С. Құтыбаева<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4172-2424>

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

<sup>2</sup> Международный институт последипломного образования, г. Алматы, Республика Казахстан;

<sup>3</sup> Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, Российская Федерация;

<sup>4</sup> Клиника современной неврологии и нейрореабилитации «Shashkin clinic», г. Алматы, Республика Казахстан;

<sup>5</sup> НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.

### Резюме

**Введение.** Статья посвящена оценке эффективности упражнений, которые использовались для нейрореабилитации у пациентов с болезнью Паркинсона (БП), перенесших стереотаксическую операцию глубокой стимуляции мозга. Комплексная и регулярная физическая активность является важной частью реабилитации пациентов с хроническими неврологическими заболеваниями, такими как болезнь Паркинсона, синдром Туретта, дистония. На сегодняшний день актуальной проблемой здравоохранения остается социализация, лечение и поддержание самообслуживания у пациентов с болезнью Паркинсона, количество которых непрерывно увеличивается во всем мире.

**Цель:** Оценить эффективность комплекса упражнений адаптированного бокса при нейрореабилитации у пациентов с БП, перенесших глубокую стимуляцию мозга, с помощью оценки реабилитационных шкал.

**Материалы и методы.** Представлены результаты проспективного когортного исследования пациентов с БП, получавших комплексное лечение и нейрореабилитацию в клинике неврологии и нейрореабилитации «Shashkin clinic». Исследование проведено среди 46 пациентов с установленным нейростимулятором. *Критериями включения в исследование:* спорадическая болезнь Паркинсона, тяжесть заболевания не менее 2 стадии по шкале Хен-Яра, наличие установленной системы глубокой стимуляции мозга (правильно установленный нейростимулятор, кабель и электроды). *Критерии исключения:* пациенты, имеющие хирургические осложнения после операции глубокой стимуляции мозга, имеющие симптомы: бред, галлюцинация, деменция, когнитивные расстройства; пациенты, отказавшиеся от исследования. Пациенты были разделены на 2 группы по 23 участника: 1-ая (контрольная) группа проходила стандартный комплекс нейрореабилитации, 2-ая (исследовательская) группа – с дополнительными упражнениями по адаптированному боксу.

По трем реабилитационным шкалам представлены среднее значение результатов подсчета баллов и секунд (t-критерий для Стьюдента для зависимых выборок), до и после реабилитации двух групп пациентов, и результаты конечного улучшения

**Результаты.** Выявлено улучшение по показателям всех трех используемых в работе шкал (мини-тест систем оценки баланса, или Mini-BESTest, тест “Up and Go” и индекс Бартеля) в исследовательской группе, по сравнению с контрольной группой.

**Выводы.** Включение в комплексную нейрореабилитацию упражнений адаптированного бокса улучшает показатели равновесия и ходьбы, а также благоприятно влияет на общее состояние пациента.

**Ключевые слова:** нейрореабилитация, реабилитация, болезнь Паркинсона, глубокая стимуляция мозга, лечебная физическая культура, адаптированный бокс.

## Abstract

**THE USE OF A SET OF ADAPTED BOXING EXERCISES FOR NEUROREHABILITATION OF PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE WHO HAVE UNDERGONE DEEP BRAIN STIMULATION****Gani B. Uakkazy**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1170-126X>**Chingiz S. Shashkin**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8662-0574>**Gulnar N. Akhmadeeva**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5516-0587>**Aliya Muratbaykyzy**<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7236-2746>**Zhanibek T. Myrzaev**<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1887-5721>**Askar A. Kozykenov**<sup>5</sup>, <https://orcid.org/0009-0005-7017-8677>**Ulbosyn Sh. Saltabaeva**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5378-3155>**Bakytzhan S. Kutubaeva**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4172-2424><sup>1</sup> NCJSC «Astana Medical University», Astana c., Republic of Kazakhstan;<sup>2</sup> International Institute of Postgraduate Education, Almaty, Republic of Kazakhstan;<sup>3</sup> Bashkir State Medical University, Ufa c., Russian Federation;<sup>4</sup> Clinic of modern neurology and neurorehabilitation "Shashkin clinic", Almaty c., Republic of Kazakhstan;<sup>5</sup> NCJSC "Semey Medical University", Semey c., Republic of Kazakhstan;

**Introduction.** The article is devoted to evaluating the effectiveness of exercises that were used in neurorehabilitation for patients who underwent deep brain stimulation installation surgery. The complex of physical activity is very important in the rehabilitation of patients with neurological diseases such as Parkinson's disease, Tourette's syndrome, dystonia. To date, socialization, treatment, and maintenance of self-care of patients with neurodegenerative diseases remains an urgent health problem.

**Aim:** To evaluate the effectiveness of a set of adapted boxing exercises in neurorehabilitation in patients with Parkinson's disease who underwent deep brain stimulation by assessing rehabilitation scales.

**Materials and methods.** Prospective cohort study. The results of neurorehabilitation of patients treated at the clinic of neurology and neurorehabilitation "Shashkin clinic" are presented. The study was conducted among 46 patients with a neurostimulator. The age of patients is from 49 to 75 years, men - 18, women - 28. The patients were divided into 2 groups of 23 people. The main criteria for inclusion in the study: patients with Parkinson's disease – at least stage 2 on the Hyun-Yaru scale, and those who underwent surgery to install a deep brain stimulation system (properly installed neurostimulator, cable and electrodes). Exclusion criteria: patients with surgical complications after deep brain stimulation surgery, with symptoms: delusions, hallucinations, dementia, cognitive disorders; patients who refused the study. The patients were randomly divided into two groups. The 1st group underwent neurorehabilitation without a set of exercises, the 2nd group - with a daily additional load of adapted boxing. Patients were tested for rehabilitation scales before rehabilitation and 2 weeks after neurorehabilitation.

For three rehabilitation scales, the average value of the results of counting points and seconds (Student's t-test for dependent samples), before and after the rehabilitation of two groups of patients, and the results of the final improvement

**Conclusions.** The inclusion of a set of adapted boxing exercises in neurorehabilitation has a positive effect on the general condition of the patient.

**Key words:** neurorehabilitation, rehabilitation, Parkinson's disease, deep brain stimulation, physical education, adapted boxing.

## Түйіндеме

**МИДЫҢ ТЕРЕҢ ЫНТАЛАНДЫРУЫНАН ӨТКЕН ПАРКИНСОН АУРУЫ  
БАР ПАЦИЕНТТЕРДІ НЕЙРОРЕАБИЛИТАЦИЯ КЕЗІНДЕ  
АРНАЙЫЛАНҒАН БОКС ЖАТТЫҒУЛАРЫН ҚОЛДАНУ****Ғани Б. Уаққазы**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1170-126X>**Чингиз С. Шашкин**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8662-0574>**Гульнара Н. Ахмадеева**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5516-0587>**Алия Муратбайқызы**<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7236-2746>**Жанибек Т. Мырзаев**<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1887-5721>**Аскар А. Козыкенов**<sup>5</sup>, <https://orcid.org/0009-0005-7017-8677>**Улбосын Ш. Салтабаева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5378-3155>**Бақытжан С. Құтыбаева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4172-2424>

<sup>1</sup> «Астана медицина университеті» КЕАК, Қазақстан Республикасы, Нұр-Сұлтан қаласы;

<sup>2</sup> Халықаралық жоғары оқу орнынан кейінгі білім беру институты, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>3</sup> Башқұрт мемлекеттік медицина университеті, Уфа, Ресей Федерациясы;

<sup>4</sup> Қазіргі заманғы неврология және нейрооңалту клиникасы «Шашкин клиникасы», Алматы, Қазақстан Республикасы;

<sup>5</sup> «Семей медицина университеті» НАО, Қазақстан Республикасы, Семей қ.

**Кіріспе.** Мақала мидың терең стимуляциясын орнату операциясынан өткен науқастар үшін нейрооңалтуда қолданылған жаттығулардың тиімділігін бағалауға арналған. Паркинсон ауруы, Туретте синдромы, дистония сияқты неврологиялық аурулары бар науқастарды оңалту кезінде физикалық белсенділік кешені өте маңызды. Бүгінгі таңда нейродегенеративті аурулары бар науқастарды әлеуметтендіру, емдеу, өзін-өзі күту денсаулық сақтаудың өзекті мәселесі болып қала береді.

**Мақсаты:** Оңалту шкалаларымен бағалау арқылы мидың терең ынталандыруы бар науқастарға арналған бейімделген бокс жаттығуларының нейрореабилитацияға әсерін бағалау.

**Материалдар мен тәсілдер.** Проспективті когортты зерттеу. "Shashkin clinic" неврология және нейрореабилитация клиникасында ем қабылдаған пациенттердің нейрореабилитациясының нәтижелері ұсынылған. Зерттеу нейростимуляторы бар 46 пациент арасында жүргізілді. Пациенттердің жасы 49 - дан 75 жасқа дейін, ерлер - 18, әйелдер-28. Науқастар 23 адамнан тұратын 2 топқа бөлінді. Зерттеуге қосудың негізгі критерийлері: Паркинсон ауруы бар пациенттер – Хен-Яр шкаласы бойынша кемінде 2 деңгей, және мидың терең ынталандыру жүйесін орнату операциясынан өткен (дұрыс орнатылған нейростимулятор, кабель және электродтар). Зерттеуге қоспау критерийлері: мидың терең стимуляциясы операциясынан кейін хирургиялық асқынулары бар науқастар, симптомдары: сандырақ, галлюцинация, деменция, когнитивті бұзылулар; зерттеуден бас тартқан науқастар. Науқастар кездейсоқ түрде екі топқа бөлінді. 1-ші топ стандартты жаттығулар кешенімен нейрореабилитациядан өтті, 2-ші топ бейімделген бокстың күнделікті қосымша жүктемесімен өтті. Емделушілерге оңалту алдында және нейрореабилитациядан кейін 2 аптадан соң оңалту шкалаларына тестілеу жүргізілді.

Зерттеу нәтижелерін сипаттау үшін сипаттамалық статистика, SPSS 20 бағдарламасы пайдаланылды. Үш реабилитация шкаласы үшін науқастардың екі тобының оңалтуға дейін және кейінгі, және соңғы жақсарту нәтижелерінің орташа мәні көрсетілген (тәуелді үлгілер үшін студенттің t-тесті).

**Қорытынды.** Арнайылған бокс жаттығуларының жиынтығын нейрореабилитацияға қосу науқастың жалпы жағдайына жағымды әсер етеді.

**Түйінді сөздер:** нейрореабилитация, оңалту, Паркинсон ауруы, миды терең ынталандыру, Емдік дене шынықтыру, арнайылған бокс.

#### Библиографическая ссылка:

Уаққазы Ф.Б., Шашкин Ч.С., Ахмадеева Г.Н., Муратбайқызы А., Мырзаев Ж.Т., Козыкенов А.А., Салтабаева У.Ш., Құтыбаева Б.С. Использование комплекса упражнений адаптированного бокса при нейрореабилитации пациентов с болезнью Паркинсона, перенесших глубокую стимуляцию мозга // Наука и Здравоохранение. 2023. 2(Т.25). С. 56-64. doi 10.34689/SH.2023.25.2.008

Uakkazy G.B., Shashkin Ch.S., Akhmadeeva G.N., Muratbaykyzy A., Myrzaev Zh.T., Kozykenov A.A., Saltabaeva U.Sh., Kutubaeva B.S. The use of a set of adapted boxing exercises for neurorehabilitation of patients with Parkinson's disease who have undergone deep brain stimulation // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 2, pp. 56-64. doi 10.34689/SH.2023.25.2.008

Уаққазы Ф.Б., Шашкин Ч.С., Ахмадеева Г.Н., Муратбайқызы А., Мырзаев Ж.Т., Козыкенов А.А., Салтабаева У.Ш., Құтыбаева Б.С. Мидың терең ынталандыруынан өткен Паркинсон ауруы бар пациенттерді нейрореабилитация кезінде арнайылған бокс жаттығуларын қолдану // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2023. 2 (Т.25). Б. 56-64. doi 10.34689/SH.2023.25.2.008

#### Актуальность

Болезнь Паркинсона (БП) – одно из самых распространенных хронических нейродегенеративных заболеваний, которое может значительно ухудшать качество жизни пациентов. [20,5]. Одним из главных условий улучшения двигательного состояния и качества жизни пациентов является регулярная и достаточная физическая активность и лечебная физкультура [22,3]. Остаются актуальными вопросами поиск необходимых методов поддержания активного образа жизни пациентов и потребность в длительных программах ведения пациентов с БП (государственных или частных) [11].

По мере развития БП у многих пациентов появляется мышечная слабость и утомляемость, а также снижается физическая выносливость. Это приводит к замедлению ходьбы, снижению устойчивости, потере равновесия, что свою очередь приводит к рискам падений и вторичной травматизации. Флексорная поза («поза просителя») также распространена среди пациентов – этот симптом приводит к уменьшению амплитуды движений в шее и туловища. Для уменьшения таких симптомов пациентам рекомендуются, помимо медикаментозного лечения, регулярные силовые физические упражнения [7].

Одним из самых эффективных и безопасных методов нейрохирургического лечения БП является

глубокая стимуляция мозга, уменьшающая выраженность всех основных двигательных симптомов, включая тремор, бради- и гипокинезию, мышечную ригидность и дистонию [19].

Пациенты с проведенной глубокой стимуляцией мозга имеют хорошие показатели качества жизни и двигательных/недвигательных симптомов согласно различным неврологическим шкалам (например, MDS-UPDRS). Но для хронического нейродегенеративного заболевания, такого как БП, постоянно требуется нейрореабилитация для поддержания оптимального физического состояния пациентов [1].

При БП физическая нейрореабилитация рассматривается как дополнительная терапия к основному медикаментозному лечению. Главная ее цель – уменьшить двигательные проявления, снизить темп прогрессирования БП. Авторы двух исследований показали, что реабилитация БП улучшает у пациентов устойчивость, ходьбу, координацию движений и мышечную силу [15,14].

Во многих развитых странах мира созданы различные онлайн - и офлайн-сообщества, предназначенные для людей, живущих с БП и другими двигательными расстройствами. Везде подчеркивается важность разных методов физической реабилитации - танцев [10,6], северной (скандинавской) ходьбы [18,15], тай-чи [9,4] и многих других. Но, несмотря на это, в настоящее время нет «золотых стандартов» для комплексной работы с пациентами с БП на государственном уровне. Большинство исследований, посвященных физической реабилитации, проведены на небольших выборках пациентов и имеют больше уведомительный и ознакомительный характер, без конкретных рекомендаций и схем упражнений [2].

При этом во многих странах работают реабилитационные центры, которые проводят мультидисциплинарное наблюдение за пациентами. Многие из них работают, улучшая общее состояние здоровья, по «авторской» программе. В связи с такой ситуацией необходимость разработки методов для реабилитации пациентов с БП становится особенно актуальной. Одним из наиболее изучаемых направлений в настоящее время является бокс. Бокс является более эффективной методикой физической реабилитации при БП, чем традиционные групповые занятия [1]. При активном тренировочном процессе у пациентов с БП улучшается скорость движений, выносливость, устойчивость при ходьбе, что, несомненно, можно считать уменьшением основных симптомов заболевания [12].

**Цель:** Оценить эффективность комплекса упражнений адаптированного бокса при нейрореабилитации у пациентов БП, перенесших глубокую стимуляцию мозга, с помощью оценки реабилитационных шкал.

**Материалы и методы.** Проспективное когортное исследование. Представлены результаты проведенной комплексной нейрореабилитации пациентов, проходивших лечение в «Shashkin clinic» в городе Алматы, в период с февраля 2021 по январь 2022 года. Все пациенты перед включением в исследование подписали добровольное информированное согласие.

Тема исследования утверждена на заседании Этического Комитета №4 от 30.10.2020г., НАО «Медицинский университет Астана» город Астана.

Исследование проведено среди 46 пациентов с установленным нейростимулятором в течении не более одного года. Возраст пациентов составляет от 49 до 75 лет, гендерное распределение – 18 мужчин, 28 женщин. Пациенты были разделены на 2 группы по 23 участника. **Критериями включения в исследование:** спорадическая болезнь Паркинсона, тяжесть заболевания не менее 2 стадии по шкале Хен-Яра, наличие установленной системы глубокой стимуляции мозга (правильно установленный нейростимулятор, кабель и электроды). **Критерии исключения:** пациенты имеющие хирургические осложнения после операции глубокой стимуляции мозга, имеющие симптомы: бред, галлюцинация, деменция, когнитивные расстройства; пациенты отказавшиеся от исследования.

Пациенты были разделены между собой случайным образом на две группы. 1-ая (контрольная) группа проходила комплексную реабилитацию по международному стандарту для пациентов с болезнью Паркинсона без упражнений адаптированного бокса, 2-ая (исследовательская) группа – комплексную стандартную нейрореабилитацию с ежедневной дополнительной нагрузкой в виде упражнений адаптированного бокса. Пациентам, перед реабилитацией, и через 2 недели после нейрореабилитации, было проведено тестирование на реабилитационные шкалы.

Тестирование у пациентов с БП было проведено с помощью трех реабилитационных шкал.

#### **Mini-BES Test**

Функция равновесия оценивалась с помощью минитеста систем оценки баланса (Mini-BES Test). Mini-BES Test — это измерение, которое оценивает контроль равновесия и состоит из четырех разделов:

- предупреждающая поструральная коррекция (anticipatory postural adjustments - APA),
- автоматические поструральные реакции (Reactive),
- сенсорная интеграция (Sensory)
- динамическое равновесие во время ходьбы (Dynamic gait).

Эта оценка имеет 14 пунктов со шкалой от нуля (плохо) до двух (хорошо), а максимальная оценка составляет 28 баллов [8].

#### **Тест "Up and Go" (TUG)**

Функция походки оценивалась с помощью теста TUG. Тест TUG оценивает время последовательности движений, которое включает в себя вставание со стула, прохождение трех метров, поворот, возвращение на стул [19]. Кроме того, тест TUG оценивался когнитивной задачей, отнимать от числа 100 цифру 7 (TUG-когнитивный) [8]. И TUG, и TUG-когнитивный тесты являются простыми, но полезными тестами для оценки подвижности и риска падения пациентов с БП.

#### **Индекс Бартеля (Barthel Index - BI)**

Оценка нарушения повседневной жизнедеятельности (activities of daily living - ADL) проводилась с помощью BI, который широко используется как наиболее распространенный инструмент оценки ADL. BI состоит из 10 вопросов с множественным выбором

базовых вопросов с общим диапазоном баллов от 0 до 100 [16]. Более высокие баллы отражают более высокую физическую работоспособность и самообслуживание.

Для выполнения упражнений использовалось следующее снаряжение: стандартные боксерские перчатки, весом 14 унций - 396 грамм (рис. 1), лапы боксерские (рис. 2).

**Рисунок 1. Стандартные боксерские перчатки,**  
(Figure 1. Standard boxing gloves).



**Рисунок 2. Лапы боксерские.** (Figure 2. Boxing paws).



### О реабилитации

Занятие для пациентов проводилось в течении 10 дней (не включая выходные дни клиники), по международному стандарту реабилитации пациентов с болезнью Паркинсона. Каждое занятие проходило 4 часа, программа занятия предусматривала: прием логопеда, психотерапевта, невролога, реабилитолога и лфк - инструктора, исследовательская группа получала дополнительно 30 минут времени на занятия адаптированным боксом.

Если пациент в процессе ощущал головокружение, слабость, потемнение в глазах, выполнение упражнения останавливалось.

ЛФК тренер - это специалист с высшим медицинским образованием, имеющий сертификат инструктора лечебной физкультуры.

Программа комплекса упражнений адаптирована для пациентов и ранее использовалась в центре нейрореабилитации, состоит из комплекса ударов руками, применяющаяся при тренировках классического бокса.

Перед началом занятия пациенту объясняли технику дыхания и исполнения упражнений. Занятие проводилось под наблюдением инструктора. Все упражнения выполнялись от 20 до 25 повторений. Если пациент ощущал головокружение, слабость, потемнение в глазах в процессе, упражнение останавливалось.

Для описания результатов исследования применялась описательная статистика, программа SPSS 20. По трем реабилитационным шкалам представлены среднее значение результатов подсчета баллов и секунд (t-критерий Стьюдента для зависимых выборок), до и после реабилитации двух групп пациентов, и результаты конечного улучшения.

### Результаты

Средний показатель оценки реабилитационных шкал по каждой группе в периоды до и после нейрореабилитационного лечения указаны в таблицах 2, 3 и 4

Таблица 1.

**Комплекс упражнений «адаптированного бокса».**  
(Table 1. A set of exercises "adapted boxing")

**Упражнение №1.**  
**Прямые удары.**  
Direct hits.



Выполняется стоя на месте, полностью выпрямляя руки, нанося удар рукой, передняя нога, синхронно, делает шаг вперед. Когда рука идет назад в исходную точку, передняя нога, синхронно, отходит назад в исходную точку. При ударе и левой и правой рукой, шаг делается только передней ногой.



<p><b>Упражнение №2.</b> <b>Боковые удары.</b> Side kicks</p>		<p>Выполняется стоя на месте. Пациент наносит боковой удар, левой рукой на лапу в правой стороне, правой рукой на лапу в левой стороне. В зависимости от подвижности пациента, можно подкручивать таз, чтобы добавить силу в удар. Число ударов обеими руками 20-25, если пациент устает - дать время для отдыха.</p>
<p><b>Упражнение №3.</b> <b>Классический удар традиционного бокса – Апперкот (удары снизу).</b> The classic punch of traditional boxing is the Uppercut (hitting from below).</p>		<p>Также как и в предыдущем упражнении, выполняется стоя на месте. Пациент наносит удар снизу, левой рукой на лапу в правой стороне, правой рукой на лапу в левой стороне. В зависимости от подвижности пациента, можно подкручивать таз, чтобы добавить силу в удар. Число ударов обеими руками 15-20, если пациент устает - дать время для отдыха.</p>
<p><b>Упражнение №4.</b> <b>Одиночные удары шагом вперед стоящей ногой.</b> Single strikes with a step of the front legs.</p>		<p>Пациент, делая шаг передней ногой, наносит удар сначала только передней рукой (13-17 ударов), затем только другой рукой (13-17 ударов), и в конце чередуя руки. При любом ударе шаг делается только передней ногой, когда пациент забирает руку в исходную точку задняя нога делает шаг вперед.</p>
<p><b>Упражнение №5.</b> <b>Одиночные удары после уклона с обеих рук.</b> Single strikes after slipping with both hands.</p>		<p>Выполняется стоя на месте. В начале лфк тренером наносится удар, от которого пациент уклоняется, при ударе с левой стороны уклоняется в левую сторону, дальше пациент наносит боковой удар левой рукой в лапу в правой стороне, при ударе лфк тренером с правой стороны пациент уклоняется в правую сторону, дальше наносит боковой удар правой рукой в лапу в левой стороне.</p>
<p><b>Упражнение №6. Различные комбинации ударов бокса. Правый прямой - левый боковой - правый апперкот, левый прямой - правый боковой - левый апперкот, комбинация «маятник»)</b></p>		

Таблица 2.

## Mini-BES Test

Группы (средние значение)		Mini-BESTest				
		АРА-упреждающая поструральная коррекция	Reactive-постуральные реакции	Sensory-сенсорная интеграция	Dynamic gait-динамическое равновесие	Общий бал
До реабилитации (балл)	контрольная группа	4,1	3,3	4,3	6,8	18,5
	исследовательская группа	3,9	3,4	4,1	6,9	18,3
После реабилитации (балл)	контрольная группа	5,3	4,9	5,1	7,6	22,9
	исследовательская группа	5,6	5,2	5,4	7,8	24
Улучшение (балл)	контрольная группа	1,2 (29,2%)	1,6 (48,5%)	0,8 (18,6%)	0,8 (11,7%)	4,4 (23,7%)
	исследовательская группа	<b>1,7 (43,6%)</b>	1,8 (52,9%)	1,3 (31,7%)	0,9 (13%)	5,7 (31,1%)

Из приведенных данных исследовательская группа, по сравнению с контрольной группой, практически, не уступала ни в одном показателе, значительное улучшение показали: АРА - упреждающая поструральная коррекция 43,6%>29,2%, (разница 14,4%) и Sensory - сенсорная интеграция 31,7%>18,6%, (разница 13,1%), в остальных случаях показатели Reactive (постуральные реакции) 52,9%>48,5%, (разница 4,4%) и Dynamic gait

(динамическое равновесие во время ходьбы) 13%>11,7% (разница 1,3%) выраженное изменение не показали.

По разнице динамики изменений можно утверждать, что у исследовательской группы пациентов было значительное улучшение в равновесии, мобильности и поддержание положения тела - который измеряется по реабилитационной шкале Mini-BES Test.

Таблица 3.

## Тест на оценку времени подъема и ходьбы (Timed Get-up and Go (TUG)).

(Table 3. Timed Get-up and Go (TUG) test).

Тест TUG (среднее значение)		TUG (секунд)	TUG-когнитивный (секунд)
До реабилитации	контрольная группа	9,8	18,3
	исследовательская группа	10,1	17,9
После реабилитации	контрольная группа	8,3	13,5
	исследовательская группа	7,9	12,9
Улучшение (секунд)	контрольная группа	1,5 (15,3%)	4,8 (26,2%)
	исследовательская группа	2,2 (21,8%)	5 (27,9%)

В TUG тесте показатели обеих групп, как и в предыдущей таблице, были положительными, по динамике изменений показателей в первом столбце, где пациенты исследовались без когнитивной нагрузки, есть небольшое преимущество (6,5%) исследовательской группы. Во втором столбце, где пациенты выполняли задачу с когнитивной задачей, значимого преимущества не было зафиксировано (1,7%).

Таблица 4.

## Индекс Бартеля - шкала для оценки уровня повседневной активности пациента.

(Table 4. Barthel index - a scale for assessing the level of daily activity of the patient).

Индекс Бартеля (среднее значение)		Баллы
До реабилитации	контрольная группа	81,9
	исследовательская группа	81,4
После реабилитации	контрольная группа	89,4
	исследовательская группа	91,1
Улучшение (%)	контрольная группа	7,5 (9,1%)
	исследовательская группа	9,7 (11,9%)

Среднее значение обеих групп до реабилитации было около 81,5 баллов, после проведенной нейрореабилитации пациентов, в обеих группах, было

зафиксировано улучшение, по разнице динамики можно утверждать, что исследовательская группа более лучше (2,8%) адаптирована к самообслуживанию. (Индекс Бартеля показатель насколько пациент адаптирован к самообслуживанию).

Из приведенных данных видно, что исследовательская группа, которая дополнительно получала адаптированный бокс, по многим показателям, продемонстрировала лучшие средние результаты.

## Обсуждение результатов

Авторам *Sangarapillai K., Norman B.M., Almeida Q.J.* в «Двойное слепое РКИ: сравнение сенсорных упражнений и занятий боксом» (2021). [18] представлены результаты 20-недельной реабилитации двух групп пациентов. В группе пациентов, где проводилось занятие боксом, инструктором являлся сертифицированный тренер школы Rock Steady Boxing (RSB). Исследование показало положительное влияние на качество жизни для обеих групп пациентов. На сегодняшний день школа RSB имеет сеть центров в США и в Западной Европе [18].

Еще одно масштабное исследование *Larson D., Bega D., Rafferty M., Yeh C.* (2020), в котором также

школа RSB оценивала участников, прошедших реабилитацию с помощью своей программы бокса для пациентов с БП и выявило улучшение в немоторных нарушениях БП, уменьшение усталости, тревоги, депрессии и страха падения. [13].

Результаты нашего исследования согласуются с результатами вышеописанных зарубежных исследований, которые также показали уменьшение симптомов БП с помощью занятий адаптированным боксом. [13,18] Но в отличие от них, мы не рассматривали участие пациентов с различными стадиями БП, в нашем исследовании принимали участие только пациенты, перенесшие установку нейростимулятора.

В нашем исследовании имеются некоторые недостатки, которые, ни в коем случае, не умаляют полученные результаты, но будут учтены при проведении дальнейшей исследовательской работы.

Применяемые в реабилитации упражнения классического бокса, адаптированные для пациентов, не имеют международного протокола, в отличие от вышеупомянутых сертифицированных программ бокса.

Учитывая возраст некоторых пациентов, одним из рисков в реабилитации является ухудшение состояния сердечно-сосудистой системы пациента, особенно для пациентов, ранее не испытывавших физические нагрузки. Для предотвращения побочных эффектов важно было своевременно контролировать показатели функционального состояния сердечно-сосудистой системы.

С учетом общего старения мирового населения, увеличивается и распространенность хронических нейродегенеративных заболеваний, в том числе болезни Паркинсона. При этом очень важным является контроль двигательных симптомов и уменьшение скорости прогрессирования заболевания с помощью современных высокотехнологичных методов (таких как глубокая стимуляция мозга) и дополнительных физиотерапевтических процедур – аэробных упражнений, танцев, ходьбы и других. Многочисленные исследования [12,13,21,18] показали, что различные физиотерапевтические (ЛФК) методики могут не только замедлить скорость нарастания симптомов (ухудшения равновесия, нарушения ходьбы, постральной неустойчивости, падений), но также могут позволить пациентам с БП значительно улучшить качество жизни. В то же время наблюдается относительная нехватка исследований, посвященных специфическим или редким терапевтическим методам, таким как бокс, предполагающих пользу применения этого подхода.

В настоящее время в Республике Казахстан наблюдается большая потребность в центрах, которые бы занимались нейрореабилитацией пациентов с болезнью Паркинсона. Несмотря на успешное нейрохирургическое лечение БП с 2013 года в РК, пациентам требуется постоянное поддержание достаточного качества жизни и снижение рисков падений и вторичной травматизации, в том числе через нейрореабилитацию [1].

На основании полученных результатов мы сделали следующие **выводы**:

У пациентов после проведенной глубокой стимуляции мозга, даже после настройки нейростимулятора в соответствии с достижением наилучшего состояния «включения», зачастую есть необходимость улучшения некоторых двигательных симптомов – таких как контроль равновесия, скорость ходьбы, динамическое равновесие во время ходьбы, вертикализация и постральные реакции.

Для улучшения двигательных симптомов традиционно используют методы медикаментозной коррекции (на фоне максимально улучшенных подобранных настроек нейростимулятора). При этом в схему ведения таких пациентов можно дополнительно включать комплексные программы нейрореабилитации и, в том числе, упражнения адаптированным боксом, которые хорошо переносятся пациентами и безопасны.

Шкалы, используемые в нашей работе (мини-тест систем оценки баланса, или Mini-BES Test, тест “Up and Go” и индекс Бартеля), удобны, просты и могут применяться для дальнейших исследований эффективности различных реабилитационных методик у пациентов с болезнью Паркинсона.

Применение адаптированного бокса для данной когорты пациентов с БП способствует более эффективной реабилитации пациентов: у пациентов в исследовательской группе выявлены лучшие показатели по равновесию, устойчивости и ходьбе, согласно всем применявшимся реабилитационным шкалам, по сравнению с контрольной группой.

Недостаточно данных, чтобы утверждать о замедлении прогрессирования скорости нарастания в будущем двигательных или недвигательных симптомов паркинсонизма у пациентов, занимавшихся адаптированным боксом в дополнение к стандартному комплексу нейрореабилитации, после проведения глубокой стимуляции мозга.

Таким образом, наш положительный опыт применения комплексной нейрореабилитации с включением различных физиотерапевтических методик, в том числе упражнений по адаптированному боксу, может использоваться в специализированных нейрореабилитационных и реабилитационных центрах, занимающихся ведением пациентов с БП после глубокой стимуляции мозга, а также может быть учтен при формировании клинических рекомендаций РК по ведению пациентов с БП.

Несомненно, нужны дальнейшие клинические исследования с включением большего количества пациентов и более длительным сроком наблюдения.

#### **Вклад авторов:**

*Уаққазы Ф.Б.* - обработка материала, занятие с исследовательской группой пациентов.

*Мырзаев Ж.Т.* - набор пациентов с БП перенесших операцию глубокой стимуляции мозга.

*Муратбайқызы А.* – оценка пациентов по реабилитационным шкалам.

*Козьменов А.А., Құттыбаева Б.С., Салтабаева Ұ.Ш.* - редактирование текста.

*Шашкин Ч.С., Ахмадеева Г.Н.* – научное руководство, написание окончательного варианта статьи.

**Конфликт интересов** - авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



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

Данный материал не был опубликован в других изданиях и не находится на рассмотрении в других издательствах.

#### Литература:

1. Акшулаков С.К., Махамбетов Е.Т., Шашкин Ч.С., Шпеков А.С. Хирургическое лечение болезни Паркинсона // Медицинский журнал Западного Казахстана, 2014. №2 (42), стр. 7-9.

2. Aminoff M.J., Christine C.W., Friedman J.H., Chou K.L., Lyons K.E., Pahwa R., Bloem B.R., Parashos S.A., Price C.C., Malaty I.A., Iansek R., Bodis-Wollner I., Suchowersky O., Oertel W.H., Zamudio J., Oberdorf J., Schmidt P., Okun M.S. National Parkinson Foundation Working Group on Hospitalization in Parkinson's Disease Management of the hospitalized patient with Parkinson's disease: Current state of the field and need for guidelines // *Parkinsonism Relat Disord.* 2011. 17, 139–145.

3. Bloem B.R., de Vries N.M., Ebersbach G. Nonpharmacological treatments for patients with Parkinson's disease // *Mov Disord.* 2015. 30, 1504–1520.

4. Choi H.J. Effects of therapeutic Tai chi on functional fitness and activities of daily living in patients with Parkinson disease // *J Exerc Rehabil.* 2016. 12, 499–503.

5. Chiong-Rivero H., Ryan G.W., Flippen C., Bordelon Y., Szumski N.R., Zesiewicz T.A., Vassar S., Weidmer B., et al. Patients' and caregivers' experiences of the impact of Parkinson's disease on health status // *Patient Relat Outcome Meas.* 2011. pp.57–70.

6. Duncan R.P., Earhart G.M. Randomized controlled trial of community-based dancing to modify disease progression in Parkinson disease // *Neurorehabil Neural Repair.* 2012. 26, 132–143.

7. de Dreu M.J., van der Wilk A.S., Poppe E., Kwakkel G., van Wegen E.E. Rehabilitation, exercise therapy and music in patients with Parkinson's disease: a meta-analysis of the effects of music-based movement therapy on walking ability, balance and quality of life // *Parkinsonism Relat Disord.* 2012. 18(Suppl 1). S114–S119.

8. Franchignoni F., Horak M., Godi A. Nardone, Giordano A. Using psychometric techniques to improve the balance evaluation systems test: the mini-BESTest // *Journal of Rehabilitation Medicine*, 2010. Vol.42, №4, pp. 323–331.

9. Hackney M.E., Earhart G.M. Tai Chi improves balance and mobility in people with Parkinson disease // *Gait Posture.* 2008. 28, 456–460.

10. Hackney M.E., Kantorovich S., Levin R., Earhart G.M. Effects of tango on functional mobility in Parkinson's disease: A preliminary study // *J Neurol Phys Ther.* 2007. 31, 173–179.

11. Kwakkel G., de Goede C.J., van Wegen E.E. Impact of physical therapy for Parkinson's disease: A critical review of the literature // *Parkinsonism Relat Disord.* 2007. 13(Suppl 3), S478–487.

12. Keus S.H., Bloem B.R., Hendriks E.J., Bredero-Cohen A.B., Munneke M. Evidence-based analysis of physical therapy in Parkinson's disease with recommendations for practice and research // *Mov Disord.* 2007. 22(4):451–460.

13. Larson D., Bega D., Rafferty M., Yeh C. High Satisfaction and Improved Quality of Life with Rock Steady Boxing in Parkinson's Disease [abstract] // *Mov Disord.* 2020. 35 (suppl 1). Pages 6034-6041

14. Morris M.E. Movement disorders in people with Parkinson disease: a model for physical therapy // *Phys Ther.* 2000. 80(6):578–597.

15. Monteiro E.P., Franzoni L.T., Cubillos D.M., de Oliveira Fagundes A., Carvalho A.R., Oliveira H.B., Pantoja P.D., Schuch F.B., Rieder C.R., Martinez F.G., Peyre-Tartaruga L.A. Effects of Nordic walking training on functional parameters in Parkinson's disease: A randomized controlled clinical trial // *Scand J Med Sci Sports.* 2017. 27, 351–358.

16. Mahoney F.I., Barthel D.W. Functional evaluation: the barthel index // *Maryland State Medical Journal*, 1965. Vol. 14, pp. 61–65.

17. Podsiadlo D., Richardson S. The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons // *Journal of American Geriatrics Society*, 1991. Vol.39, №2, pp. 142–148.

18. Sangarapillai K., Norman B.M., Almeida Q.J. Boxing vs sensory exercise for Parkinson's disease: A double-blinded randomized controlled trial // *Neurorehabilitation and Neural Repair.* 2021. 35(9), 769–777.

19. Sato K., Aita N., Hokari Y., Kitahara E., Tani M., Izawa N., Fujiwara T. Balance and Gait Improvements of Postoperative Rehabilitation in Patients with Parkinson's Disease Treated with Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation (STN-DBS) // *Parkinson's Disease*, 2019, 1–5.

20. Shulman L.M., Gruber-Baldini A.L., Anderson K.E., Vaughan C.G., Reich S.G., Fishman P.S., Weiner W.J. The evolution of disability in Parkinson disease // *Mov Disord.* 2008. 23, 790–796.

21. Tomlinson C.L., Patel S., Meek C. et al. Physiotherapy intervention in Parkinson's disease: systematic review and meta-analysis // *BMJ*, 2012. vol. 345, no. 1, p. e5004.

22. van Eijkeren F.J., Reijmers R.S., et al. Nordic walking improves mobility in Parkinson's disease // *Mov Disord* 2008. 23, 2239–2243.

#### References: [1]

1. Akshulakov S.K., Makhambetov E.T., Shashkin Ch.S., Shpekov A.S. Khirurgicheskoe lechenie bolezni Parkinsona [Surgical treatment of Parkinson's disease]. *Meditsinskii zhurnal Zapadnogo Kazakhstana* [Medical Journal of Western Kazakhstan], 2014. №2 (42), pp. 7-9. [in Russian].

#### Контактная информация:

**Уаққазы Ғани Базарбекұлы** - докторант 3 года обучения по специальности «Сестринская наука» НАО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан.

**Почтовый адрес:** Республика Казахстан, 010000, г. Астана, улица Бейбитшилик 49/А

**E-mail:** gani\_box\_94@mail.ru

**Телефон:** 87076467267

Received: 03 March 2023 / Accepted: 27 April 2023 / Published online: 30 April 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.2.009

UDC 616.28-008.12(574)

## TINNITUS PERSPECTIVES AMONG PHYSICIANS OF KAZAKHSTAN

**Akbota S. Seitkali<sup>1</sup>,**

**Lyazzat K. Kosherbaeva<sup>1</sup>,** <https://orcid.org/0000-0001-8376-4345>

**Aigul Medeulova<sup>1</sup>,**

**Anuar D. Akhmetzhan<sup>1</sup>,** <https://orcid.org/0009-0009-7451-9706>

**Aziza M. Imamatinova<sup>1</sup>,** <https://orcid.org/0000-0003-2233-4522>

<sup>1</sup> Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty c., Republic of Kazakhstan

### Abstract

**Introduction.** Recent research in the field of tinnitus shows an increase in the incidence, which is associated with lifestyle changes in people. Despite the growth, there is a lack of guidelines for the management of patients with tinnitus. Also, attention is paid to the importance of doctors' awareness of tinnitus and teamwork in providing care to patients with tinnitus.

The **aim** is to study the experience of physicians in the management of patients with tinnitus.

**Methods.** We developed a questionnaire that was distributed among ENT doctors and neurologists in Kazakhstan. The survey was conducted through WhatsApp chats of doctors. The survey was conducted in a Google form, as well as in a paper version. The survey period was the second half of 2022.

**Results.** Most of the ENT specialist consider tinnitus as audiological problem, and less psychological. Physicians identify most of patient experienced tinnitus for more than three months and tinnitus is associated with its laterality, and concomitant dizziness. Both types of specialists had the least associated anxiety or depression. To better management of patient with tinnitus there is necessary to develop internet site as well as advanced training among specialist.

**Conclusion.** Our results showed the need for training of physicians of different specialties in the management of patients with tinnitus, which in the future will improve the provision of teamwork.

**Keywords:** *tinnitus, ENT, neurologist, health care, management.*

### Резюме

## ПЕРСПЕКТИВЫ ЛЕЧЕНИЯ ШУМА В УШАХ СРЕДИ ВРАЧЕЙ КАЗАХСТАНА

**Ақбота С. Сейтқали<sup>1</sup>,**

**Ляззат К. Кошербаева<sup>1</sup>,** <https://orcid.org/0000-0001-8376-4345>

**Айгуль Р. Медеулова<sup>1</sup>,**

**Ануар Д. Ахметжан<sup>1</sup>,** <https://orcid.org/0009-0009-7451-9706>

**Азиза М. Имаматдинова<sup>1</sup>,** <https://orcid.org/0000-0003-2233-4522>

<sup>1</sup> НАО «Казакский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, Республика Казахстан.

**Введение.** Недавние исследования в области шума в ушах показывают рост заболеваемости, что связано с изменением образа жизни людей. Несмотря на рост, отсутствуют рекомендации по ведению пациентов с шумом в ушах. Также уделяется внимание важности осведомленности врачей о шуме в ушах и совместной работы при оказании помощи пациентам с шумом в ушах.

**Цель** состоит в том, чтобы изучить опыт врачей в ведении пациентов с шумом в ушах.

**Методы.** Мы разработали анкету, которая была распространена среди ЛОР-врачей и неврологов Казахстана. Опрос проводился через чаты врачей в WhatsApp. Опрос проводился в форме Google, а также в бумажной версии. Периодом исследования была вторая половина 2022 года.

**Результаты.** Большинство ЛОР-специалистов рассматривают шум в ушах как аудиологическую проблему, и в меньшей степени как психологическую. Врачи определяют, что большинство пациентов испытывали шум в ушах более трех месяцев, и шум в ушах связан с его латеральностью и сопутствующим головокружением. Оба типа специалистов имели наименьшую ассоциацию с тревогой или депрессией. Для лучшего ведения пациента с шумом в ушах необходимо разработать интернет-сайт, а также провести повышение квалификации специалистов.

**Выводы.** Наши результаты показали необходимость обучения врачей различных специальностей ведению пациентов с шумом в ушах, что в будущем улучшит обеспечение командной работы.

**Ключевые слова:** *шум в ушах, ЛОР, невролог, здравоохранение, менеджмент*

Түйіндеме

**ҚАЗАҚСТАН ДӘРІГЕРЛЕРІ АРАСЫНДАҒЫ  
ҚҰЛАҚТАҒЫ ШУДЫ ЕМДЕУ КӨРІНІСІ****Ақбота С. Сейтқали<sup>1</sup>,****Ляззат К. Кошербаева<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8376-4345>****Айгуль Р. Медеулова<sup>1</sup>****Азиза М. Имаматдинова<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2233-4522>****Ануар Д. Ахметжан<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0009-7451-9706>**<sup>1</sup> КЕАҚ «С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті», Алматы қ., Қазақстан Республикасы.

**Кіріспе.** Құлақтың шуылына қатысты соңғы зерттеулер адамдардың өмір салтының өзгеруіне байланысты аурудың өсуін көрсетеді. Өсуіне қарамастан, құлақ шуы бар науқастарды басқару бойынша ұсыныстар жоқ. Сондай-ақ, дәрігерлердің тиннитус туралы хабардар болуының және тиннитуспен ауыратын науқастарға көмек көрсету кезінде бірлесіп жұмыс істеудің маңыздылығына назар аударылады.

**Біздің зерттеуіміздің мақсаты** дәрігерлердің құлақ шуы бар науқастарды басқарудағы тәжірибесін зерттеу.

**Әдістер.** Біз Қазақстанның ЛОР-дәрігерлері мен невропатологтары арасында таратылған сауалнама әзірледік. Сауалнама WhatsApp-тағы дәрігерлердің чаттары арқылы жүргізілді. Сауалнама Google түрінде, сондай-ақ қағаз нұсқасында жүргізілді. Зерттеу кезеңі 2022 жылдың екінші жартысы болды.

**Нәтижелер.** ЛОР мамандарының көпшілігі құлақтың шуылын аудиологиялық проблема ретінде және аз дәрежеде психологиялық мәселе ретінде қарастырады. Дәрігерлер пациенттердің көпшілігінде үш айдан астам уақыт бойы тиннитус пайда болғанын және тиннитус оның бүйірлігі мен қатар жүретін бас айналуымен байланысты екенін анықтайды. Мамандардың екі түрі де мазасыздықпен немесе депрессиямен ең аз байланысты болды. Тиннитуспен ауыратын науқасты жақсы басқару үшін интернет-сайтты әзірлеу, сондай-ақ мамандардың біліктілігін арттыру қажет.

**Қорытындылар.** Біздің нәтижелер әртүрлі мамандықтағы дәрігерлерді тиннитуспен ауыратын науқастарды басқаруға үйрету қажеттілігін көрсетті, бұл болашақта топтық жұмысты қамтамасыз етуді жақсартады.

**Түйінді сөздер:** тиннитус, ЛОР, невропатолог, денсаулық сақтау, менеджмент.

**Bibliographic citation:**

Seitkali A.S., Koshbaeva L.K., Medeulova A., Akhmetzhan A.D., Imamatinova A.M. Tinnitus perspectives among physicians of Kazakhstan // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 2, pp. 65-69. doi 10.34689/SH.2023.25.2.009

Сейтқали А.С., Кошербаева Л.К., Медеулова А.Р., Ахметжан А.Д., Имаматдинова А.М. Перспективы лечения шума в ушах среди врачей Казахстана // *Наука и Здравоохранение*. 2023. 2(Т.25). С. 65-69. doi 10.34689/SH.2023.25.2.009

Seitkali A.S., Koshbaeva L.K., Medeulova A., Akhmetzhan A.D., Imamatinova A.M. Қазақстан дәрігерлері арасындағы құлақтағы шуды емдеу көрінісі // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2023. 2 (Т.25). Б. 65-69. doi 10.34689/SH.2023.25.2.009

**Introduction:**

The term tinnitus "tinnitus" (from the Latin word tinnire) means "to ring". People who experience tinnitus report unspecified acoustic sounds such as ringing, as well as buzzing, clicking, throbbing, and other noises, 1 in the absence of external stimuli[6]. The global prevalence of tinnitus ranges from 5% to 43% [8], for instance the prevalence of tinnitus in the US and Western Europe has been shown to be 10–15% in adults [1]. Systematic surveys of the prevalence of tinnitus indicate great variability and inaccurate understanding of prevalence estimates. Age and hearing impairment were directly related to the prevalence of tinnitus [2]. In recent years, the number of studies on tinnitus has increased, which shows the importance of studying this symptom in the population [12].

The complexity of managing patients with tinnitus lies in the lack of objective data. treatment and its assessment of improvement depends on subjective perceptual experience

[3]. A study conducted by the Cima and authors shows the lack of clinical guidelines in a number of European countries [3]. The knowledge of physicians about the approaches and methods of treatment of tinnitus is relevant, since an increase in the incidence is observed every year.

**The aim** is to study the experience of physicians in the management of patients with tinnitus in Kazakhstan.

**Methods:** At the first stage, we developed a questionnaire based on international literature sources. In particular, we used the work of Rilana Cima co-authors [3] and Tamir co-authors [11]. The questionnaire was sent to three external experts in the field of otolaryngology (ENT) and neurology to assess the comprehensibility of the questions and assess the possibility of its use. This observational cross – sectional study was conducted among ENT and neurology specialists in Kazakhstan. The questionnaire was sent through whatsapp chats and through the involvement of a main coordinator -

otolaryngologist of the Ministry of health. The survey was conducted in a Google form, as well as in a paper version. Respondents participated voluntarily, anonymously. Before participating, the respondents gave their consent and were aware of the purpose and objectives of the topic under study. The survey period was the second half of 2022. The sample size was calculated based on the general number of the ENT and neurologists in Kazakhstan, with an accuracy of 5%, and a 10% increase in possible losses. The analysis

included the results of 103 ENT and 149 neurologists. Statistical processing was carried out using the SPSS program.

**Results:**

The survey involved the largest number of young specialists in both specialties with less than 10 years of work experience. The survey covered respondents from nine regions of Kazakhstan, working mainly in state organizations (Table 1).

Table 1.

**Characteristics of survey participants.**

Questions		ENT		Neurologist		Total	
		N	%	N	%	N	%
Work experience	up to 5 years	38	(36,9%)	29	(19,5%)	67	(26,6%)
	6-10 years old	28	(27,2%)	68	(45,6%)	96	(38,1%)
	11-15 years old	16	(15,5%)	24	(16,1%)	40	(15,9%)
	16-20 years old	6	(5,8%)	0	0	6	(2,4%)
	21 and more	15	(14,6%)	28	(18,8%)	43	(17,1%)
Gender	men	32	(31,1%)	73	(49,0%)	105	(41,7%)
	women	71	(68,9%)	76	(51,0%)	147	(58,3%)
Your region of residence	Aktobe region			30	(20,1%)	30	(11,9%)
	Almaty region	11	(10,7%)	12	(8,1%)	23	(9,1%)
	East Kazakhstan region	6	(5,8%)			6	(2,4%)
	Almaty city	64	(62,1%)	81	(54,4%)	145	(57,5%)
	Astana city	11	(10,7%)	8	(5,4%)	19	(7,5%)
	Shymkent city	5	(4,9%)	4	(2,7%)	9	(3,6%)
	Zhambyl region			7	(4,7%)	7	(2,8%)
	West Kazakhstan region	6	(5,8%)			6	(2,4%)
	Mangystau region			7	(4,7%)	7	(2,8%)
Where do you work?	State Hospital	71	(68,9%)	77	(51,7%)	148	(58,7%)
	Private hospital	32	(31,1%)	72	(48,3%)	104	(41,3%)

One third of respondents in the ENT specialty and 12.8% of neurologists do not consider tinnitus a symptom ( $p < 0.001$ ). Less than half of the respondents in both

specialties do not consider tinnitus to be an audiological problem, however, the percentage is higher among neurologists ( $p < 0.001$ ) Figure 1.

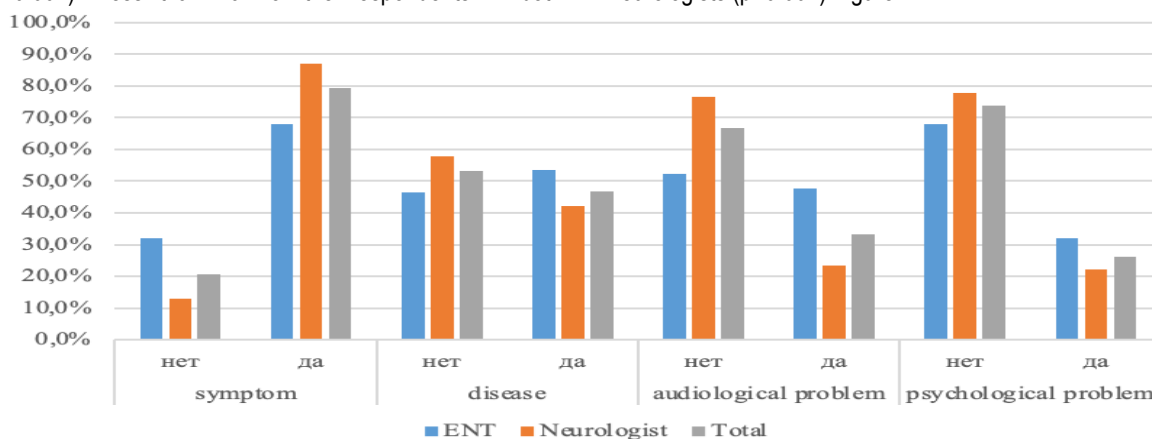


Figure 1. Presentation of tinnitus by ENT specialists and neurologists.

More than half of the respondents in both specialties noted that patients with tinnitus are mostly distressed ( $P = 0.067$ ) and most often experienced tinnitus for more than three months. In patients, the characteristic of tinnitus is associated with its laterality ( $p = 0.014$ ), and concomitant dizziness ( $p = 0.009$ ), which most often occurred in patients who applied to a neurologist. Both types of specialists had the least associated anxiety or depression. Nevertheless, ENT more often note the presence of primary hearing loss 53.4%, while less among neurologists 33.6% ( $p = 0.002$ ). In 25 percent of ENT doctors, the complaints of patients with

tinnitus are aggravated during treatment, in neurologists it was above 50 percent table 2.

The largest number of respondents of both specialties consider it necessary to promote an Internet site for patients with tinnitus ( $p = 0.002$ ). Advanced training in the management of patients with tinnitus is necessary for ENT ( $p = 0.06$ ), audiologist and neurologists ( $p = 0.008$ ). ENT physicians noted less need for training of general practitioners ( $p < 0.001$ ), psychologists ( $p = 0.002$ ) and dentists ( $p < 0.001$ ) compared to neurologists, who identified a higher need (Table 3).

Table 2.

## The experience of physicians in management of patient with tinnitus.

		ENT		Neurologist		Total		
		N	%	N	%	N	%	
Can you describe the average emotional state of a patient with tinnitus at the first consultation?	Very positive			6	(4,0%)	6	(2,4%)	0,067
	Somewhat positive	5	(4,9%)	4	(2,7%)	9	(3,6%)	
	Neutral	31	(30,1%)	57	(38,3%)	88	(34,9%)	
	Distressed	67	(65,0%)	82	(55,0%)	149	(59,1%)	
What is the most common condition of a patient with tinnitus in your practice?	Acute tinnitus (less than 3 months)	5	(4,9%)	14	(9,4%)	19	(7,5%)	0,171
	Chronic tinnitus (more than 3 months)	38	(36,9%)	64	(43,0%)	102	(40,5%)	
	Mixed, both options	60	(58,3%)	71	(47,7%)	131	(52,0%)	
Patients with tinnitus with what condition (medical history) come to you most often?								
Laterality of tinnitus	no	49	(47,6%)	48	(32,2%)	97	(38,5%)	0,014
	yes	54	(52,4%)	101	(67,8%)	155	(61,5%)	
Concomitant dizziness	no	55	(53,4%)	55	(36,9%)	110	(43,7%)	0,009
	yes	48	(46,6%)	94	(63,1%)	142	(56,3%)	
Concomitant medical treatment	no	92	(89,3%)	102	(68,5%)	194	(77,0%)	p<0,001
	yes	11	(10,7%)	47	(31,5%)	58	(23,0%)	
Concomitant depression or anxiety	no	82	(79,6%)	91	(61,1%)	173	(68,7%)	0,002
	yes	21	(20,4%)	58	(38,9%)	79	(31,3%)	
Primary hearing loss	no	48	(46,6%)	99	(66,4%)	147	(58,3%)	0,002
	yes	55	(53,4%)	50	(33,6%)	105	(41,7%)	
What is the percentage of patients with tinnitus whose complaints worsen during treatment?	25	70	(68,0%)	59	(39,6%)	129	(51,2%)	p<0,001
	50	22	(21,4%)	68	(45,6%)	90	(35,7%)	
	75	6	(5,8%)	18	(12,1%)	24	(9,5%)	
	100	5	(4,9%)	4	(2,7%)	9	(3,6%)	

Table 3.

## Needs for further improvement in tinnitus care.

Questions		ENT		Neurologist		Total		P=
		N	%	N	%	N	%	
Do you think that there should be an accessible, well-formulated inter 2-site that responds to the requests of patients with tinnitus?	yes	93	(90,3%)	111	(74,5%)	204	(81,0%)	0,002
	no	10	(9,7%)	38	(25,5%)	48	(19,0%)	
The need for training specialists in the management of patients with tinnitus								
ENT	yes	98	(95,1%)	132	(88,6%)	230	(91,3%)	0,065
	no	5	(4,9%)	10	(6,7%)	15	(6,0%)	
	don't know			7	(4,7%)	7	(2,8%)	
audiologist	yes	82	(79,6%)	123	(82,6%)	205	(81,3%)	0,765
	no	15	(14,6%)	20	(13,4%)	35	(13,9%)	
	don't know	6	(5,8%)	6	(4,0%)	12	(4,8%)	
neurologist	yes	87	(84,5%)	128	(85,9%)	215	(85,3%)	0,008
	no	10	(9,7%)	21	(14,1%)	31	(12,3%)	
	don't know	6	(5,8%)			6	(2,4%)	
therapist/GP	yes	75	(72,8%)	141	(94,6%)	216	(85,7%)	p<0,001
	no	12	(11,7%)			12	(4,8%)	
	don't know	16	(15,5%)	8	(5,4%)	24	(9,5%)	
psychologist	yes	71	(68,9%)	130	(87,2%)	201	(79,8%)	0,002
	no	16	(15,5%)	8	(5,4%)	24	(9,5%)	
	don't know	16	(15,5%)	11	(7,4%)	27	(10,7%)	
dentist	yes	43	(41,7%)	98	(65,8%)	141	(56,0%)	p<0,001
	no	27	(26,2%)	33	(22,1%)	60	(23,8%)	
	don't know	33	(32,0%)	18	(12,1%)	51	(20,2%)	

**Discussion:**

Tinnitus is a symptom[7], however, not all professionals participating in the survey were aware of this. Moreover, the

smallest number of respondents associated tinnitus with a psychological problem and were less likely to identify depression and anxiety among patients. However,

international guidelines indicate high evidence for the effectiveness of psychological interventions, linking patients' high susceptibility to severe psychological changes[4,9,10]. In addition, cognitive-behavioral therapy has been identified as a treatment that improves the quality of life of patients with tinnitus. In our study, it was determined that the treatment was not effective in 25% of patients of ENT doctors and 50% of neurologists[5]. This can be the reason of that all physicians who participated in the survey noted the need for training. In particular, training is important for general practitioners as they are the first specialists to whom patients turn, although fewer ENT doctors agree with this opinion.

The management and treatment of patients with tinnitus requires physicians to have the knowledge to select an adequate method and approach to treatment, including comorbidities, as well as involving a multidisciplinary team. Evaluation of the effectiveness of tinnitus treatment should include the psychological state of the patient, inclusive[10].

Unfortunately, we were not able to cover physicians from all regions. Nevertheless, we reached the expected number of participants in the survey of both specialties ENT and neurologists. This is the first study conducted among physicians to examine their experience in managing patients with tinnitus. This study allowed us to identify future directions for improving the care of patients with tinnitus as a need for specialist training, as well as focus on psychological support for patients with tinnitus.

#### Conclusion

Our results showed the need for training of physicians of different specialties in the management of patients with tinnitus, which in the future will improve the provision of teamwork. Fewer physicians noted anxiety and depression in patients with tinnitus despite their distressed state. It should also be noted the internet access to information for patients with tinnitus necessary to improve their care.

#### Acknowledgement

**Declaration of conflicting interests:** The authors declare that there is no conflict of interest in the present study.

**Funding:** None.

**Author contribution statement:** All authors were equally involved.

#### References:

1. Bhatt J.M., Lin H.W., Bhattacharyya N. Prevalence, Severity, Exposures, and Treatment Patterns of Tinnitus in

the United States // *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016. 142:959–65. 10.1001/jamaoto.2016.1700

2. Biswas R., Hall D.A. Prevalence, incidence, and risk factors for tinnitus // *Curr Top Behav Neurosci.* 2021. 51:3–28. doi:10.1007/7854\_2020\_154

3. Cima R., Kikidis D., Mazurek B., Haider H., Cederroth C., Noreña A., Lapira A., Bibas A., Hoare D.J. Tinnitus healthcare: a survey revealing extensive variation in opinion and practices across Europe // *BMJ Open.* 2020 Jan 21.10(1):e029346. doi: 10.1136/bmjopen-2019-029346.

4. Cima R.F., Mazurek B., Haider H., Kikidis D., Lapira A., Noreña A., Hoare D.J. A multidisciplinary European guideline for tinnitus: diagnosis, assessment, and treatment // *HNO.* 2019 Mar. 67(Suppl 1):10–42. English. doi: 10.1007/s00106-019-0633-7.

5. Dalrymple S.N., Lewis S.H., Philman S. Tinnitus: Diagnosis and Management // *Am Fam Physician.* 2021 Jun 1. 103(11):663–671.

6. Langguth B., Kreuzer P.M., Kleinjung T., De Ridder D. Tinnitus: causes and clinical management // *Lancet Neurol.* 2013. 12:920–30. 10.1016/S1474-4422(13)70160-1

7. Levine R.A., Oron Y. Tinnitus // *Handb Clin Neurol.* 2015;129:409–31. doi: 10.1016/B978-0-444-62630-1.00023-8.

8. McCormack A., Edmondson-Jones M., Somerset S., Hall D. A systematic review of the reporting of tinnitus prevalence and severity // *Hear Res.* 2016. 337:70–79. doi:10.1016/j.heares.2016.05.009.

9. Ogawa K., Sato H., Takahashi M., Wada T., Naito Y., Kawase T., Murakami S., Hara A., Kanzaki S. Clinical practice guidelines for diagnosis and treatment of chronic tinnitus in Japan // *Auris Nasus Larynx.* 2020 Feb. 47(1):1–6. doi: 10.1016/j.anl.2019.09.007.

10. Shi Y., Robb M.J., Michaelides E.M. Medical management of tinnitus: role of the physician // *J Am Acad Audiol.* 2014 Jan. 25(1):23–8. doi: 10.3766/jaaa.25.1.3.

11. Tamir S.O., Marom T., Shushan S., Goldfarb A., Cinamon U., Handzel O., Gluck O., Oron Y. Tinnitus Perspectives among Israeli Ear, Nose and Throat Physicians: A Nationwide Survey // *J Int Adv Otol.* 2018 Dec;14(3):437–442. doi: 10.5152/iao.2018.5627.

12. Zhou F., Zhang T., Jin Y., Ma Y., Xian Z., Zeng M., Yu G. Worldwide Tinnitus Research: A Bibliometric Analysis of the Published Literature Between 2001 and 2020 // *Front Neurol.* 2022 Jan 31;13:828299. doi: 10.3389/fneur.2022.828299

#### Контактная информация:

**Кошербаева Ляззат**, PhD, заведующая кафедрой политики и менеджмента здравоохранения НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С. Д. Асфендиярова», г. Алматы, Республика Казахстан.

**Почтовый индекс:** 050000, Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Масанчи 4, учебный корпус №5, 1-этаж, 114 кабинет.

**E-mail:** klk.lyazzat@gmail.com

**Тел.:** +77051204652

Received: 10 March 2023 / Accepted: 28 April 2023 / Published online: 30 April 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.2.010

UDK 616.127-005.8-132:616.379-008.64

## LONG-TERM OUTCOMES OF MYOCARDIAL REVASCULARIZATION IN DIABETIC PATIENTS WITH MULTIVESSEL CORONARY ARTERY DISEASE

**Maira I. Madiyeva**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6789-5852>

**Marat A. Aripov**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2413-5818>

**Alexey Y. Goncharov**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0998-1461>

**Rakhima Y. Zholdasbekova**<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0235-0560>

**Zere Z. Karimova**<sup>5</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4993-3720>

**Jamilya A. Mansurova**<sup>6</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2439-2056>

<sup>1,6</sup> NJSC «Semey Medical University», Semey, Republic of Kazakhstan;

<sup>2,3</sup> National Research Cardiac Surgery Center, Department of Interventional Cardiology, Astana, Republic of Kazakhstan;

<sup>4</sup> Pavlodar Branch, NJSC «Semey Medical University», Pavlodar, Republic of Kazakhstan;

<sup>5</sup> Pavlodar Regional Cardiology Center, Pavlodar, Republic of Kazakhstan.

### Abstract

**Background:** The optimal strategy of revascularization in patients with diabetes mellitus (DM) and multivessel coronary artery disease (CAD) is not clearly defined.

**Aim:** To compare the long-term results of percutaneous coronary intervention (PCI) and coronary artery bypass grafting (CABG) in patients with multivessel CAD with and without DM.

**Methods:** 406 patients with low and intermediate Syntax scores (SS) underwent PCI with drug-eluting stents (n=200, 100 with SS ≤22 and 100 with SS 23-32), and CABG (n=206, 100 with SS≤22 and 106 with SS 23-32). Patients were also stratified by diabetes status: 134 patients with DM and 272 patients without diabetes. The mean follow-up period was 9±1.9 years. The endpoints of the study were as follows: major adverse cardiac and cerebrovascular events (MACCE), a repeat revascularization, diminished left ventricular ejection fraction (LVEF), and high SS (≥33) in dynamics.

**Results:** For patients with DM, neither PCI nor CABG showed advantages in terms of the main indicators of MACCE (76% vs. 63%; HR: 1.1; CI: 0.8 - 1.7; p = 0.55). For patients with insulin-requiring DM, PCI showed an advantage over CABG in terms of overall mortality (14% vs. 52%; HR 0.3; CI 0.1- 1; p=0.048, respectively). DM significantly influenced the progression of coronary atherosclerosis in both general cohort and PCI and CABG groups.

**Conclusions:** For patients with DM and multivessel CAD, neither PCI nor CABG showed advantages in terms of the main indicators of MACCE. For patients with insulin-requiring DM, PCI showed superiority over CABG in terms of all-cause mortality.

**Keywords:** Diabetes mellitus; Coronary Artery Disease; Coronary Artery Bypass Grafting; Percutaneous Coronary Intervention; SYNTAX Score.

### Резюме

## ОТДАЛЕННЫЕ ИСХОДЫ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ С МНОГОСОСУДИСТЫМ ПОРАЖЕНИЕМ КОРОНАРНОГО РУСЛА

**Майра И. Мадиева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6789-5852>

**Марат А. Арипов**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2413-5818>

**Алексей Ю. Гончаров**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0998-1461>

**Рахима Е. Жолдасбекова**<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0235-0560>

**Зере З. Каримова**<sup>5</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4993-3720>

**Джамиля А. Мансурова**<sup>6</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2439-2056>

<sup>1,6</sup> НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан;

<sup>2,3</sup> Национальный научный кардиохирургический центр, Отделение интервенционной кардиологии, Астана, Республика Казахстан;

<sup>4</sup> Павлодарский филиал НАО «Медицинский университет Семей», г. Павлодар, Республика Казахстан;

<sup>5</sup> Павлодарский областной кардиологический центр, г. Павлодар, Республика Казахстан.

**Введение:** Оптимальная стратегия реваскуляризации у больных сахарным диабетом (СД) и многососудистым поражением коронарного русла четко не определена

**Цель.** Сравнить отдаленные результаты чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) и аортокоронарного шунтирования (АКШ) у больных с многососудистым поражением коронарного русла с СД и без него.

**Методы:** 406 пациентам с низкими и средними баллами шкалы Syntax (SS) было выполнено ЧКВ со стентами с лекарственным покрытием (n=200, 100 с SS ≤22 и 100 с SS 23-32), и АКШ (n=206, 100 с SS≤22 и 106 с SS 23-32). Также пациенты были стратифицированы по статусу диабета: 134 больных СД и 272 пациента без диабета. Период наблюдения составил в среднем 9±1,9 лет. Конечными точками исследования были определены: основные неблагоприятные кардиальные и цереброваскулярные события (МАССЕ), повторная реваскуляризация, снижение фракции выброса левого желудочка, высокая градация SS (≥33) в динамике.

**Результаты.** Для больных СД ни ЧКВ, ни АКШ не показало преимуществ по основным показателям МАССЕ (76% vs. 63%; HR: 1.1; CI: 0.8 - 1.7; p = 0.55). Для пациентов с инсулин-потребной формой СД ЧКВ показало преимущество над АКШ по показателю общей смертности (14% vs. 52%; HR 0.28; CI 0.08- 0,99; p=0.048, соответственно). СД достоверно влиял на прогрессирование коронарного атеросклероза, как в общей когорте, так и в группах ЧКВ и АКШ.

**Выводы.** Для пациентов с СД и многососудистым поражением коронарного русла ни ЧКВ, ни АКШ не показало преимуществ по основным показателям МАССЕ. Для больных с ИПФ СД ЧКВ показало превосходство над АКШ по показателю общей смертности.

**Ключевые слова:** Сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, аортокоронарное шунтирование, чрескожное коронарное вмешательство, SYNTAX Score.

Түйіндеме

## КОРОНАРЛЫҚ АРНАНЫҢ КӨП ТАМЫРЛЫ ЗАҚЫМДАНУЫ БАР ҚАНТ ДИАБЕТИМЕН АУЫРАТЫН НАУҚАСТАРДА МИОКАРД РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЯСЫНЫҢ ҰЗАҚ МЕРЗІМДІ НӘТИЖЕЛЕРІ

**Майра И. Мадиева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6789-5852>

**Марат А. Арипов**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2413-5818>

**Алексей Ю. Гончаров**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0998-1461>

**Рахима Е. Жолдасбекова**<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0235-0560>

**Зере З. Каримова**<sup>5</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4993-3720>

**Джамиля А. Мансурова**<sup>6</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2439-2056>

<sup>1,6</sup> «Семей медицина университеті» КеАҚ, Семей қ., Қазақстан республикасы;

<sup>2,3</sup> Ұлттық ғылыми кардиохирургия орталығы, Интервенциялық кардиология бөлімі, Астана қ., Қазақстан республикасы;

<sup>4</sup> «Семей медицина университеті» КеАҚ, Павлодар филиалы, Павлодар қ., Қазақстан республикасы;

<sup>5</sup> Павлодар облыстық кардиологиялық центр, Павлодар қ., Қазақстан республикасы.

**Кіріспе:** Қант диабеті (ҚД) және коронарлық арнаның көп тамырлы зақымдануы бар науқастарда реваскуляризацияның оңтайлы стратегиясы нақты анықталмаған.

**Мақсаты:** ҚД бар және онсыз көп тамырлы коронарлық ауруы бар науқастарда тері асты коронарлық интервенция (ТАКИ) және аорта-коронарлық шунттауының (АКШ) ұзақ мерзімді нәтижелерін салыстыру.

**Әдістері:** Төмен және орташа Syntax ұпайлары (SS) бар 406 пациентке дәрі-дәрмекпен қапталған стенттерімен ТАКИ (n=200, 100 с SS ≤22 и 100 с SS 23-32), және АКШ (n=206, 100 с SS≤22 и 106 с SS 23-32) жасалды. Сондай-ақ, пациенттер қант диабеті мәртебесі бойынша стратификацияланды: 134 ҚД бар және 272 қант диабеті жоқ науқастар. Бақылау кезеңі орта есеппен 9±1,9 жылды құрады. Зерттеудің соңғы нүктелері анықталды: үлкен қолайсыз жүрек-қан тамырлары және цереброваскулярлық оқиғалар (МАССЕ), қайталанатын реваскуляризация, сол жақ қарыншаның лактырыс фракциясының төмендеуі, динамикадағы жоғары SS градациясы (≥33).

**Нәтижелері:** ҚД-мен ауыратын науқастар үшін ТАКИ араласулар да, АКШ да МАССЕ негізгі көрсеткіштері бойынша артықшылықтар көрсеткен жоқ (76% vs. 63%; HR 1.1; CI: 0.8 - 1.7; p = 0.55). Инсулинді қажет ететін ҚД бар пациенттер үшін жалпы өлім-жітім көрсеткіші бойынша ТАКИ АКШ-дан артықшылық көрсетті (14% vs. 52%; HR 0.3; CI 0.1- 1; p=0.048, тиісінше). Қант диабеті жоқ науқастар үшін АКШ жалпы МАССЕ комбинациясы бойынша ТАКИ-дан артықшылық көрсетті (48.3% vs. 73.6%, HR 1.53, CI 1.1 – 2.1; p= 0.008, тиісінше). ҚД жалпы когортта да, және ТАКИ мен АКШ топтарында да коронарлық атеросклероздың дамуына сенімді әсер етті.

**Қорытынды:** ҚД және коронарлық арнаның көп тамырлы зақымдануы бар емделушілер үшін ТАКИ да, АКШ да МАССЕ негізгі көрсеткіштері бойынша артықшылықтар көрсеткен жоқ. Инсулинді қажет ететін ҚД бар науқастар үшін ТАКИ жалпы өлім-жітім көрсеткіші бойынша АКШ-тан артықшылық көрсетті.

**Негізгі сөздер:** Қант диабеті, жүректің ишемиялық ауруы, аорта-коронарлық шунттау, тері асты коронарлық интервенция, SYNTAX Score.



**Bibliographic citation:**

Madiyeva M.I., Aripov M.A., Goncharov A.Y., Zholdasbekova R.Y., Karimova Z.Z., Mansurova J.A. Long-term outcomes of myocardial revascularization in diabetic patients with multivessel coronary artery disease // *Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]*. 2023, (Vol.25) 2, pp. 70-78. doi 10.34689/SH.2023.25.2.010

Мадиева М.И., Арипов М.А., Гончаров А.Ю., Жолдасбекова Р.Е., Каримова З.З., Мансурова Д.А. Отдаленные исходы реваскуляризации миокарда у больных сахарным диабетом с многососудистым поражением коронарного русла // *Наука и Здравоохранение*. 2023. 2(Т.25). С. 70-78. doi 10.34689/SH.2023.25.2.010

Мадиева М.И., Арипов М.А., Гончаров А.Ю., Жолдасбекова Р.Е., Каримова З.З., Мансурова Д.А. Коронарлық арнаның көп тамырлы зақымдануы бар қант диабетімен ауыратын науқастарда миокард реваскуляризациясының ұзақ мерзімді нәтижелері // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2023. 2 (Т.25). Б. 70-78. doi 10.34689/SH.2023.25.2.010

**Introduction**

Cardiovascular diseases (CVDs) are the leading causes of mortality worldwide [12, 23], and type 2 diabetes mellitus (DM), in turn, is an independent risk factor for coronary heart disease (CHD), stroke and death from other vascular causes [1, 2, 19]. Modern literature indicates that there is a strong correlation between CHD and type 2 diabetes, so atherosclerotic progression occurs earlier and largely in DM patients than in non-diabetic patients [18]. Myocardial revascularization is undoubtedly the primary method of CHD treatment, and percutaneous coronary intervention (PCI) and coronary artery bypass grafting (CABG) have become standard revascularization strategies in real clinical practice over the past decades. DM is a predictor of adverse cardiovascular events after both CABG and PCI in patients with CHD [17]. According to the latest published meta-analyses and systematic reviews, CABG demonstrates an advantage over PCI in patients with DM and multivessel coronary artery disease (CAD) [3, 6-8, 24]. However, it should be noted that the number of published randomized controlled trials (RCTs) involving patients with diabetes is currently small, most of the studies were not long-term (follow-up period up to 5 years), were of limited size, and were conducted with early stent constructions. The introduction of advanced drug-eluting stents (DES) casts doubts on the relevance of past research to modern realities. Most long-term and large-scale studies do not find a significant difference in the outcomes of PCI and CABG in diabetic patients [9, 21]. It should be noted that despite the improvement of surgical techniques, CABG remains a highly invasive method of revascularization, unlike PCI, and it is obvious that performing surgical intervention in all patients with DM with multivessel coronary artery disease (MCAD) is impractical. In this regard, it is worth noting that patients with high surgical risk were likely more to initially undergo stenting, which worsened the general outcomes of PCI. In our study, patients with severe coronary lesions with clear indications for surgical revascularization were excluded, who, for a number of reasons, underwent PCI. Thus, the extent to which diabetes affects the results of modern revascularization strategies in patients with CHD is not clearly defined. In this regard, this study aimed at comparing the long-term results of PCI with DES and CABG in patients with DM and MCAD is relevant.

**Methods***Study design and patients*

The process of selecting patients for the study was described earlier [15]. Briefly, our study was a retrospective, two-center, clinical cohort study. According to the archives of medical histories of the National Research Cardiac

Surgery Center in Astana and at the Pavlodar Regional Cardiology Center, we selected 406 patients with MCAD with low and intermediate degrees of coronary atherosclerotic damage by Syntax score (SS) (<33 points) [11, 20], who had undergone primary PCI with DES (n=200, 100 with SS ≤22 and 100 with SS 23-32 points) and primary CABG (n=206, 100 with SS≤22 and 106 with SS 23-32) in the period 2010-2013. The SS was not used, initially, but it was performed retrospectively based on archival angiograms. Patients with prior cardiac surgery or stenting were excluded from the study. The following indicators were also exceptions from the study: acute coronary syndrome with an ST-segment elevation; left main coronary artery disease; an SS ≥ 33; age over 65; single vessel coronary disease; an aneurysm of the left heart ventricle; severe valvular dysfunction in combination with CHD; rheumatic and congenital heart disease; a left ventricular ejection fraction (LVEF) of less than 40%; severe chronic renal failure (i.e., glomerular filtration rate [GFR] using the Cockcroft-Gault equation of less than 30 ml/min/1.73m<sup>2</sup>).

Patients were followed up according to the clinical electronic databases of the centers, the clinical medical information system (CMIS) (<https://pvd.dmed.kz>), the electronic register of inpatient (ERIP) ([www.eisz.kz](http://www.eisz.kz)), and via personal contacts with the patients. The average follow-up period was 9±1.9 years, the maximum period was 12 years. In this study, 134 patients were diagnosed with diabetes mellitus. The observation was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration, and it was approved by the Local Ethical Commission of the Non-profit JSC "Semey Medical University" and committees of the participating centers. No funding was received for this study.

*Endpoints and definitions*

The clinical endpoints of the study were a combination of major adverse cardiac and cerebrovascular events (MACCE) and their individual components: all-cause death, cerebrovascular accident (transient ischemic attack [TIA]/stroke), myocardial infarction (MI); repeated revascularization; development of chronic heart failure (CHF) (according to clinical status, decreased LVEF, dilation of the heart chambers with valvular dysfunction); and a high degree of atherosclerotic coronary artery lesion as characterized by an SS≥ 33 in dynamics. It should be noted that if it was not possible to establish an unambiguous non-cardiovascular cause of death, then death was regarded as a definite cardiovascular one.

In the present study, the following subgroups with DM were identified and analyzed: 1) insulin-treated patients with

or without oral hypoglycemic agents; and 2) non-insulin-treated patients (using hypoglycemic agents and non-pharmacological therapy only).

*Statistical analysis*

The outcomes of patients randomized for PCI and CABG were evaluated and stratified by the presence of DM as well as by the status of insulin use.

Continuous variables were compared using the Student's t- test or the Mann-Whitney U-test. Categorical variables were presented as percentages and numbers and compared using the  $\chi^2$  criterion or Fisher's exact probability test. The assessment of long-term events was carried out using the Kaplan-Meier method with a log-rank test in diabetic and non-diabetic patients in the PCI and CABG groups. The Hazard ratio (HR) with a 95% confidence

interval (CI) was estimated based on Cox proportional regression. All of the statistical analyses were conducted using IBM SPSS Statistics 23.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA), and the p value <0.05 was considered to be an indication of statistical significance.

**Results**

*Baseline characteristics*

The Baseline diabetes status was known in all patients included in the study. Diabetes was present in 134 of 406 patients (33%); 42 patients were treated with insulin and 92 were treated with oral hypoglycemic agents without insulin and with non-pharmacological measures.

Baseline clinical and angiographic characteristics of the patients included in the study are shown in Table 1.

Table 1.

**Baseline Characteristics of Patients According to Diabetes Status in the Overall Cohort.**

	No Diabetes (n=272)	Diabetes (n = 134)	p Value
Age, years	55,6(±6,2)	55,5(±6,3)	0,86
Women	32 (11,8%)	38(28,4%)	<0,001
Men	240(88,2%)	96(71,6%)	<0,001
Heredity	65 (23,9%)	42(31,3%)	0,12
Current smoker	100(36,8%)	33(24,6%)	0,02
Body-mass index (BMI), kg/m <sup>2</sup>	28,4(25-31,5)	31(28-34,6)	<0,001
Weight categories			
Normal weight, BMI 18-24,9.	40(14,7%)	8(6%)	0,011
Overweight, BMI 25-29,9 kg/m <sup>2</sup>	123(45,2%)	46(34,3%)	0,037
Obesity 1 dg., BMI 30-34,9 kg/m <sup>2</sup>	75(27,6%)	47(35,1%)	0,12
Obesity 2 dg., BMI 35-39,9 kg/m <sup>2</sup>	22(8,1%)	29(21,6%)	<0,001
Obesity 3dg., BMI ≥40 kg/m <sup>2</sup>	12(4,4%)	4(3%)	0,67
Waist circumference, male	102,6(±12)	105,8(±9,4)	0,096
Waist circumference, female	102,5(±15,5)	107,9(11,4)	0,24
Dyslipidemia	212(77,9%)	112(83,6%)	0,18
Atherogenic index	3,5(2,7-4,5)	4,1(2,8-5,3)	0,003
GFR, ml/min/1.73m <sup>2</sup>	89,9(±17,7)	91,9(±21,7)	0,32
Hypertension	267(98,2%)	132(98,2%)	>0,05
Degrees of hypertension			
Mild hypertension	18(6,6%)	2(1,5%)	0,046
Moderate hypertension	95(34,9%)	34(25,4%)	0,052
Severe hypertension	154(56,6%)	96(71,6%)	0,004
Previous myocardial infarction	166(61%)	88(65,7%)	0,36
Previous stroke or transient ischaemic attack	19(7%)	11(8,2%)	0,8
Arrhythmia, atrial fibrillation	54(19,9%)	26(19,4%)	0,9
Peripheral arterial disease	37(13,6%)	30(22,4%)	0,025
Chronic lung disease	35(12,9%)	15(11,2%)	0,63
Previous pulmonary embolism	0	1	>0,05
Charlson Comorbidity Index [4,5]	4(3-5)	6(4,8-7)	<0,001
Left ventricular ejection fraction (%)	55,2(±6,4)	54,2(±6,8)	0,14
SYNTAX Score	20,7(±6,9)	20,9(±6,5)	0,68
Two-vessel disease	138(50,7%)	68 (50,7%)	0,99
Three-vessel disease	134(49,3%)	66(49,3%)	0,99
PCI	125(46%)	75(56%)	0,058
CABG	147(54%)	59(44%)	0,058

Values are shown as mean ± SD (n), Me(Q1-Q3) or % (n/N).

CABG = coronary artery bypass grafting; MI = myocardial infarction; PCI = percutaneous coronary intervention; Atherogenic index (AI) was calculated using the formula AI = (total cholesterol - density lipoproteins)/high-density lipoproteins; GFR = glomerular filtration rate according to the Cockcroft-Gault formula; LAD – left anterior descending artery, CF – left circumflex artery, RCA– right coronary artery.

According to the ratio of surgical and percutaneous intervention, patients with and without diabetes did not differ significantly. By gender, men predominated among patients with and without diabetes, but there were more women diagnosed with diabetes than without diabetes (28.4% and 11.8%, respectively,  $p < 0.001$ ). Patients without DM were more likely to smoke compared to diabetic patients (36.8% and 24.6%, respectively,  $p = 0.02$ ). Patients diagnosed with diabetes compared with patients without DM had a higher body mass index (31 [28-34,6] and 28.4 [25-31.5], respectively,  $p < 0.001$ ), a higher atherogenic index (4.1 [2.8-5.3] and 3.5 [2.7-4.5], respectively,  $p = 0.003$ ), more often suffered from a high degree of arterial hypertension (71.6% and 56.6%,

respectively,  $p = 0.004$ ), peripheral atherosclerosis (22.4% and 13.6%, respectively,  $p = 0.025$ ), and overall, had more comorbidities (Charlson Comorbidity index [4, 5] 6 [4.8-7] and 4 [3-5],  $p < 0.001$ ) (Table 1). At the same time, within the group of patients with DM, patients with insulin-requiring diabetes had more comorbidities than non-insulin-treated patients (Charlson Comorbidity index 6 [5-8] and 5 [4-6],  $p = 0.003$ ) According to the Syntax score among diabetic patients, operated patients had 2 points more than stented patients (22.3  $\pm$  6.8] and 19.9  $\pm$  6.1],  $p = 0.03$ ) (Table 1).

#### Outcomes

Clinical outcomes depending on the status of diabetes are presented in Table 2.

Table 2.

#### Clinical Outcomes According to DM Status and Revascularization Treatment.

	No Diabetes (n=272)	Diabetes (n = 134)	Hazard ratio (95% CI)	P value
MACCE	163(59,9%)	94(70,1%)	1,25(0,98-1,6)	0,078
Repeat revascularisation	116(42,6%)	66(49,3%)	0,8(0,6-1,1)	0,15
All-cause-Death /MI/Stroke/TIA	90(33,1%)	59(44%)	1,4(1,02-1,96)	0,04
Cardiac Death/ MI/ Stroke /TIA	78(28,7%)	52(38,8%)	0,7(0,49-0,99)	0,04
Death, all-cause	37(13,6%)	35(26,1%)	2(1,26-3,2)	0,003
Cardiac death	23(8,5%)	23(17,2%)	2,1(1,2-3,8)	0,012
Non-cardiac death	14(5,1%)	12(9%)	0,55(0,25-1,2)	0,125
Average age of death*	62,7( $\pm$ 5,9)	62,7( $\pm$ 6,6)		0,96
Mean number of years after intervention until death*	6,2( $\pm$ 2,3)	6,4( $\pm$ 3,1)		0,7
Myocardial infarction	35(12,9%)	23(17,2%)	0,7(0,4-1,2)	0,19
Stroke/TIA	37(13,6%)	17(12,7%)	0,99(0,56-1,77)	0,99
Pulmonary embolism during follow-up	2(0,7%)	1(0,7%)	0,94(0,09-10,3)	0,96
Mean number of years after intervention until recurrent angina*	4,1( $\pm$ 2,9)	4,1( $\pm$ 2,7)		0,8
LVEF during follow-up (%)*	51,9( $\pm$ 10,2)	50,2( $\pm$ 11,1)		0,15
Decrease in LVEF	72(34,1%)	40(35,7%)	0,88(0,6-1,3)	0,5
Heart chambers dilatation + valvular insufficiency	32(15,2%)	20(17,9%)	0,8(0,46-1,4)	0,44
SYNTAX Score during follow-up*	21,5(11-30,3)	27,5(17,5-35,5)		0,001
SYNTAX Score =0	6(3,9%)	0	40,7(0,038-43271)	0,3
SYNTAX Score, $\leq$ 22	81(52,9%)	30(36,1%)	1,46(0,96-2,2)	0,075
SYNTAX Score, 23-32	33(21,6%)	25(30,1%)	0,7(0,42-1,2)	0,19
SYNTAX Score, $\geq$ 33	33(21,6%)	28(33,7%)	0,63(0,38-1,04)	0,07
Left main disease during follow-up	9(5,9%)	5(6%)	0,93(0,3-2,8)	0,9
Stent restenosis	49(38,6%)	33(47,8%)	0,8(0,52-1,25)	0,3
bypass graft occlusion	46(48,4%)	19(35,8%)	1,3(0,77-2,2)	0,3

Values are number of events (%), unless otherwise indicated

\*. Values are shown as mean  $\pm$  SD (n), Me (Q1-Q3) or % (n/N). CABG = coronary artery bypass grafting; PCI = percutaneous coronary intervention; MACCE-major adverse cardiac and cerebrovascular events = All-cause-death +MI+Stroke/TIA+ Repeat revascularisation; MI = myocardial infarction; TIA = transient ischemic attack; LVEF = Left ventricular ejection fraction

The combination of all-cause death + MI + cerebrovascular events (Stroke/TIA) was significantly more common in patients with diabetes compared with non-diabetic ones (44% and 33.1%, respectively, hazard ratio [HR] 1.4; confidence interval [CI] 1.02-1.96;  $p = 0.04$ ). All-cause and cardiac mortality rates in the diabetes group significantly prevailed in comparison with the non-diabetic group (26.1% vs. 13.6%; HR 2; CI 1.26-3.2;  $p = 0.003$  and 17.2% vs. 8.5%; HR 2.1; CI 1.2-3.8, respectively;  $p = 0.012$ ). According to the SS, on average, diabetic patients developed a more marked atherosclerotic lesions of the coronary arteries over time than patients without diabetes (27.5 [17.5-35.5] vs. 21.5 [11 - 30.3], respectively;  $p = 0.001$ ).

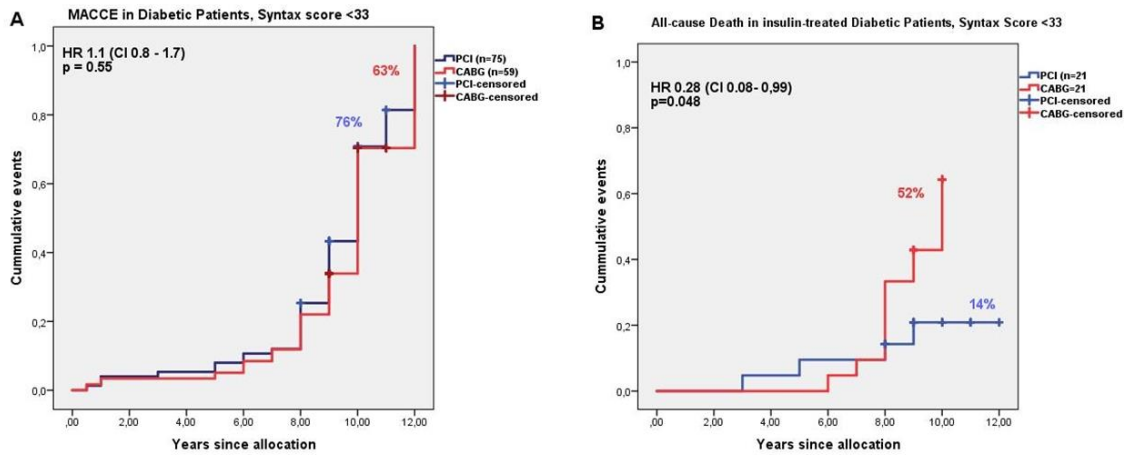
Clinical Outcomes According to DM Status and Revascularization Assignment are shown in Table 3. In diabetic patients, PCI and CABG showed no advantages in terms of the main components of MACCE (Figure 1). Within the non-diabetic group, CABG showed superiority over PCI in total combination of MACCE (48.3% vs. 73.6%, HR 1.53, CI 1.1 – 2.1, respectively;  $p = 0.008$ ). This superiority was due to the need for repeated revascularization and registration of more cases of MI in the PCI group compared to CABG (63.2% vs. 25.2%; HR 2.5, CI 1.8-3.8;  $p < 0.0001$  and 18.4% vs. 8.2%; HR 2.34, CI 1.2-4.7;  $p = 0.028$ , respectively) (Figure 2).

Table 3.

**Clinical Outcomes According to DM Status and Revascularization Assignment.**

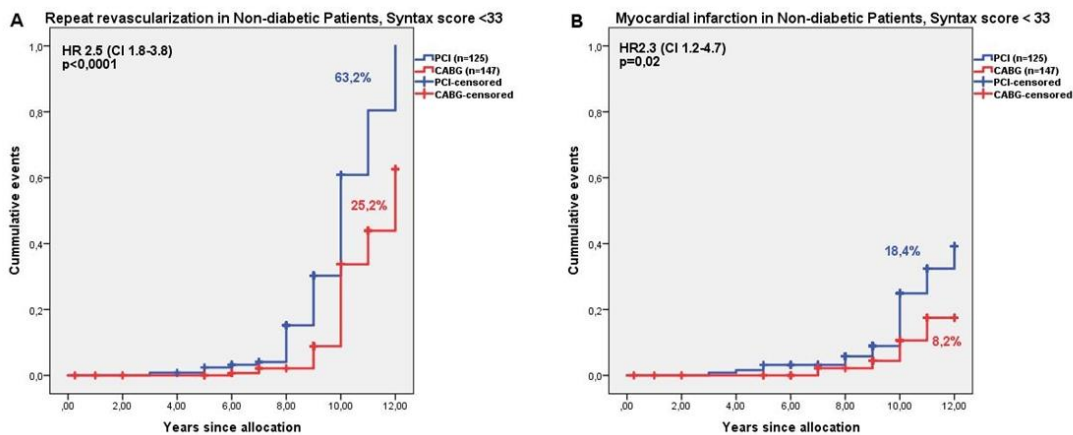
	Patients With DM (n=134)				Patients Without DM (n=272)			
	PCI (n=75)	CABG (n=59)	Hazard ratio (95% CI)	P value	PCI (n=125)	CABG (n=147)	Hazard ratio (95% CI)	P value
MACCE	57 (76%)	37 (62,7%)	1,14 (0,75-1,72)	0,55	92 (73,6%)	71 (48,3%)	1,53 (1,12-2,1)	0,008
Repeat revascularisation	45 (60%)	21 (35,6%)	1,53 (0,91-2,59)	0,11	79 (63,2%)	37 (25,2%)	2,49 (1,68-3,69)	<0,000
All-cause-Death /MI/Stroke/TIA	30 (40%)	29 (49,2%)	0,79 (0,47-1,32)	0,37	43 (34,4%)	47 (32%)	1,13 (0,74-1,71)	0,57
Cardiac Death /MI/ Stroke /TIA	27 (36%)	25 (42,4%)	0,82 (0,47-1,42)	0,48	37 (29,6%)	41 (27,9%)	1,1 (0,7-1,72)	0,68
Death, all-cause	16 (21,3%)	19 (32,2%)	0,65 (0,34-1,28)	0,2	16 (12,8%)	21 (14,3%)	0,95 (0,49-1,81)	0,87
Cardiac death	9 (12%)	14 (23,7%)	0,49 (0,21-1,13)	0,09	9 (7,2%)	14 (9,5%)	0,77 (0,33-1,77)	0,53
Non-cardiac death	7 (9,3%)	5 (8,5%)	1,13 (0,36-3,57)	0,83	7 (5,6%)	7 (4,8%)	1,33 (0,47-3,8)	0,59
Average age of death*	62,75±6,6	62,74±6,7		0,99	61,4±7	63,7±4,9		0,25
Mean number of years after intervention until death*	5,47±2,9	7,2±3,1		0,09	6,6±2,2	5,9±2,4		0,33
Myocardial infarction	13 (17,3%)	10 (16,9%)	0,96 (0,42-2,22)	0,96	23 (18,4%)	12 (8,2%)	2,34 (1,16-4,72)	0,018
Stroke/TIA	10 (13,3%)	7 (11,9%)	1,02 (0,38-2,74)	0,96	15 (12%)	22 (15%)	0,82 (0,42-1,59)	0,56
Mean number of years after intervention until recurrent angina*	3,6±2,6	4,8±2,8		0,14	4±2,75	4±3,1		0,79
LVEF during follow-up (%)*	52,2±9,3	47,9±12,5		0,044	52,6±10,8	51,3±9,55		0,37
Decrease in LVEF	19 (31,7%)	21 (40,4%)	0,69 (0,37-1,3)	0,26	27 (26,5%)	45 (41,3%)	0,65 (0,4-1,04)	0,07
Heart chambers dilatation + valvular insufficiency	9 (15%)	11 (21,2%)	0,66 (0,27-1,6)	0,36	11 (10,8%)	21 (19,3%)	0,6 (0,29-1,24)	0,17
SYNTAX Score during follow-up*	19 (10,1-29,6)	33 (27,8-42)		<0,0001	15 (7,8-23)	26,5 (20,5-35,5)		<0,0001
SYNTAX Score =0					6 (7,3%)	0	63(0,09-45090)	0,22
SYNTAX Score, ≤22	28 (60,9%)	2 (5,4%)	10,8 (2,57-45,4)	0,001	55 (67,1%)	26 (36,6%)	2,18(1,36-3,48)	0,001
SYNTAX Score, 23-32	10 (21,7%)	15 (40,5%)	0,47 (0,21-1,1)	0,066	15 (18,3%)	18 (25,4%)	0,8 (0,41-1,62)	0,55
SYNTAX Score, ≥33	8 (17,4%)	20 (54,1%)	0,27 (0,12-0,6)	0,002	6 (7,3%)	27 (38%)	0,22 (0,09-0,53)	0,001
Left main disease during follow-up	1 (2,2%)	4 (10,5%)	0,13 (0,01-1,22)	0,07	5 (6,1%)	4 (5,6%)	1,13 (0,3-4,23)	0,86

Values are number of events (%), unless otherwise indicated  
 \* Values are shown as mean ± SD (n), Me(Q1-Q3) or % (n/N).  
 CABG = coronary artery bypass grafting; PCI = percutaneous coronary intervention;  
 MACCE= major adverse cardiac and cerebrovascular events = All-cause-death + MI+Stroke/TIA+ Repeat revascularisation; MI = myocardial infarction; TIA = transient ischemic attack; LVEF = Left ventricular ejection fraction.



CABG = coronary artery bypass graft surgery; PCI = percutaneous coronary intervention; MACCE= major adverse cardiac and cerebrovascular events = All-cause-death + Myocardial infarction +Stroke/ Transient ischemic attack + Repeat revascularisation;  
 HR = Hazard Ratio; CI = Confidence interval

Figure 1. 12-Year Outcomes of PCI Versus CABG on MACCE (A) and all-cause death (B) in Diabetic (A) and insulin-treated Diabetic Patients (B).



CABG = coronary artery bypass graft surgery; PCI = percutaneous coronary intervention;  
 MACCE= major adverse cardiac and cerebrovascular events = All-cause-death + Myocardial infarction +Stroke/ Transient ischemic attack + Repeat revascularisation; HR = Hazard Ratio; CI = Confidence interval

Figure 2. 12-Year Outcomes of PCI Versus CABG on Repeat revascularization (A) and Myocardial infarction (B) in non-diabetic patients.

For other components and combinations of MACCE, the PCI and CABG groups did not differ among non-diabetic patients. Considering the issue, depending on the revascularization strategy in the CABG group, patients with DM compared with operated patients without diabetes were significantly more likely to have a combination of all-cause mortality + MI + cerebrovascular events (49.2% vs. 32%, HR 1.7, CI 1.1-2.7, respectively;  $p = 0.025$ ), all-cause death (32.2% vs. 14.3%, HR 2.4, CI 1.3-4.5, respectively;  $p=0.006$ ), cardiac death (23.7% vs. 9.5%, HR 2.6, CI 1.3-5.6, respectively;  $p=0.01$ ) and IM (16.9% vs. 8.2%, HR 2.4, CI 1-5.5, respectively;  $p = 0.047$ ). There were no significant differences in outcomes in stented patients depending on the status of diabetes.

Regardless of the diabetes status, CABG was associated with a greater degree of progression of coronary atherosclerosis than after PCI (Table 3). In both PCI and CABG groups, the subgroups with DM showed, on average, higher SS over time compared to patients without diabetes ( $21.8 \pm 15.5$  vs.  $16.2 \pm 11.8$ ,  $p=0.023$  and  $33$  [ $27.8-42$ ] vs.  $26.5$  [ $20.5-35.5$ ],  $p=0.002$ ; respectively).

Within the diabetes group, patients with insulin-requiring DM were more likely to experience CHF with a decrease in LVEF than patients with non-insulin-requiring diabetes (45.9% vs. 30.7%; HR 2, CI 1.1-3.8,  $p = 0.03$ ). While dividing the diabetes group depending on the revascularization strategy in the PCI and CABG subgroups, the need for insulin therapy did not affect the development of CHF. In the subgroup of operated patients with insulin-treated DM was significantly associated with the development of all-cause death (52.4% and 21.1%, HR 2.97, CI 1.15-7.67,  $p=0.025$ ), however, when events were divided into cardiac and non-cardiac death, the differences lost their validity. Among diabetic patients in the PCI group, the need for insulin therapy was significantly associated with the development of cerebrovascular events (HR 4.5, CI 1.3-15.9,  $p = 0.02$ ). It should also be noted that in the PCI group, patients with insulin-requiring diabetes developed angina symptoms 3 years earlier than the patients with non-insulin-requiring diabetes. For patients with insulin-requiring DM, PCI showed superiority over CABG in terms of all-cause mortality (14.3% vs. 52.4%, HR 0.28, CI 0.08-0.99,  $p= 0.048$ ) (Figure 1), however, when the causes of death were divided into cardiac and non-cardiac, the significance was lost.

## Discussion

In our study, we analyzed the outcomes of myocardial revascularization in patients with multivessel CAD of low and intermediate SS gradation  $9 \pm 1.9$  years after PCI with DES compared with CABG, depending on the status of diabetes, both with and without insulin therapy. The following results were obtained:

1. For the general cohort of patients:

1.1 Diabetes mellitus significantly influenced the development of cardiac mortality.

1.2 In diabetic patients, PCI and CABG showed no advantages in terms of the main components of MACCE.

1.3 Among non-diabetic patients, CABG showed an advantage over PCI in terms of MACCE, mainly due to the greater need for repeated revascularization and registration of a greater number of MI cases after PCI in dynamics.

1.4 In the group of stented patients, DM did not show a significant association with the development of MACCE

1.5 In the CABG group, DM was significantly associated with cardiac mortality and MI.

2. Within the diabetes group:

2.1. The need for insulin therapy was significantly associated with the registration of a greater number of CHF cases with a decrease in LVEF, in comparison with diabetic patients with non-insulin hypoglycemic therapy.

2.2. In patients with insulin-requiring DM, CABG was associated with a large number of all-cause death in comparison with stented insulin-requiring diabetic patients.

2.3. In the group of patients with insulin-treated diabetes, recurrent angina developed after PCI 4 years earlier than after CABG

2.4. In non-insulin-treated diabetic patients PCI and CABG did not show benefits in terms of MACCE.

2.5. In operated diabetic patients, insulin treatment was significantly associated with an increased all-cause mortality rate in comparison with patients with non-insulin-treated diabetes after CABG.

2.6. In stented diabetic patients, the need for insulin therapy was significantly associated with the development of cerebrovascular events and earlier (by 3 years) registration of recurrent angina, compared with stented non-insulin-requiring diabetic patients.

3. In both diabetic and non-diabetic patients, CABG in comparison with PCI was associated with greater atherosclerotic coronary lesion as measured by the SS.

4. DM significantly influenced the progression of coronary atherosclerosis in both general cohort and groups of PCI and CABG.

Previous studies examining the efficacy of PCI and CABG in patients with DM and multivessel disease have come to different conclusions. The first randomized one-year study of the results of multivessel revascularization in patients with CARDia (Coronary Artery Revascularization in Diabetes) did not show a significant difference in outcomes between PCI with DES and CABG [14]. The first randomized study with sufficient power for direct comparison of PCI and CABG in patients with FREEDOM diabetes showed that CABG leads to lower all-cause mortality than PCI with DES over a follow-up period of 3.8 years [10]. However, in the future, with the continuation of FREEDOM Follow-On with an average follow-up period of 7.5 years, despite the numerical advantage of CABG over PCI with DES, the statistical significance of the obtained difference was lost [9]. In the large-scale study, SYNTAXES, assessing the 10-year survival of 1800 patients with three-vessel and/or left main disease, depending on the method of revascularization, no significant benefits of PCI or CABG for diabetic patients were found, regardless of the use of insulin [21]. Our data partially agree with the conclusions of the above studies. Thus, according to our observation, PCI and CABG showed no benefits for patients with DM. However, this study for insulin-requiring diabetic patients showed superiority of PCI over CABG in terms of all-cause mortality.

According to the latest published meta-analyses and systematic reviews, CABG demonstrates an advantage over PCI in patients with DM [3, 6-8, 24]. At the same time, the authors note that modern advances in PCI technology

are beginning to challenge this version. The development of 1st and 2nd generation DES has narrowed the gap between CABG and PCI, and new stent modifications, image-guided stent deployments, and usage of modern antiplatelet and lipid-lowering agents continue to improve PCI outcomes [3, 6-8, 24]. Also in this regard, it should be noted that in most of the above-mentioned observations, in contrast to our study, patients with different degrees of coronary atherosclerotic lesions were included, involving those with more complex and left main diseases, incomplete revascularization, and patients with acute forms of CAD, different age categories, which undoubtedly influenced the results.

It should also be taken into consideration that most of the studies comparing the outcomes of PCI and CABG in diabetic patients are an analysis of subgroups of the diabetic cohort of the main study population, which reduces their power. Therefore, further research using large randomized studies, including long-term follow-up comparing CABG and PCI with 2-nd generation DES, is needed to determine the optimal intervention in patients with diabetes.

#### Study limitations

Several limitations should be taken into account in our study.

Firstly, due to the modest sample size, this analysis may not have sufficient statistical power.

Secondly, despite the taken measures and corrections, due to the retrospective observational type of the study, there was a possibility of a systematic selection bias.

Thirdly, our study included stable patients with MCAD without left main disease with low and intermediate Syntax scores, who underwent primary PCI or CABG at the age of 65 years. Therefore, these results cannot be extrapolated to other patients with CAD.

Fourthly, we did not collect detailed information on the pharmacological therapy of CAD after PCI and CABG during the follow-up period. Although the extent to which pharmacological therapy influences outcomes is unclear, unmeasured mixed effects cannot be excluded.

Fifthly, the main focus in the treatment of diabetes is on optimal glycemic control. Unfortunately, the present study did not collect data on the use of specific oral hypoglycemic agents and data on long-term glycemic control. In concurrence with this, it is obvious that patients did not receive or received short-term hypoglycemic agents of a new generation, which have been shown to reduce the risk of cardiovascular mortality in patients with type 2 diabetes [13, 16, 22].

Sixthly, the number of patients receiving insulin was small, so statistical significance was lost when the group with insulin-requiring diabetes was divided by many indicators.

Seventhly, it should be noted that our patients underwent PCI with DES and CABG in 2010-2013, so our results cannot be absolutely applicable to modern treatment technologies. In this situation, we must recognize that, despite the importance of long-term observations, they are inevitably based to a certain extent on outdated technologies.

#### Conclusions

For patients with DM, neither PCI nor CABG showed advantages in terms of the main indicators of MACCE. For patients with insulin-requiring diabetes, PCI showed an advantage over CABG in terms of all-cause mortality. For non-diabetic patients, CABG showed an advantage over PCI in terms of the combination of MACCE, mainly due to the greater need for repeated revascularization and registration of a greater number of MI cases in dynamics after PCI. DM significantly influenced the progression of coronary atherosclerosis in both general cohort and groups of PCI and CABG.

**Author Contributions:** All of the authors have contributed to developing the study concept and design, preparation of material, data collection, and analysis. The initial draft version of the manuscript was written by M. I. Madieva, and the other co-authors then made their suggestions and changes to the text of the manuscript. All of the authors read and approved the final version of the manuscript.

**Competing Interests:** All of the authors confirm that they are not affiliated with or involved in any organization with an interest in the material reported in this manuscript.

**Publication information:** This manuscript has not been published and is not under consideration for publication elsewhere.

**Funding:** None.

#### Abbreviations:

**CAD** - coronary artery disease  
**CHD** - coronary heart disease  
**CABG** - coronary artery bypass grafting  
**CHF** - chronic heart failure  
**CI** - confidence interval  
**CVD** - cardiovascular diseases  
**DES** - drug-eluting stent  
**GFR** - glomerular filtration rate  
**HR** - hazard ratio  
**LVEF** - left ventricular ejection fraction  
**MACCE** - major adverse cardiac and cerebrovascular events  
**MI** - myocardial infarction  
**MCAD** - Multivessel coronary artery disease  
**PCI** - percutaneous coronary intervention  
**RR** - repeat revascularization  
**RCT** - randomized clinical trials  
**SS** - SYNTAX score  
**TIA** - transient ischemic attack

#### References:

1. American Diabetes Association Standards of medical care in diabetes 2018 // *Diabetes Care*. 2018. N 41(Suppl 1). S1–S135.
2. American Diabetes Association. Cardiovascular disease and risk management: standards of medical care in diabetes 2019 // *Diabetes Care*. 2019. N 42(Suppl 1). S103–S123.
3. Bhat S., Yatsynovich Y., Sharma U.C. Coronary revascularization in patients with stable coronary disease and diabetes mellitus // *DiabVasc Dis Res*. 2021. N 18(2). P. 14791641211002469.
4. Charlson M.E., Carrozzino D., Guidi J., Patierno C. Charlson. Comorbidity Index: A Critical Review of

Clinimetric Properties // *Psychother Psychosom.* 2022. N 91(1). P.8-35.

5. Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L., MacKenzie C.R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation // *J Chronic Dis.* 1987. N 40(5). P. 373–83.

6. Chew N.W.S., Koh J.H., Ng C.H., Tan D.J.H., et al. Coronary Artery Bypass Grafting Versus Percutaneous Coronary Intervention for Multivessel Coronary Artery Disease: A One-Stage Meta-Analysis // *Front Cardiovasc Med.* 2022. N 9. P.8222-28.

7. Cui K., Lyu S., Song X., Liu H., Yuan F., Xu F., Zhang M., Wang W., Zhang M., Zhang D., Tian J. Drug-Eluting Stent Versus Coronary Artery Bypass Grafting for Diabetic Patients With Multivessel and/or Left Main Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis // *Angiology.* 2019. N 70(8). P. 765-773.

8. El-Andari R., Bozso S.J., Fialka N.M., Kang J.J.H., Nagendran J., Nagendran J. Coronary Revascularization for Patients with Diabetes Mellitus: A Contemporary Systematic Review and Meta-Analysis // *Ann Surg.* 2022. N 275(6) P. 1058-1066.

9. Farkouh M.E., Domanski M., Dangas G.D., Godoy L.C., Mack M.J., Siami F.S., Hamza T.H., Shah B., Freedom Follow-On Study Investigators. Long-Term Survival Following Multivessel Revascularization in Patients With Diabetes: The FREEDOM Follow-On Study // *J Am Coll Cardiol.* 2019. N 73(6). P. 629-638.

10. Farkouh M.E., Domanski M., Sleeper L.A., Siami F.S., Dangas G., et al. 3rd, Bertrand M., Fuster V., Freedom Trial Investigators. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes // *N Engl J Med.* 2012. N 367(25). P. 2375-84.

11. Farooq V., van Klaveren D., Steyerberg E.W., Meliga E., Vergouwe Y., Chieffo A., Kappetein A.P., Colombo A., et al. Anatomical and clinical characteristics to guide decision making between coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention for individual patients: development and validation of SYNTAX score II // *Lancet.* 2013. N 381(9867). P. 639-50.

12. GBD 2019 Demographics Collaborators. Global age-sex-specific fertility, mortality, healthy life expectancy (HALE), and population estimates in 204 countries and territories, 1950-2019: a comprehensive demographic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 // *Lancet.* 2020. N 396. P. 1160–1203.

13. Handelsman Y., Lapor N.E. PCSK9 inhibitors in lipid management of patients with diabetes mellitus and high cardiovascular risk: a review // *J Am Heart Assoc.* 2018. N 7. P. 53-89.

14. Kapur A., Hall R.J., Malik I.S. et al. Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with coronary artery bypass grafting in diabetic patients. 1-year results of the CARDia (Coronary Artery Revascularization in Diabetes) trial // *J Am Coll Cardiol.* 2010. N 55. P. 432-440.

15. Madiyeva M.I., Aripov M.A., Pya Y.V., Goncharov A.Y., Shakirova G.N. Long-term results of myocardial revascularization in patients with multivessel disease // *Bratisl Lek Listy.* 2023. N 124(3). P. 212-220.

16. Neal B., Perkovic V., Mahaffey K.W. et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes // *N Engl J Med.* 2017. N 377. P. 644-657.

17. Neumann F.J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., Alfonso F., Banning A.P., Benedetto U., Byrne R.A., Collet J.P., Falk V., Head S.J. et al. 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization // *Eur Heart J.* 2019. N 40(2). P 87–165.

18. Patsouras A., Farmaki P., Garmpi A., Damaskos C., Garmpis N., Mantas D., Diamantis E. Screening and Risk Assessment of Coronary Artery Disease in Patients With Type 2 Diabetes: An Updated Review // *In Vivo.* 2019. N 33(4). P. 1039-1049.

19. Sarwar N., Gao P., Seshasai S.R., Gobin R., Kaptoge S., Di Angelantonio E. et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies // *Lancet.* 2010. N 375. P. 2215–2222.

20. Sianos G., Morel M.A., Kappetein A.P., Morice M.C. et al. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease // *EuroIntervention.* 2005. N 1(2). P. 219-27.

21. Wang R., Serruys P.W., Gao C., Hara H., Takahashi K., Ono M., Kawashima H., O'leary N., et al. Ten-year all-cause death after percutaneous or surgical revascularization in diabetic patients with complex coronary artery disease // *Eur Heart J.* 2021. N 43(1). P. 56-67.

22. Wiviott S.D., Raz I., Bonaca M.P., Mosenzon O., Kato E.T., Cahn A., Silverman M.G. et al. DECLARE–TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes // *N Engl J Med.* 2019. N 380. P.347–357.

23. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs) // Fact sheet. 11.06.2021. URL: <https://www.who.int/en/news> (accessed 12.12.2022).

24. Xie Q., Huang J., Zhu K., Chen Q. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting in patients with coronary heart disease and type 2 diabetes mellitus: Cumulative meta-analysis // *Clin Cardiol.* 2021. N 44(7). P. 899-906.

#### Corresponding author:

**Madiyeva Maira Izmatoyna**, MD, cardiologist, NJSC «Semey Medical University», Semey, Republic of Kazakhstan

**Postal address:** 103 A. Kunanbayev st., Semey, Kazakhstan, 071400.

**E-mail:** madiyeva\_majra@mail.ru,

**Phone:** +77474384256.

Received: 21 March 2023 / Accepted: 12 April 2023 / Published online: 30 April 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.2.011

UDC 340.624.41:577.164.1

## HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY ANALYSIS OF PLASMA LEVELS OF VITAMINS GROUP «B» IN METABOLIC SYNDROME

**Alma Nurtazina**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9737-4003>

**Maxat Toishimanov**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6070-4574>

**Ivan Voitsekhovskiy**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6920-2776>

**Daulet Dautov**<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0838-6983>

<sup>1</sup> NJSC «Semey medical university», Semey, Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup> The Kazakhstan-Japan Innovation Center KazNARU, Almaty, Republic of Kazakhstan;

<sup>3</sup> Al Farabi Kazakh National University, Almaty, Republic of Kazakhstan;

<sup>4</sup> NJSC «Asfendiyarov Kazakh National Medical University», Almaty, Republic of Kazakhstan.

### Abstract

**Background:** Examining blood plasma for B vitamins can be pivotal in detecting metabolic syndrome (MetS), a group of risk factors that raise the likelihood of acquiring cardiovascular disease and type 2 diabetes. B vitamins, namely thiamine (B1), riboflavin (B2), pantothenic acid (B5), pyridoxine (B6), biotin (B7), folate (B9), and cobalamin (B12), are critical for multiple metabolic functions in the body, such as generating energy, synthesizing DNA, and maintaining nerve function. Inadequate levels or uneven ratios of these B vitamins can contribute to the onset and advancement of MetS.

**Objective:** To detect variations in the levels of B vitamins (B1, B2, B5, B6, B7, B9, and B12) in the blood plasma of patients with MetS by High-Performance Liquid Chromatography (HPLC).

**Materials and methods:** Fifteen patients who have been diagnosed with MetS and meet the relevant criteria were selected, and samples of their plasma were collected to determine the levels of vitamin B1, B2, B5, B6, B7, B9, and B12 by HPLC. Additionally, plasma samples were also collected and analyzed from fifteen apparently healthy individuals. The samples were evaluated for their concentration levels of vitamins B i group n patients with MetS and apparently healthy individuals.

**Results and discussion:** The study findings demonstrated a significant decrease of plasma levels of vitamins B1 and B9 in patients with MetS compared with healthy individuals, whereas plasma levels of vitamin B12 were twice as high as control group. To evaluate the modified method and customize the previously developed assay technique to the specific needs of blood testing, a relatively larger sample size is required to confirm these findings.

**Keywords:** metabolic syndrome, B vitamins, HPLC.

### Резюме

## ВЫСОКОЭФФЕКТИВНЫЙ ЖИДКОСТНЫЙ ХРОМАТОГРАФИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ В ОПРЕДЕЛЕНИИ УРОВНЯ ВИТАМИНОВ ГРУППЫ «В» В ПЛАЗМЕ КРОВИ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

**Алма Нуртазина**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9737-4003>

**Максат Тойшиманов**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6070-4574>

**Иван Войцеховский**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6920-2776>

**Даулет Даутов**<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0838-6983>

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

<sup>2</sup> Казахстанско-Японский инновационный центр, КазНАИУ, г. Алматы, Республика Казахстан;

<sup>3</sup> Казахский национальный университет им. Аль-Фараби, г. Алматы, Республика Казахстан;

<sup>4</sup> НАО «Казахский Национальный медицинский университет им. С.Ж. Асфендиярова», г. Алматы, Республика Казахстан.

**Актуальность:** Исследование плазмы крови на наличие витаминов группы В может иметь решающее значение для выявления метаболического синдрома (МС), группы факторов риска, повышающих вероятность развития сердечно-сосудистых заболеваний и диабета 2 типа. Витамины группы В, а именно тиамин (В1), рибофлавин (В2), пантотеновая кислота (В5), пиридоксин (В6), биотин (В7), фолиевая кислота (В9), и кобаламин (В12), имеют решающее значение для многих метаболических функций в организме, таких как выработка энергии, синтез ДНК и поддержание функции нервной системы. Неадекватные уровни или неравномерное соотношение этих витаминов группы В могут способствовать возникновению и прогрессированию МС.



**Цель:** выявить вариации уровней витаминов группы В (В1, В2, В5, В6, В7, В9 и В12) в плазме крови пациентов с метаболическим синдромом с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

**Материалы и методы.** Были отобраны пятнадцать пациентов с МС, соответствующих критериям включения в исследование и пятнадцать здоровых лиц для определения уровней витаминов группы «В»: В1, В2, В5, В6, В7, В9 и В12 с помощью ВЭЖХ. Были собраны и проанализированы образцы плазмы по уровню концентрации витаминов группы «В» у пациентов с МС и здоровых лиц.

**Результаты и обсуждение.** Результаты исследования показали, что у лиц с МС значительно снижен уровень в крови витаминов В1 и В9, тогда как концентрация В12 была значительно выше, чем в контрольной группе. Чтобы оценить модифицированный метод и адаптировать ранее разработанный метод анализа к конкретным потребностям анализа крови, для подтверждения этих результатов требуется относительно больший размер выборки.

**Ключевые слова:** метаболический синдром, витамины группы В, ВЭЖХ.

Түйіндеме

## МЕТАБОЛИЗМ СИНДРОМЫ ЖАҒДАЙЫНДАҒЫ «В» ТОБЫНДАҒЫ ВИТАМИНДЕР ДЕҢГЕЙІН АНЫҚТАУ ҮШІН ЖОҒАРЫ ТИІМДІЛІК СҰЙЫҚ ХРОМАТОГРАФИЯЛЫҚ ТАЛДАУ

Алма Нуртазина<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9737-4003>

Максат Тойшиманов<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6070-4574>

Иван Войцеховский<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6920-2776>

Даулет Даутов<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0838-6983>

<sup>1</sup> «Семей Медицина Университеті» КеАҚ, Семей қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup> ҚазҰАЗУ Қазақстан-Жапон инновациялық орталығы, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>3</sup> «Әл-Фараби атындағы Қазақ Ұлттық университет» КЕАҚ, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>4</sup> «С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті», Алматы қ., Қазақстан Республикасы.

**Өзектілігі:** Қан плазмасы құрамындағы В витаминдер деңгейін зерттеу метаболизм синдромын (МС), жүрек-тамыр аурулары мен 2 типті қант диабетінің даму ықтималдығын арттыратын қауіп факторларының тобын анықтауда маңызды болуы мүмкін. В тобының витаминдері, атап айтқанда тиамин (В1), рибофлавин (В2), пантотен қышқылы (В5), пиридоксин (В6), биотин (В7), фолий қышқылы (В9) және кобаламин (В12), энергия өндіру, ДНҚ синтезі және жүйке жүйесі қызметтерін ынталандыру сияқты ағзадағы көптеген метаболизм функциялары үшін өте маңызды. Осы В витаминдерінің жеткіліксіз деңгейі немесе біркелкі емес арақатынасы метаболизм синдромының пайда болуына және өршуіне ықпал етуі мүмкін.

**Мақсаты:** жоғары нәтижелі сұйық хроматография (ЖНСХ) әдісімен метаболизм синдромы бар науқастардың қан плазмасындағы В витаминдері (В1, В2, В5, В6, В7, В9 және В12) деңгейінің вариациясын анықтау.

**Материалдар мен тәсілдер.** Зерттеуге қосуға критерийлерге сай метаболизм синдромы диагнозы анықталған 15 жарамды пациент және дені сау 15 адам ЖНСХ әдісімен В тобындағы (В1, В2, В5, В6, В7, В9, В12) витаминдер деңгейлерін анықтау үшін тандалды. Метаболизм синдромы бар науқастар мен сау адамдардың В витаминдер концентрациясы деңгейлері бойынша қан плазмасы үлгілері алынып, зерттелді.

**Нәтижелер мен талдаулар.** Зерттеу нәтижелері метаболизм синдромы бар адамдарда В2, В12 және В6 витаминдерінің қандағы деңгейі айтарлықтай жоғарылағанын, ал В9 витамині концентрациясы бақылау тобына қарағанда айтарлықтай төмен екенін көрсетті. Модификацияланған әдісті бағалау және бұрын әзірленген талдау әдісін қан сынауының нақты қажеттіліктеріне бейімдеу үшін осы нәтижелерді растау үшін салыстырмалы түрде зерттелуші адамдар саны үлкенірек зерттеулер қажет.

**Түйінді сөздер:** метаболизм синдромы, В витаминдері, ЖНСХ.

### Bibliographic citation:

Nurtazina A., Toishimanov M., Voitsekhevskiy I., Dautov D. High Performance Liquid Chromatography Analysis of Plasma Levels of Vitamins Group «В» in Metabolic Syndrome // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 2, pp. 79-83. doi 10.34689/SH.2023.25.2.011

Нуртазина А., Тойшиманов М., Войцеховский И., Даутов Д. Высокоэффективный жидкостный хроматографический анализ в определении уровня витаминов группы «В» в плазме крови при метаболическом синдроме // Наука и Здравоохранение. 2023. 2(Т.25). С. 79-83. doi 10.34689/SH.2023.25.2.011

Нуртазина А., Тойшиманов М., Войцеховский И., Даутов Д. Метаболизм синдромы жағдайындағы «В» тобындағы витаминдер деңгейін анықтау үшін жоғары тиімділік сұйық хроматографиялық талдау // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2023. 2 (Т.25). Б. 79-83. doi 10.34689/SH.2023.25.2.011

**Background:**

Metabolic syndrome (MetS) encompasses a range of pathological conditions, such as central and abdominal obesity, insulin resistance, arterial hypertension, and dyslipidemia. MetS is commonly observed in individuals with morbid obesity and is linked to a 5-fold risk of type 2 diabetes and a 2-fold risk of cardiovascular complications [1]. The presence of MetS in the general population is associated with early carotid atherosclerosis, indicating that it plays a significant role in the initiation of the atherosclerotic process [2]. The rapid rise in the prevalence of MetS has made it a global health issue. Although the precise mechanisms leading to the development of MetS are not yet entirely understood, visceral adiposity and an increase in very-low-density lipoprotein and fatty acid synthesis are believed to be key contributing factors. While pharmaceutical therapies are available to address the individual components of MetS, the relationship between MetS and the supplementation of B vitamins, specifically folic acid and vitamin B12, has received worldwide attention, with numerous trials examining the potential benefits of vitamin supplementation for MetS. According to research, vitamin B12 and folate supplementation, alongside a variety of innovative therapies, have a significant positive impact on MetS [3].

The folate cofactor (vitamin B9) mediates one-carbon (1C) metabolism, which supports various physiological processes [4]. One-carbon (1C) metabolism is a complex system of metabolic pathways that includes the methionine and folate cycles, both of which are critical to cellular function. These pathways provide 1C units (methyl groups) that are essential for synthesizing DNA, amino acids, polyamines, creatine, and phospholipids, among other things [5]. The interlinking metabolic pathways involved in one-carbon (1C) metabolism, including the methionine and folate cycles [6]. Disruption of these cycles due to a deficit in vitamin B12 and/or folate can have downstream effects on cellular processes that require 1C units [7].

Riboflavin (vitamin B2)-dependent enzymes, methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR), and methionine synthase reductase (MTRR) participate in homocysteine metabolism [8].

Low levels of vitamin B12 and folic acid can result in mild hyperhomocysteinemia, which is a proven cardiovascular risk marker. Decreased levels of vitamin B2, vitamin B12, and folic acid have been observed in both obesity and metabolic syndrome groups, and hypertensive patients have been found to have significantly lower folate plasma concentrations compared to control subjects [9]. Blood plasma analysis for B vitamins can aid in the diagnosis of metabolic syndrome, a cluster of risk factors that increase the likelihood of developing cardiovascular disease and type 2 diabetes. B vitamins, including vitamin B6, vitamin B9, and vitamin B12, are crucial for various metabolic processes in the body, such as energy production, DNA synthesis, and nerve function, and deficiencies or imbalances in these B vitamins can contribute to the development and progression of MetS.

**2. Materials and methods****2.1 Ethics statement**

Before participating in this study, all individuals were asked to provide written informed consent, and the study

protocol received approval from the Local Ethical Committee of Semey Medical University.

**2.2 Study subjects**

A total of 30 individuals residing in Almaty city and surrounding areas were randomly recruited for a comprehensive analysis of B vitamins (B1, B2, B5, B6, B7, B9, B12) levels in their blood plasma. Out of the 30 participants, 15 female subjects diagnosed with MetS were randomly selected from one of outpatient clinics in Almaty city. These participants were confirmed to have MetS based on the presence of at least three of the following criteria: resting blood pressure  $\geq 130/85$  mmHg, fasting serum triglycerides  $\geq 1.7$  mmol/L, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C)  $< 1.30$  mmol/L in females and  $1.03$  mmol/L in males, fasting plasma glucose  $\geq 5.6$  mmol/L, and waist circumference  $\geq 94$  cm in males and  $\geq 80$  cm in females. In contrast, the control group was composed of nine women and six men who were deemed to be healthy and of normal weight. Prior to the study, all participants were informed of the procedures and provided their written consent to participate. The study was approved by the Local Ethical Committee of Semey Medical University.

**2.3 Blood samples**

Blood samples were taken from study participants in the morning between 7 am and 10 am, following a standardized fasting period. The samples were collected using EDTA K3 vacutainer tubes, and plasma was separated from the whole blood. To ensure the integrity of the samples, the plasma was stored at  $-70^{\circ}\text{C}$  within four hours of collection and kept frozen for a period of two weeks to two months until the analysis of plasma B vitamins was conducted.

**2.4 Sample Preparation**

Upon thawing, plasma samples were subjected to preparation using HPLC grade acetonitrile in a 1:1 (v/v) ratio, with 300  $\mu\text{l}$  of the solvent added to 300  $\mu\text{l}$  of the plasma sample. The mixture was then thoroughly shaken and subsequently centrifuged at  $14000\times g$  for 10 minutes, with the temperature maintained at  $4^{\circ}\text{C}$ . Following centrifugation, 300  $\mu\text{l}$  of the supernatant was carefully collected and transferred to vials for subsequent HPLC analysis.

**2.5. Chromatographic system**

In this study, a Shimadzu LC-20AD Prominence HPLC Pump dual piston, column oven CTO-30A, and SPD-20A dual-wavelength mode UV-VIS Detector were utilized as the HPLC system. The separation of Vitamin B complex was achieved through the use of two mobile phases. The first mobile phase, mobile phase A, was composed of 100% HPLC grade acetonitrile while mobile phase B was a mixture of 99.9% HPLC grade water, 0.1% phosphoric acid, and 25 mmol sodium dihydrogen phosphate. Prior to use, all buffers underwent filtration through a  $0.2\text{-}\mu\text{m}$  filter and were degassed.

The HPLC system used for the chromatographic separation was a Shimadzu Prominence LC-20 system (Shimadzu, Japan) that was equipped with a UV detector (SPD-20A) and a fluorescent detector (RF-10AXL). Additionally, the HPLC system was fitted with a binary pump (LC-20AD), an autosampler (SIL-20AC), a degasser (DGU-20A5), and a column oven (CTO-20A) that were controlled by LC Solution. To separate samples, a Supelco Ascentis C18 HPLC column (250 mm  $\times$  4.6 mm, 5  $\mu\text{m}$ ) was used.

The UV detection was carried out at 210nm, and the flow rate of the mobile phase was set at 0.5 ml/min with gradient elution: 0 min – 100% B; 0-10 min – 70% B, 10-25 min – 100% B. The total HPLC run time for the separation of the Vitamin B complex in a single sample or standard was 25 min.

The method utilized to determine the levels of Vitamin B in body fluids and plants was previously developed at the Food and Environmental Safety Laboratory of the Kazakhstan-Japan Innovation Center KazNARU.

### 2.6 Calculations and statistics

Statistical analysis was conducted to determine whether there were significant differences between two sets of

vitamins B data, using the Mann-Whitney test for independent samples. All calculations were carried out using IBM SPSS version 23.0 and JMP version 7.0 for Windows (JMP Statistical Discovery LLC, www.jmp.com).

### 3. Results and discussion

In this study, a quantitative analysis of seven B vitamins, namely vitamin B1, B2, B5, B6, B7, B9 and vitamin B12, was performed on 21-30 samples of blood plasma.

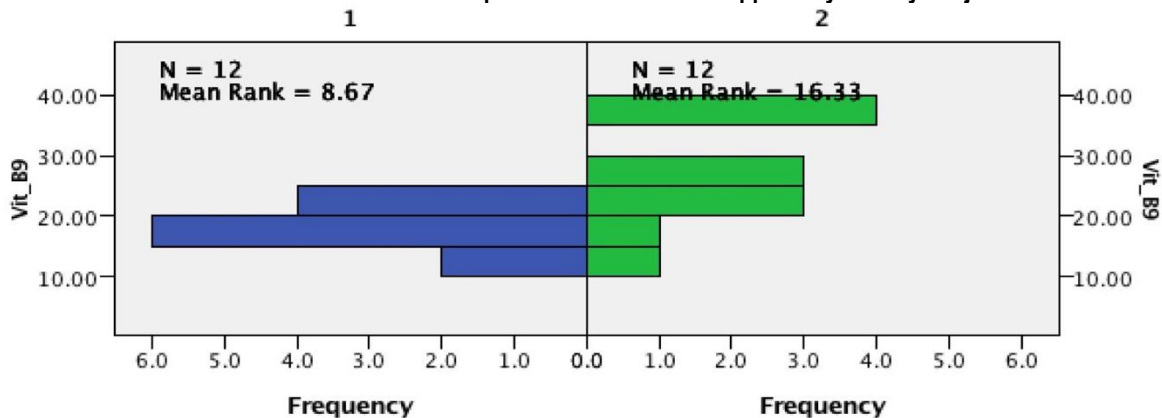
The findings demonstrate a notable contrast in plasma levels of vitamins B between the two cohorts. (Table 1).

Table 1.

Comparison of plasma levels of vitamins group B between patients with MetS and apparently healthy subjects\*.

	B1	B2	B5	B6	B7	B9	B12
Total Number	25	21	22	26	26	24	25
Mann-Whitney U	43.000	28.000	44.000	73.500	118.000	118.000	4.000
Test Statistic	43.000	28.000	44.000	73.500	118.000	118.000	4.000
Standard Error	8.165	14.067	15.229	19.497	19.500	17.231	8.485
Exact Sig. (2-sided test)	.028	.069	.300	.579	.091	.007	.005

Picture 1. Vitamin B9 levels in patients with MetS and apparently healthy subjects\*



patients with MetS; 2 – apparently healthy subjects

\*Mann-Whitney test,  $p=0.007$

1-

The present study unveiled a significant difference in the values of B1, B9 and B12 between the MetS and control groups.

Vitamin B1 (thiamine) plays a critical role in carbohydrate metabolism through TPP (thiamine pyrophosphate) as an indispensable cofactor for pyruvate dehydrogenase. Without TPP, the entry into the Krebs cycle is blocked, leading to lactate accumulation. TPP is also an essential cofactor of the enzymes  $\alpha$ -ketoglutarate dehydrogenase for conversion to succinyl CoA in the Krebs cycle and Transketolase in the pentose phosphate pathway for energy production [10]. Previous studies established that thiamine levels were lower in metabolic syndrome subjects than in controls [11][12][13].

Folate from diet or supplements can donate a carbon group to homocysteine, which can be either methylated into methionine or degraded into cysteine, with vitamins B6 and B12 serving as essential coenzymes [14].

Although homocysteine (Hcy) levels were not analyzed in this study, high plasma homocysteine levels are known to be independently associated with MetS. Elevated total homocysteine levels and low folate levels, but not vitamin B12 levels, are significantly associated with hypertension [15]. Vitamin B12 deficiency is prevalent in type 2 diabetes

patients and is associated with adverse lipid parameters [16]. In the obesity and MetS groups, significantly decreased levels of vitamin E, vitamin B2, vitamin B12, and folic acid, and increased levels of vitamin B1 were observed [17]. Folate serum concentration was negatively correlated with plasma homocysteine [18]. Hcy is an intermediate compound in methionine metabolism, and the remethylation of Hcy is promoted by vitamin B12 and folate in one-carbon metabolism.

Vitamin B9 plays a crucial role in the conversion of homocysteine (Hcy) to cystathionine. In cases where there is a deficiency of folate, vitamin B12, or vitamin B6, hyperhomocysteinemia may develop. This condition is characterized by elevated levels of Hcy, which in turn leads to an increase in the concentration of S-adenosylhomocysteine (SAH). High levels of SAH can inhibit methylation reactions that rely on S-adenosylmethionine (SAM) [19]. Low serum vitamin B12 levels are independently associated with abnormal lipid profiles in healthy individuals. [20]. However, earlier studies have shown an age-dependent increase in vitamin B12 in the blood. The slight upward trend in serum levels of the vitamins B12, along with the findings of a study on vitamin intake among the elderly, confirms that most older adults supplement their diet with vitamins [21].

The method for determining fluctuations in the level of B vitamins in the blood plasma of patients with MetS by HPLC had previously been developed for other biological objects, and it was necessary to modify it to suit the specific requirements of blood analysis. The sample size used in this study was 30, which is considered insufficient. Further studies with a relatively larger sample sizes are required to confirm our findings.

#### Acknowledgement

**Declaration of conflicting interests:** *The authors declare that there is no conflict of interest in the present study.*

**Funding:** *This research is funded by the Science Committee of the Ministry of Education and Science of the Republic of Kazakhstan (Grant No. AP14871855).*

**Author contribution statement:** *All authors have contributed equally.*

#### Literature:

1. Grundy S.M. Metabolic syndrome: a multiplex cardiovascular risk factor // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007 Feb 1. 92(2):399-404.

2. Jung J.M., Do Y.K., Han C., Park M.H. Metabolic syndrome and early carotid atherosclerosis in the elderly // *Journal of atherosclerosis and thrombosis*. 2014 May 27. 21(5):435-44.

3. Ashok T., Puttam H., Tarnate V.C., Jhaveri S., Avanthika C., Trevino A.G., Sandeep S.L., Ahmed N.T. Role of vitamin B12 and folate in metabolic syndrome // *Cureus*. 2021, Oct 6. 13(10).

4. Ducker G.S., Rabinowitz J.D. One-carbon metabolism in health and disease // *Cell metabolism*. 2017 Jan 10;25(1):27-42.

5. Clare C.E., Brassington A.H., Kwong W.Y., Sinclair K.D. One-carbon metabolism: linking nutritional biochemistry to epigenetic programming of long-term development // *Annual review of animal biosciences*. 2019 Feb 15;7:263-87.

6. Kalhan S.C., Marczewski S.E. Methionine, homocysteine, one carbon metabolism and fetal growth // *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2012 Jun. 13:109-19.

7. Finer S., Saravanan P., Hitman G., Yajnik C. The role of the one-carbon cycle in the developmental origins of Type 2 diabetes and obesity // *Diabetic medicine*. 2014 Mar. 31(3):263-72.

8. García-Minguillán C.J., Fernandez-Ballart J.D. et al. Riboflavin status modifies the effects of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) and methionine synthase reductase (MTRR) polymorphisms on homocysteine // *Genes & nutrition*. 2014 Nov;9:1-1.

9. Cigerli O., Parildar H., Unal A.D., Tarcin O., Kut A., Eroglu H., Guvener N. Vitamin deficiency and insulin resistance in nondiabetic obese patients // *Acta Endocrinologica (Bucharest)*. 2016 Jul. 12(3):319.

10. Mallat J., Lemyze M., Thevenin D. Do not forget to give thiamine to your septic shock patient // *Journal of thoracic disease*. 2016 Jun. 8(6):1062.

11. Odum E.P., Wakwe V.C. Plasma concentrations of water soluble vitamins in metabolic syndrome subjects // *Nigerian Journal of Clinical Practice*. 2012.15(4):442-7.

12. Fan Y., Qin Y., Chen M., Li X., Wang R., Huang Z., Xu Q., Yu M., Zhang Y., Han X., Du G. Prenatal low-dose DEHP exposure induces metabolic adaptation and obesity: Role of hepatic thiamine metabolism // *Journal of hazardous materials*. 2020 Mar 5;385:121534.

13. Pavlovic Z., Bakovic M. Regulation of phosphatidylethanolamine homeostasis—the critical role of CTP: phosphoethanolamine cytidyltransferase (Pcyt2) // *International journal of molecular sciences*. 2013 Jan 25. 14(2):2529-50.

14. Spratlen M.J., Grau-Perez M., Umans J.G. et al. Arsenic, one carbon metabolism and diabetes-related outcomes in the Strong Heart Family Study // *Environment international*. 2018 Dec 1;121:728-40.

15. Scazzone C., Bono A., Tornese F., Arsenia R., Schillaci R., Butera D., Cottone S. Correlation between low folate levels and hyperhomocysteinemia, but not with vitamin B12 in hypertensive patients // *Annals of Clinical & Laboratory Science*. 2014 Jun 20;44(3):286-90.

16. Adaikalakoteswari A., Jayashri R., Sukumar N., Venkataraman H., Pradeepa R., et al. Vitamin B12 deficiency is associated with adverse lipid profile in Europeans and Indians with type 2 diabetes // *Cardiovascular diabetology*. 2014 Dec;13(1):1-7.

17. Kardaş F., Yücel A.D., Kendirci M., Kurtoğlu S., Hatipoğlu N., Akın L., Gül Ü., Gökay S., Üstkoyuncu P.S. Evaluation of micronutrient levels in children and adolescents with obesity and their correlation with the components of metabolic syndrome // *The Turkish Journal of Pediatrics*. 2021;63(1):48-58.

18. Li Z., Gueant-Rodriguez R.M., Quilliot D., Sirveaux M.A., Meyre D., Gueant J.L., Brunaud L. Folate and vitamin B12 status is associated with insulin resistance and metabolic syndrome in morbid obesity // *Clinical Nutrition*. 2018 Oct 1;37(5):1700-6.

19. Hama Y., Hamano T., Shirafuji N., Hayashi K., et al. Influences of folate supplementation on homocysteine and cognition in patients with folate deficiency and cognitive impairment // *Nutrients*. 2020 Oct 14;12(10):3138.

20. Al-Musharaf S., Aljuraiban G.S., Danish Hussain S., Alnaami A.M., Saravanan P., Al-Daghri N. Low serum vitamin B12 levels are associated with adverse lipid profiles in apparently healthy young Saudi women // *Nutrients*. 2020 Aug 10.12(8):2395.

21. Tomasiuk R., Zubrzycki I.Z., Wiacek M. Age-dependent changes in fat-and water-soluble vitamins — National Health and Nutrition Examination Surveys study // *Frontiers in Medicine*. 2022. 9. 54

#### Контактная информация:

**Войцеховский Иван Владимирович** – докторант PhD, Казахский национальный университет им. Аль-Фараби, Факультет Биологии и Биотехнологии, г. Алматы, Республика Казахстан.

**Почтовый индекс:** 050032, г. Алматы, Медеуский район, мкрн. Алатау,31

**Email:** ivan.voitsekhovskiy@gmail.com

**Телефон:** 8 700 262 69 53

Received: 07 January 2023 / Accepted: 26 April 2023 / Published online: 30 April 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.2.012

UDK 350.624.41

## CHANGES OF PLASMA FREE AMINO ACIDS IN METABOLIC SYNDROME

**Alma Nurtazina**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9737-4003>

**Ivan Voitsekhovskiy**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6920-2776>

**Maxat Toishimanov**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6070-4574>

**Daulet Dautov**<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0838-6983>

<sup>1</sup> NJSC «Semey medical university», Semey, Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup> Al Farabi Kazakh National University, Almaty, Republic of Kazakhstan;

<sup>3</sup> The Kazakhstan-Japan Innovation Center KazNARU, Almaty, Republic of Kazakhstan;

<sup>4</sup> NJSC «Asfendiyarov Kazakh National Medical University», Almaty, Republic of Kazakhstan.

### Abstract

**Background:** Studies have been going on for a while now to investigate the link between plasma free amino acids (PFAA) and metabolic syndrome, and the results so far have been quite promising. However, these analyses aren't commonly used for early clinical diagnosis of metabolic syndrome, partly because mass spectrometry can be pretty expensive. That's why we decided to look into and characterize the PFAA profile of blood plasma in metabolic syndrome patients using a more affordable alternative to MS/MS or GC-MS methods: high performance liquid chromatography (HPLC).

**Objective:** How can we describe the changes in the levels of free amino acids found in the bloodstream of individuals diagnosed with metabolic syndrome using high-performance liquid chromatography (HPLC)?

**Materials and methods:** We sampled thirty patients who met the diagnostic criteria for metabolic syndrome from their plasma for PFAA determination using HPLC. Additionally, we took plasma samples from fifteen confirmed healthy individuals and analyzed them using HPLC. We measured the concentrations in the samples and analyzed the relationship between the profiles of free amino acids in the plasma.

**Results and discussion:** The results show a significant difference in plasma concentrations of alanine, cysteine, tyrosine, valine, cystine and isoleucine between the two groups. The HPLC method, when utilized under specific conditions, can be employed for the quantitative measurement of amino acids in the blood.

**Keywords:** *metabolic syndrome, amino acids, BCAAs, AAAs, HPLC.*

### Резюме

## ИЗМЕНЕНИЕ УРОВНЯ СВОБОДНЫХ АМИНОКИСЛОТ ПЛАЗМЫ КРОВИ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

**Алма Нуртазина**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9737-4003>

**Иван Войцеховский**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6920-2776>

**Максат Тойшиманов**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6070-4574>

**Даулет Даутов**<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0838-6983>

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

<sup>2</sup> Казахский национальный университет им. Аль-Фараби, г. Алматы, Республика Казахстан;

<sup>3</sup> Казахстанско-Японский инновационный центр КазНАИУ, г. Алматы, Республика Казахстан;

<sup>4</sup> НАО «Казахский Национальный медицинский университет им. С.Ж. Асфендиярова», г. Алматы, Республика Казахстан.

**Актуальность:** исследования связи свободных аминокислот плазмы (PFAA) с метаболическим синдромом продолжают уже давно и дали хорошие текущие результаты. Однако эти анализы не используются для ранней клинической диагностики метаболического синдрома, в том числе из-за относительно высокой стоимости масс-спектрологии. Поэтому мы стремились изучить и охарактеризовать профиль PFAA плазмы крови у пациентов с метаболическим синдромом с использованием метода высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) как более дешевой альтернативы методам MS/MS (тандемной масс спектрометрии) или ГХ-МС (газовой хроматографии масс спектрометрии).

**Цель:** определить колебания уровня свободных аминокислот в плазме крови больных метаболическим синдромом методом ВЭЖХ.

**Материалы и методы.** У тридцати пациентов, соответствовавших критериям метаболического синдрома, были взяты образцы плазмы для определения PFAA с помощью ВЭЖХ. Также образцы плазмы проанализированы с помощью ВЭЖХ у пятнадцати здоровых. Был применен простой рандомный отбор участников исследования. Измеряли концентрации в образцах, а также взаимосвязь между профилями свободных аминокислот в плазме.

**Результаты и обсуждение.** Результаты выявили статистически значимую разницу в концентрациях аланина, цистеина, тирозина, валина, цистина и изолейцина в плазме между двумя группами.

Отклонения от средних значений концентраций аминокислот могут быть индикаторами метаболических процессов, связанных с развитием МС. Метод ВЭЖХ при определенных условиях может применяться для количественного определения аминокислот в крови.

**Ключевые слова:** метаболический синдром, аминокислоты, ВСАА, ААА, ВЭЖХ.

Түйіндеме

## МЕТАБОЛИЗМДІК СИНДРОМ ЖАҒДАЙЫНДАҒЫ ҚАН ПЛАЗМАСЫ БОС АМИН ҚЫШҚЫЛДАРЫ ДЕҢГЕЙЛЕРІНІҢ ӨЗГЕРІСТЕРІ

**Алма Нуртазина**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9737-4003>

**Иван Войцеховский**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6920-2776>

**Максат Тойшиманов**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6070-4574>

**Даулет Даутов**<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0838-6983>

<sup>1</sup> «Семей Медицина Университеті» КеАҚ, Семей қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup> «Әл-Фараби атындағы Қазақ Ұлттық университет» КЕАҚ, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>3</sup> ҚазҰАЗУ Қазақстан-Жапон инновациялық орталығы, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>4</sup> «С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті», Алматы қ., Қазақстан Республикасы.

**Өзектілігі:** қан плазмасы бос аминқышқылдарының (PFAA) метаболизм синдромымен байланысын зерттеу ұзақ уақыт бойы жақсы нәтижелермен жалғасуда. Алайда, бұл талдаулар метаболизм синдромының ерте клиникалық диагностикасы үшін пайдаланылмайды, сонымен қатар масс-спектроскопияның салыстырмалы түрде жоғары құнына байланысты. Сондықтан, біз МС/МС немесе ГХ-МС арзан балама ретінде жоғары нәтижелі сұйық хроматографияны (HPLC) пайдалана отырып, метаболизм синдромы бар науқастарда плазмалық PFAA профилін зерттеуге және сипаттауға тырыстық.

**Мақсаты:** метаболизм синдромы бар науқастардың қан плазмасындағы бос аминқышқылдары деңгейінің ауытқуын HPLC әдісімен анықтау.

**Материалдар мен тәсілдер.** Метаболизм синдромының диагностикалық критерийлеріне сәйкес келетін расталған 30 пациентте ВЭЖХ әдісімен PFAA анықтау үшін плазма үлгілері алынды. Сонымен қатар, он бес сау адамнан плазма үлгілері алынды және ВЭЖХ арқылы талданды. Үлгілердегі концентрациясы, сондай-ақ плазмадағы бос аминқышқылдарының профилдері арасындағы байланыс өлшенді.

**Нәтижелер мен талқылау.** Нәтижелер екі топ арасындағы аланин, цистеин, тирозин, валин, цистин и және изолейциннің плазмадағы концентрацияларында айтарлықтай айырмашылықты көрсетеді.

Амин қышқылы концентрациясының орташа мәндерінен ауытқулар МС дамуымен байланысты метаболизм процестерінің көрсеткіштері болуы мүмкін. ВЭЖХ әдісі белгілі бір жағдайларда қандағы амин қышқылдарын сандық анықтау үшін қолданылуы мүмкін.

**Түйінді сөздер:** метаболизм синдромы, аминқышқылдары, ВСАА, ААА, ВЭЖХ.

### Bibliographic citation:

Nurtazina A., Voitsekhovskiy I., Toishimanov M., Dautov D. Changes of plasma free amino acids in metabolic syndrome // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 2, pp. 84-89. doi 10.34689/SH.2023.25.2.012

Нуртазина А., Войцеховский И., Тойшиманов М., Даутов Д. Изменение уровня свободных аминокислот плазмы крови при метаболическом синдроме // *Наука и Здравоохранение*. 2023. 2(Т.25). С. 84-89. doi 10.34689/SH.2023.25.2.012

Нуртазина А., Войцеховский И., Тойшиманов М., Даутов Д. Метаболизмдік синдром жағдайындағы қан плазмасы бос амин қышқылдары деңгейлерінің өзгерістері // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2023. 2 (Т.25). Б. 84-89. doi 10.34689/SH.2023.25.2.012

### Background

With advances in combatting communicable diseases, noncommunicable diseases (NCDs) have emerged as the leading cause of morbidity and mortality worldwide. The World Health Organization (WHO) defines metabolic syndrome (MetS) as a pathological condition characterized by abdominal obesity, insulin resistance, hypertension, and hyperlipidemia. [1]. According to the 2015 Global Obesity Survey, obesity rates have doubled in 73 countries since 1980 and increased in most other countries, with 604 million adults and 108 million children in 195 countries affected by

obesity. [2]. MetS clusters risk factors that precede the onset of type 2 diabetes (T2D) and cardiovascular disease (CVD), metabolic associated fatty liver disease (MAFLD) [3,4].

While MetS symptoms such as obesity, hypertension, and T2D can vary among ethnic groups and between urban and rural populations, current scales and criteria used to diagnose MetS are based on traditional lipid profile indicators such as triglycerides (TG) and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C). However, these lipid biomarkers are not sufficiently accurate for measuring dyslipidemia. [4].

Individual amino acids' quantitative representation in the blood can reveal significant shifts in crucial metabolic processes. Branched-chain amino acids (BCAAs) such as leucine, isoleucine, and valine are essential amino acids, and elevated BCAA levels predict the development of insulin resistance. [5]. These data suggest that high BCAA concentrations could negatively impact circulating blood cells, contributing to the pro-inflammatory and oxidative status observed in many pathophysiological conditions. [6]. Elevated serum BCAAs and tyrosine, phenylalanine and tryptophan - the three aromatic amino acids (AAAs) - are not only associated with insulin resistance (IR), but also closely related with lipid metabolism. Recent animal research corroborates this notion, revealing that oral BCAA administration increased lipogenic gene expression and triacylglycerol synthesis in the liver. [7].

## 2. Materials and methods

### 2.1 Ethics statement

The study protocol was approved by the Local Ethical Commission of Semey Medical University. Written informed consent were obtained from all study participants.

### 2.2 Study subjects

Forty-five participants were randomly recruited from Almaty city and its surroundings. Thirty subjects with MetS (24 women and 6 men) were randomly selected at one of outpatient clinics in Almaty city [8].

Participants in the control group (nine women and six men) were those who did not met the criteria of MetS.

### 2.3 Blood samples

Venous blood samples for biochemical analyzes were taken in standardized fasting conditions in the mornings of 9 between 7 am and 10 am. Blood was collected in EDTA K3 vacutainer tubes, plasma was separated out from whole blood and stored at -70°C within 4 hours of collection until analyzed. The tubes were kept there until (within 2 weeks to 2 months) the desired analysis for plasma amino acids.

### 2.4 Sample Preparation

Plasma samples (300 µl) thawed were prepared by adding volume 200 µl acetonitrile and volume 100 µl mix solution phenyl isothiocyanate (PITC:propanol, 1:9, vol/vol). Plasma proteins were precipitated by the addition of PITC. After protein precipitation, the samples were shaken and centrifuged at 14000×g for 10 min at a temperature of 4 °C. After the samples were centrifuged, 300 µl of the supernatant was taken into vials for HPLC analysis.

### 2.5. Chromatographic system

The HPLC system consisted of a Shimadzu LC-20AD Prominence HPLC Pump dual piston Column oven CTO-30A

and SPD-20A / 20AV Offering dual-wavelength mode UV-VIS Detector. The HPLC separation of the derivatized amino acids required two mobile phases. Mobile phase A consists of 99% HPLC grade acetonitrile and 1% acetic acid, mobile phase B consists of 99,9% HPLC grade water, 0,1% acetic acid and 0,1 mol sodium acetate. All buffers were filtered through a 0.2-µm filter and degassed.

The chromatographic separation was performed using a Shimadzu Prominence LC-20 system (Shimadzu, Japan) equipped with a UV detector (SPD-20A) and a fluorescent detector (RF-10AXL). The HPLC system was equipped with a binary pump (LC-20AD), an autosampler (SIL-20AC), a degasser (DGU-20A5) and a column oven (CTO-20A) controlled by LCSolution.

Samples were separated on a Thermo Hypersil GOLD C18 HPLC column (150 mm × 4 mm, 5 µm).

The UV detection was performed at 254nm. The flow rate of the mobile phase was 0,8 ml/min. The total HPLC run time for the separation of the derivatized amino acids in a single sample or standard is 43 min.

The method of amino acid measurement in body fluids and plants was previously developed at the Food and environmental safety laboratory of the Kazakhstan-Japan Innovation Center KazNARU.

### 2.6 Calculations and statistics

The two groups being compared in the analysis had an equal number of observations and exhibited a significant difference overall. To determine whether the means of the two sets of amino acid data were statistically distinct, the Mann-Whitney test for two independent samples was employed. The agglomerative hierarchical clustering technique of Hierarchical Clustering Ward Method was utilized to identify the best pair of clusters to merge at each step, based on an optimal value of an objective function. The calculations were conducted using IBM SPSS version 23.0 and JMP Statistical Discovery LLC.'s Windows version 70 software (www.jmp.com).

## 3. Results and discussion

Figure 1 depicts the successful separation of 18 amino acids (aspartic acid, glutamic acid, serine, asparagine, histidine, arginine, threonine, alanine, proline, cysteine, tyrosine, valine, methionine, cystine, isoleucine, leucine, phenylalanine, and lysine) using a chromatographic method on a plasma sample. The chromatographic separation was found to be of good quality. The results show significant difference between the two groups in plasma concentrations of alanine, cysteine, tyrosine, valine, cystine and isoleucine. (Table 1).

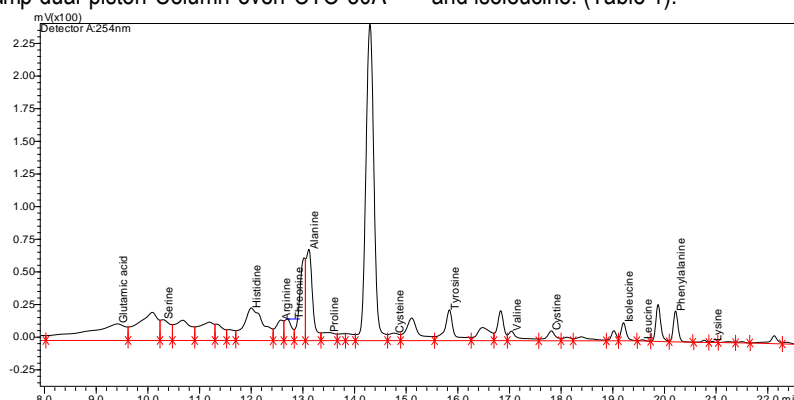


Figure 1. Chromatographic separation of a plasma sample.

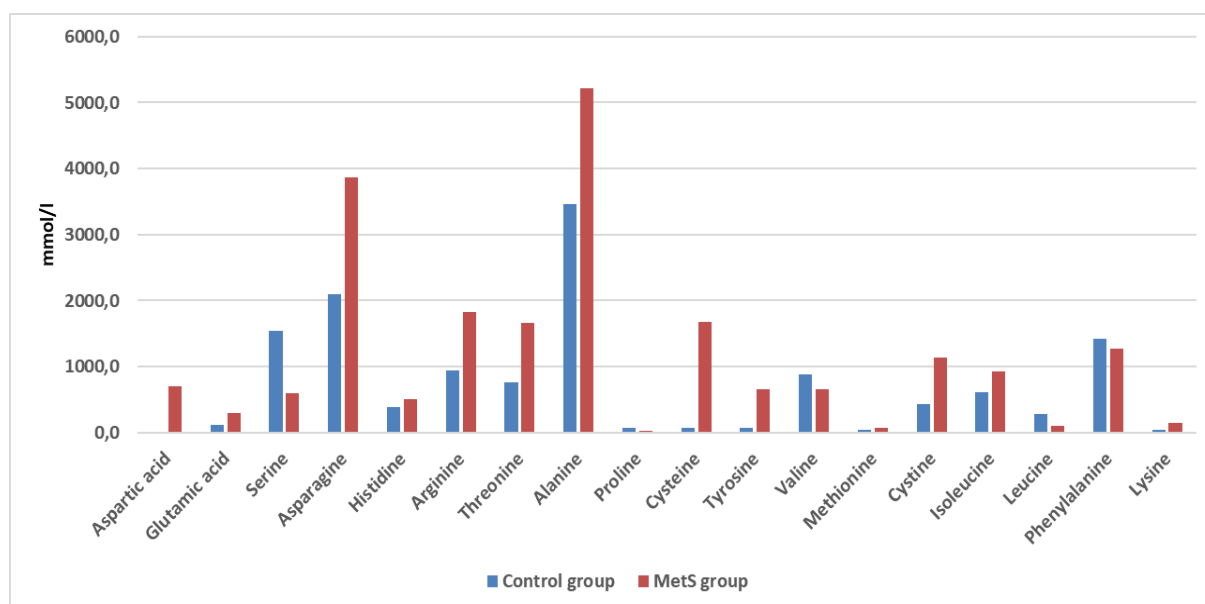


Figure 2. Plasma concentrations of identified amino acids.

Table 1.

Differences of amino acids plasma concentrations between patients with MetS and apparently healthy subjects.

	Asp	His	Arg	Thr	Ala	Pro	Cys	Tyr	Val	Cyst	Ile	Ileu	Phe	Lys
Total N	28	38	44	44	47	28	44	46	47	47	47	47	47	47
Mann-Whitney U	55.00	170.00	225.00	200.00	148.00	60.00	48.000	70.00	403.00	78.00	135.000	256.00	294.00	158.00
Test Statistic	55.00	170.00	225.00	200.00	148.00	60.00	48.000	70.00	403.00	78.00	135.500	256.00	294.000	158.00
Standard Error	18.84	30.16	38.87	38.87	43.81	21.76	40.389	41.88	43.81	43.81	43.818	43.81	43.81	43.81
Exact Sig. (2-sided test)	.348	.334	.54	.96	.036	.085	.000	.0001	.0001	.0001	.017	.071	.21	.061

New research indicates that alterations in plasma amino acid levels, specifically branched chain amino acids and aromatic amino acids, are linked to insulin resistance, visceral obesity, and the likelihood of developing cardiovascular disease and diabetes in the future. The Plasma Free Amino Acid (PFAA) index, which is linked to visceral fat obesity, has shown a relatively strong correlation with various variables [9]. Several studies have also demonstrated that the plasma concentrations of certain amino acids, including isoleucine, glutamic acid, aspartic acid, alanine, histidine, methionine, and asparagine, were significantly higher in individuals with MetS [10].

Furthermore, an increase in the levels of Branched-Chain Amino Acids (BCAAs) and specific Aromatic Amino Acids (AAAs), such as alanine, in the plasma, is associated with insulin resistance (IR) in Type 2 Diabetes (T2D) [11].

Elevated levels of alanine were found in patients with MAFLD, and elevated plasma concentrations of asparagine and alanine were found in patients diagnosed with MAFLD and T2D. Obese patients were found to have elevated levels of alanine [12], and diabetic patients have lower plasma concentrations of serine than non-diabetic individuals, as supported by other studies [13].

People characterized as late chronotype have elevated type 2 diabetes and cardiovascular disease risk compared to early chronotype. Plasma tricarboxylic acid cycle (TCA) intermediates - some AA (proline, isoleucine) were lower in

early chronotype, other AA (threonine, histidine, arginine) were higher compared with late chronotype [14].

Significant disturbances in amino acid metabolism, the tricarboxylic acid cycle, and glycerol and phospholipid metabolism may affect overall glucose homeostasis in T2D x [15]. Valine, leucine and isoleucine degradation, and tryptophan metabolism) were associated with the presence of metabolic syndrome [16].

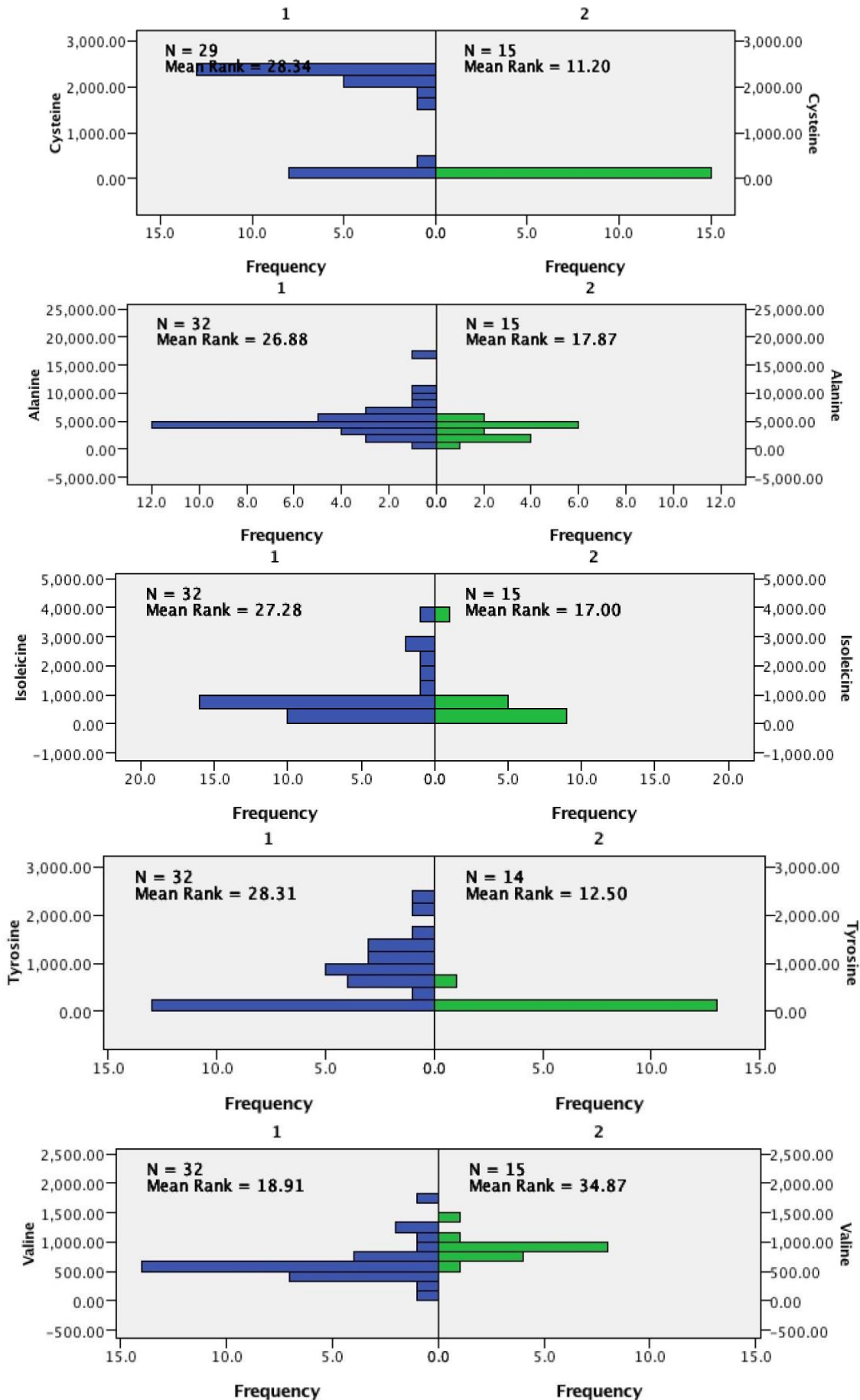
BCAAs are found to be closely associated with Insulin resistance. Reduction in leucine/isoleucine along with glycerol during oral glucose tolerance test represents the strongest predictor of insulin sensitivity and the decrease of plasma BCAA levels is blunted in insulin-resistant subjects during the oral glucose tolerance test [17].

In summary, elevated plasma concentrations amino acids are associated with general changes in the metabolic background and many processes that regulate amino acid metabolism. Deviations from the mean values of amino acid concentrations can be indicators of metabolic processes associated with the development of MetS. BCAAs and AAAs of the 19 amino acids showed greatest association with obesity and lipid variables.

Further large-scale studies are needed to clarify the rationale of our suggestion as well as addressing cost-effective analysis of HPLC in the measurement of plasma free amino acids.



Fig. 3 Difference in values of amino acids between patients with MetS (1) and apparently healthy subjects (2).



**Acknowledgement****Declaration of conflicting interests:**

The authors declare that there is no conflict of interest in the present study.

**Funding:** This research is funded by the Science Committee of the Ministry of Education and Science of the Republic of Kazakhstan (Grant No. AP14871855).

**Author contribution statement:**

All authors have contributed equally.

**Literature:**

1. Saklayen M.G. The global epidemic of the metabolic syndrome // *Current hypertension reports*. 2018 Feb. 20(2):1-8.

2. GBD 2015 Obesity Collaborators. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years // *New England journal of medicine*. 2017 Jul 6;377(1):13-27.

3. Malik V.S., Hu F.B. Sugar-sweetened beverages and cardiometabolic health: an update of the evidence // *Nutrients*. 2019 Aug 8. 11(8):1840.

4. Nurtazina A., Kozhakhmetova D., Dautov D., Shakhanova A., Chattu V.K. Apolipoprotein B/A1 ratio as a diagnostic alternative to triglycerides and HDL-Cholesterol for the prediction of metabolic syndrome among hypertensives in Kazakhstan // *Diagnostics*. 2020, Jul 23. 10(8):510.

5. Giesbertz P., Daniel H. Branched-chain amino acids as biomarkers in diabetes // *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*. 2016 Jan 1. 19(1):48-54.

6. Zhenyukh O., Civantos E., Ruiz-Ortega M., Sánchez M.S., Vazquez C., Peiro C., Egido J., Mas S. High concentration of branched-chain amino acids promotes oxidative stress, inflammation and migration of human peripheral blood mononuclear cells via mTORC1 activation // *Free Radical Biology and Medicine*. 2017 Mar 1. 104:165-77.

7. Wiklund P.K., Pekkala S., Autio R., Munukka E., Xu L., Saltevo J., Cheng S., Kujala U.M., Alen M., Cheng S. Serum metabolic profiles in overweight and obese women with and without metabolic syndrome // *Diabetology & metabolic syndrome*. 2014 Dec. 6(1):1-9.

8. Alberti K.G. International diabetes federation task force on epidemiology and prevention; national heart, lung, and blood institute; American heart association; world heart federation; international atherosclerosis society; international association for the study of obesity: harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; national heart, lung, and

blood institute; American heart association; world heart federation // *Circulation*. 2009. 120:1640-5.

9. Yamaguchi N., Mahbub M.H., Takahashi H., Hase R., Ishimaru Y., Sunagawa H., Amano H., Kobayashi-Miura M., Kanda H. et al. Plasma free amino acid profiles evaluate risk of metabolic syndrome, diabetes, dyslipidemia, and hypertension in a large Asian population // *Environmental health and preventive medicine*. 2017 Dec. 22:1-8.

10. Sun S., He D., Luo C., Lin X., Wu J., Yin X., et al. Metabolic Syndrome and Its Components Are Associated with Altered Amino Acid Profile in Chinese Han Population // *Frontiers in endocrinology*. 2022 Jan 4. 12:795044.

11. Ikeda H. The Effect of Mild Renal Dysfunction on the Assessment of Plasma Amino Acid Concentration and Insulin Resistance in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus // *Journal of Diabetes Research*. 2022 Jun 13.

12. Bagheri M., Djazayeri A., Farzadfar F., Qi L., Yekaninejad M.S., Aslibekyan S., Chamari M., Hassani H., Koletzko B., Uhl O. Plasma metabolomic profiling of amino acids and polar lipids in Iranian obese adults // *Lipids in health and disease*. 2019 Dec. 18(1):1-9.

13. Wewer Albrechtsen N.J., Junker A.E., Christensen M., Hædersdal S., Wibrand F., Lund A.M., Galsgaard K.D., Holst J.J., Knop F.K., Vilsbøll T. Hyperglucagonemia correlates with plasma levels of non-branched-chain amino acids in patients with liver disease independent of type 2 diabetes // *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2018 Jan 1;314(1):G91-6.

14. Remchak M.M., Heiston E.M., Ballantyne A., Dotson B.L., Stewart N.R., Spaeth A.M., Malin S.K. Insulin sensitivity and metabolic flexibility parallel plasma TCA levels in early chronotype with metabolic syndrome // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2022 Jul 14;107(8):e3487-96.

15. Kaur P., Rizk N., Ibrahim S., Luo Y., Younes N., Perry B., Dennis K., Zirie M., Luta G., Cheema A.K. Quantitative metabolomic and lipidomic profiling reveals aberrant amino acid metabolism in type 2 diabetes // *Molecular BioSystems*. 2013. 9(2):307-17.

16. Zhong F., Xu M., Bruno R.S., Ballard K.D., Zhu J. Targeted high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry-based metabolomics differentiates metabolic syndrome from obesity. *Experimental Biology and Medicine*. 2017 Apr;242(7):773-80.

17. Lu J., Xie G., Jia W., Jia W. Insulin resistance and the metabolism of branched-chain amino acids // *Frontiers of medicine*. 2013 Mar;7:53-9.

**Контактная информация:**

**Войцеховский Иван Владимирович** – докторант PhD, Казахский национальный университет им. Аль-Фараби, Факультет Биологии и Биотехнологии, г. Алматы, Республика Казахстан

**Почтовый индекс:** 050032, г. Алматы, Медеуский район, мкрн. Алатау,31

**Email:** ivan.voitsekhovskiy@gmail.com

**Телефон:** 8 700 262 69 53

Получена: 22 Июня 2022 / Принята: 02 Апреля 2023 / Опубликовано online: 30 Апреля 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.2.013

УДК 616:618.3 - 039.13

## МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ И ЭНДОКРИННАЯ ПАТОЛОГИЯ БЕРЕМЕННЫХ

**Райса А. Арингазина<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-1186-7796>

**Жансулу Ж. Нургалиева<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-8732-5833>

**Нургуль Ж. Жолдасова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-4289-9195>

**Айнур Е. Донаева<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-7363-0789>

**Индира Б. Кайбагарова<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет им. Марата Оспанова», г. Актобе, Республика Казахстан.

**Введение.** В процессе беременности эндокринная система обеспечивает тесные двухсторонние гормональные связи, которые отвечают за физиологическое течение гестации и успешное родоразрешение. Эндокринные нарушения могут становиться причиной возникновения часто фатальных осложнений. В частности, значительное влияние на эмбриогенез оказывают дисфункции щитовидной железы (ЩЖ).

**Целью исследования** стало изучение эндокринной патологии беременных на примере Актюбинского медицинского центра (г. Актобе).

**Материалы и методы.** Было проведено ретроспективное неконтролируемое исследование на основе анализа информации первичной медицинской документации (198 медицинских карт) родильного отделения и отделения родовспоможения Актюбинского Медицинского центра за 2018-2019 год. Средний возраст женщин составил 29,03±6,1 лет. В ходе работы были оценены медицинский и акушерский анамнез, клинические признаки и акушерские характеристики беременности, проведены гематологические исследования. Статистический анализ проводился с помощью статистического пакета STATISTICS, 10 версия с учетом коэффициента достоверности ( $p \leq 0,05$ ).

**Результаты.** У 31,3% обследованных женщин были выявлены эндокринные патологии. Среди них у 87,1% диагностированы нарушения функции ЩЖ, ожирение – у 12,9% и сахарный диабет – у 1,6% (требуют детального обследования, контроля и коррекции для минимизации эффекта на организм, как матери, так и ребёнка). Среди диагностированных патологий ЩЖ ( $n=54$ ) у преимущественного большинства фиксировался гипотиреоз ( $n=47; 87\%$ ) и у 7 пациентов (13%) – гипертиреоз ЩЖ. Согласно лабораторным исследованиям (ТТГ  $7,8 \pm 0,7$  мМЕ/л;  $T_{4св}$  в пределах референсных значений) у пациенток фиксировался латентный гипотиреоз, что чревато развитием экстрагенитальной патологии и негативными эффектами на развитие плода.

**Выводы.** Дисфункции ЩЖ представляют серьезную угрозу в акушерской практике. Ретроспективный анализ позволил оценить эндемичность региона и акцентировать внимание на досимптоматической диагностике нарушений концентрации тиреотропных гормонов. Наши результаты подтверждают необходимость диагностики эндокринных патологий, и в частности – гипотиреоза, на ранней стадии с последующей коррекцией.

**Ключевые слова:** эндокринные расстройства, беременность, щитовидная железа, факторы риска.

Abstract

## METABOLIC DISORDERS AND ENDOCRINE PATHOLOGY IN PREGNANCY

**Raisa Aringazina\*<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-1186-7796>

**Zhansulu Nurgaliyeva<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-8732-5833>

**Nurgul Zholdassova<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-4289-9195>

**Ainur Donayeva<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-7363-0789>

**Indira Kaibagarova<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Non-Commercial Joint-Stock Society West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University, Aktobe, Republic of Kazakhstan.

**Background.** The endocrine system provides close bilateral hormonal connections in pregnancy. This is responsible for the physiological course of gestation and successful delivery. Endocrine disorders can cause complications that can be often fatal. In such way we can have a talk about dysfunctions of the thyroid gland (TG) that have a significant impact on embryogenesis.

**Aim** was the study the endocrine pathology in pregnant women at the example of the Aktobe Medical Center (Aktobe).

**Materials and Methods.** A retrospective uncontrolled study was conducted. The materials were the data of the primary medical records (198 medical records) of the maternity ward and obstetric department of the Aktobe Medical Center for 2018

and 2019. The average women's age was  $29.03 \pm 6.1$ . We analyzed medical and obstetric history, clinical signs and obstetric characteristics of pregnancy, and the hematological study's results. Statistical analysis was carried out using the statistical package STATISTICS, version 10, taking into account the reliability coefficient ( $p \leq 0.05$ ).

**Results.** Endocrine pathologies were revealed in 31,3% of pregnant according to the studied records. Among them, 87.1% were diagnosed with thyroid dysfunction, obesity – 12.9%, and diabetes mellitus - in 1.6% (they require a detailed examination, control, and correction to minimize the effect on the body of both the mother and the child). Among the diagnosed pathologies of the thyroid gland ( $n=54$ ), the predominant majority had hypothyroidism ( $n=47$ , 87%) and 7 patients (13%) had hyperthyroidism of the thyroid gland. According to laboratory studies (TSH  $7.8 \pm 0.7$  mIU /L; T4f within the reference values), latent hypothyroidism was recorded in patients. This is fraught with the development of extragenital pathology and negative effects on fetal development.

**Conclusions.** Thyroid dysfunction is a severe threat in obstetric practice. A retrospective analysis allows us to assess the endemicity of the region and focus on the pre-symptomatic diagnosis of disorders in the concentration of thyroid-stimulating hormones. Our results confirm the need of diagnosing endocrine pathologies, and hypothyroidism as a part, at an early stage with subsequent correction.

**Keywords:** endocrine disorders, pregnancy, thyroid gland, risk factors.

Түйіндеме

## МЕТАБОЛИКАЛЫҚ БҰЗЫЛЫСТАР ЖӘНЕ ЖҮКТІ ӘЙЕЛДЕРДІҢ ЭНДОКРИНДІК ПАТОЛОГИЯСЫ

**Райса А. Арингазина<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-1186-7796>

**Жансұлу Ж. Нұрғалиева<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-8732-5833>

**Нұргүль Ж. Жолдасова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-4289-9195>

**Айнур Е. Донаева<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-7363-0789>

**Индира Б. Қайбагарова<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> КеАҚ «Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті»,  
Ақтөбе қ., Қазақстан Республикасы.

**Кіріспе.** Жүктілік кезінде эндокриндік жүйе жүктіліктің физиологиялық ағымына және сәтті босануға жауап беретін тығыз екі жақты гормондық байланыстарды қамтамасыз етеді. Эндокриндік бұзылулар өлімге әкелетін асқынуларды тудыруы мүмкін. Атап айтқанда, қалқанша безінің (ҚБ) дисфункциясы эмбриогенезге айтарлықтай әсер етеді.

**Зерттеудің мақсаты.** Жүкті әйелдердің эндокриндік патологиясын Ақтөбе медициналық орталығының (Ақтөбе қ.) мысалында зерттеу болды.

**Материалдар мен зерттеу әдістері.** «Ақтөбе медициналық орталығының» 2018-2019 жылдардағы перзентхана және босану бөлімшелерінің медициналық құжаттарынан (198 медициналық картасынан) мәліметтерді талдау негізінде ретроспективті зерттеу жүргізілді. Әйелдердің орташа жасы  $29,03 \pm 6,1$  құрады. Зерттеу барысында медициналық және акушерлік анамнез, жүктіліктің клиникалық белгілері мен акушерлік сипаттамасы бағаланды және гематологиялық зерттеулер тексерілді. Статистикалық талдау сенімділік коэффициентін ( $p \leq 0,05$ ) ескере отырып, статистикалық пакеттің «STATISTICS» 10-нұсқасын қолдану арқылы жүргізілді.

**Нәтижелер.** Зерттелген әйелдердің 31,3%-да эндокриндік патологиялар анықталды. Олардың ішінде 87,1% қалқанша безінің қызыметінің бұзылысы, семіздік - 12,9% және қант диабеті - 1,6% кездесті (олар тереңірек тексеруді, ана мен балаға әсерін барынша азайту үшін бақылауды және түзетуді қажет етеді). Қалқанша безінің ( $n=54$ ) диагностикаланған патологияларының ішінде басым көпшілігінде гипотиреоз ( $n=47$ ; 87%) және 7 науқаста (13%) қалқанша безінің гипертиреозы болды. Зертханалық зерттеулерге сәйкес (ТТГ  $7,8 \pm 0,7$  мХБ/л; Т4ф анықтамалық мәндер шегінде) науқастарда жасырын гипотиреоз тіркелді, ол экстрагениталды патологияның мен ұрықтың дамуына теріс әсер етеді.

**Қорытындылар.** Қалқанша безінің қызметінің бұзылысы акушерлік тәжірибеде елеулі қауіпі орын алады. Ретроспективті талдау жүргізу арқылы қалқанша безінің патологиясының аймақтың эндемиялық және клиника алды гормондық бұзылыстарының деңгейін анықтауға мүмкіндік берді. Зерттеу нәтижелері эндокриндік патологиялар, атап айтқанда – гипотиреоз, ерте кезеңде диагностикалап, емдік шараны қолданудың қажеттілігін растайды.

**Түйін сөздер:** эндокриндік бұзылулар, жүктілік, қалқанша безі, қауіп факторлары.

**Библиографическая ссылка:**

Арингазина Р.А., Нурғалиева Ж.Ж., Жолдасова Н.Ж., Донаева А.Е., Қайбагарова И.Б. Метаболические нарушения и эндокринная патология беременных // Наука и Здравоохранение. 2023. 2(Т.25). С. 90-96. doi 10.34689/SH.2023.25.2.013

Aringazina R., Nurgaliyeva Zh., Zholdassova N., Donayeva A., Kaibagarova I. Metabolic disorders and endocrine pathology in pregnancy // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 2, pp. 90-96. doi 10.34689/SH.2023.25.2.013

Арингазина Р.А., Нурғалиева Ж.Ж., Жолдасова Н.Ж., Донаева А.Е., Қайбагарова И.Б. Метаболикалық бұзылыстар және жүкті әйелдердің эндокриндік патологиясы // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2023. 2 (Т.25). Б.90-96. doi 10.34689/SH.2023.25.2.013

### Введение

В период гестации у женщин эндокринная система обеспечивает тесную связь «мать-ребенок», что проявляется в работе фетоплацентарного комплекса и обеспечивает физиологическое течение беременности с последующим успешным родоразрешением. Эндокринные патологии и расстройства провоцируют развитие различных гестационных осложнений, а неблагоприятный исход беременности может стать причиной психоэмоциональной травмы родителей. Гормональные патологии с дисбалансом эстрогена, прогестерона, андрогенов,  $\beta$ -хорионического гонадотропина ( $\beta$ -ХГ и гормонов плаценты, особенно в ранние сроки гестации, могут возникать из-за ряда факторов, таких как: гиперпролактинемия, гиперандрогения, гипотиреоз, нарушения секреции фолликулостимулирующего и/или лютеинизирующего гормонов, что в последующие месяцы развития беременности могут влиять на функцию фетоплацентарного комплекса. Обострение эндокринных нарушений может привести к нарушению в организме компенсаторных процессов, необходимых для поддержания и развития беременности и успешных родов [2-4].

Причиной бесплодия у женщин, чаще всего, является нарушение связей в гипоталамо-гипофизарно-гонадной системе. При этом, даже незначительный дисбаланс гормонов щитовидной железы (ЩЖ) может стать причиной развития различных нарушений репродуктивной системы женщины [9]. Наличие выраженной функциональной патологии ЩЖ крайне негативно влияет на плацентацию, развитие плода и течение беременности. Это дает акушерам основания для осторожного прогноза, вплоть до негативного, в связи с нарушениями в гипоталамо-гипофизарно-яичниково-маточной системе [2, 18].

Гипотиреоз (снижение выработки трийодтиронина ( $T_3$ ) и тироксина ( $T_4$ )) является наиболее распространенным нарушением функции щитовидной железы, как неспособность щитовидной железы вырабатывать достаточное количество тиреотропного гормона для удовлетворения метаболических потребностей организма [21]. Может вызвать выкидыш или развитие внутриутробных пороков развития, поскольку плод не может самостоятельно вырабатывать гормоны щитовидной железы, необходимые ему для обмена веществ и развития [5]. Отметим, что субклинический гипотиреоз вызывает множество неблагоприятных явлений во время беременности, а также сопровождается неонатальными последствиями [18]. Ранние симптомы гипотиреоза часто остаются незамеченными, так как вялость, апатия, повышенная утомляемость, снижение работоспособности, ломкость ногтей и волос, легкие отеки, бледность или желтушность кожи, онемение конечностей, слабость не являются специфическими симптомами беременности. Негативное влияние недостаточности щитовидной железы может быть компенсировано гормональной терапией на протяжении всей беременности, под обязательным наблюдением специалиста [5].

Чрезмерная концентрация гормонов ЩЖ имеет также негативный эффект на процесс беременности. Диффузный токсический зоб (ДТЗ) — это аутоиммунное

органоспецифическое заболевание, возникающее в результате избыточной секреции тиреоидных гормонов при наличии увеличенной щитовидной железы. Несмотря на низкую частоту распространения (0,2%), это серьезная проблема в акушерстве. При наличии ДТЗ у матери патология ЩЖ регистрируется у 12% детей. Дети, рожденные от матерей с ДТЗ, владеют высоким процентом фетального тиреотоксикоза [13]. Кроме того, у беременных женщин с ДТЗ довольно высока частота врожденных аномалий плода- 6%. Наличие ДТЗ у пациенток предполагает консультации с акушером-гинекологом до беременности с подбором корректных доз тиреостатических препаратов для снижения дисфункции щитовидной железы, профилактику гестационных осложнений и рецидивов ДТЗ во время и после беременности [22].

Наличие ДТЗ, симптомы его нарастают во время беременности, а течение зависит от формы заболевания. Так, легкая форма сопровождается эутиреоидным состоянием с увеличением сроков беременности. Средняя или тяжелая форма усугубляется с увеличением сроков беременности. При этом чаще всего регистрируют прогрессирование сердечно-сосудистой патологии [19].

Тиреотоксикоз беременных может быть следствием патологически высокого продуцирования хорионического гонадотропина человека (ХГЧ), стимулирующего эндокринную активность ЩЖ, результатом чего становится тиреотоксикоз. По своей структуре ХГЧ похож на тиреотропный гормон гипофиза (ТТГ): у гормонов одинаковые  $\alpha$ -субъединицы и специфические  $\beta$ -субъединицы. Повышение ХГЧ на 10000 повышает уровень свободного тироксина ( $T_{4св.}$ ) на 0,6 ммоль/л, снижая базальный уровень ТТГ на 0,1 мМЕ/л [11].

Симптомы тиреотоксикоза также часто неспецифичны (беспокойство, потливость, раздражительность, быстрая утомляемость, тахикардия, вегетативные расстройства, рост сердечного выброса) [23]. В норме патологического стимулирующего эффекта ХГЧ на щитовидную железу не ощущается, так как он довольно короткий, а у около 20% беременных женщин на пике секреции ХГЧ в первом триместре фиксируют концентрацию тиреотропного гормона ниже границы допустимых значений [17]. Развитие клинически выраженного тиреотоксикоза наблюдается при опухолях трофобласта, хориокарциноме, везикурии. При этом тиреотоксикоз становится следствием повышенной секреции ХГЧ, а оперативное разрешение данных патологий способствует восстановлению эутиреоза уже в ранний постоперативный период [10].

10-12-ая неделях беременности — это пиковый период концентрации ХГЧ, что сопровождается минимальными концентрациями ТТГ, а в 10% еще и повышением концентрации  $T_4$ . У 1,5% беременных в I триместре наблюдается снижение концентрации ТТГ и повышение уровня  $T_{3св.}$  и  $T_{4св.}$  с клинической картиной тиреотоксикоза, сопровождаемой безудержной рвотой. Это значительно усложняет диагностику данного эндокринного заболевания, но следует отметить, что описанное состояние беременной женщины является временным и не угрожает развитию патологий плода [8, 16].

Повышение уровня стимулирующих антител к рецепторам тиреотропного гормона (АТ-рТТГ) и повышением блокирующих АТ-рТТГ могут стать причиной снижения симптомов тиреотоксикоза во время беременности. Хотя стоит отметить, что концентрация АТ-рТТГ может варьировать от триместра к триместру, а симптоматика тиреотоксикоза зачастую не коррелирует с уровнем антител [16]. У 37% женщин в послеродовой период регистрировали рецидивы тиреотоксикоза. Рецидив ДТЗ регистрируют у 10% пациентов [11].

Исходя из того, что патология щитовидной железы является основным фактором в дисфункции эндокринной системы, оказывает выраженное негативное влияние на процессы развития плода, плацентации и гестации, значительным образом ухудшая перинатальный результат, **целью исследования** было изучение эндокринной патологии беременных методом ретроспективного анализа.

**Материалы и методы**

Было осуществлено контролируемое ретроспективное исследование, основанное на анализе информации первичной амбулаторной документации родильного отделения и отделения патологии беременности Актюбинского Медицинского центра (АМЦ) за 2018-2019 год.

*Формирование выборки*

Из общего количества амбулаторных карт случайно было отобрано 198, данные которых были проанализированы для получения статистически достоверных значений, характеризующих проявления эндокринной патологии у беременных в конкретном регионе (г. Актобе). Дизайн и методика исследования были рассмотрены локальным комитетом по биоэтике в ЗКМУ имени М. Оспанова. Протокол от 13.03.20 (№5), подтверждает соответствие проведенного исследования этическим принципам Хельсинской декларации (1964) проведения медицинских экспериментов с участием людей (животных).

Беременные опрашивались на наличие наследственной обремененности эндокринной патологией. При первичном осмотре всем беременным проведено клиническое обследование, пальпаторные размеры ЩЖ оценивались по классификации ВОЗ, 2001 г. [8], изучены анамнестические данные о возможных проявлениях патологии ЩЖ или наличии других эндокринопатий.

*Гематологические исследования*

Для всех пациентов были проведены базовые гематологические исследования для характеристики общего физиологического состояния беременных женщин, анализ анамнеза. Для оценки функционального состояния ЩЖ у беременных исследовали содержание гормонов в сыворотке венозной крови: Т<sub>4св.</sub> и ТТГ – иммуноферментным методом с помощью наборов фирмы ХЕМА (Россия), Алкор-Био (Россия) и ОeGenTecDmBH (Германия).

*Статистический анализ результатов*

Статистический анализ нормально распределяемых признаков проводили методами параметрической статистики. Сравнение средних арифметических проводили с помощью нечетного и четного t-критерия Стьюдента, анализ связи проводили с помощью

коэффициента корреляции Пирсона. Проверку статистических гипотез проводили на уровне значимости (p≤0,05). Расчеты производились с помощью программ Statistica, 10.0 [6].

**Результаты**

*Характеристика выборки*

Ежегодно в отделениях родовспоможения и патологии беременных Актюбинского медицинского центра наблюдаются около 4000 пациентов. С учетом этого для определения статистической достоверности был рассчитан объем выборки (n = 198) за время наблюдения (2018-2019 гг.). Средний возраст пациенток, вошедших в анализируемую выборку, составил 29,03±6,1 лет.

*Результаты лабораторных исследований*

Анализ уровня эритроцитов (4,29±0,19 млн/мкл), гемоглобина (Hb = 112,50±2,78г/л), гематокрита (35,32±1,20%) не выявили значительных патологических отклонений в группе женщин, вошедших в анализируемую выборку, но для некоторых была характерна лёгкая гипохромная анемия: Hbв I и III триместрах находился на уровне 110 г/л либо незначительно ниже; для второго триместра анемия считалась установленной при Hb<105 г/л.

Следующим этапом стал анализ гормональных показателей беременных. Среди патологии эндокринной системы мы решили остановиться на патологиях ЩЖ и обосновать метаболические механизмы нарушения, поскольку в ранней стадии тиреоидный дисбаланс диагностировать очень трудно, тем более, когда патология протекает в субклинической форме [8, 14].

По результатам лабораторных исследований у беременных был проанализирован уровень следующих показателей: тиреотропный гормон (ТТГ), тироксин свободный (Т<sub>4св.</sub>), уровень глюкозы. Отдельное внимание было уделено антропометрическим параметрам (индекс массы тела) с целью диагностики ожирения, как сопутствующего фактора развития эндокринной патологии.

Согласно результатам лабораторных анализов и антропометрическим параметрам пациенток у 31,3% (n=62) были диагностированы эндокринные патологии: гипотиреоз, гипертиреоз, ожирение и сахарный диабет (рис. 1).



**Рисунок 1. Распределение эндокринной патологии у беременных в 2018-2019 гг.**

(Figure 1. The ratio of endocrine pathologies in pregnant in 2018-2019).

У одной пациентки был диагностирован сахарный диабет 1 типа, что требует дополнительного изучения для определения причин и терминов развития патологии: в догестационный или гестационный период.

У беременных наблюдалось некоторое повышение ТТГ 7,8±0,7 мМЕ/л (нормативные показатели [7] для небеременных женщин составляют 0,4-4,0 мМЕ/л, а для беременных колеблются от триместра к триместру: I –

0,1-2,5; II– 0,2-3,0 и III- 0,3-3,0), в то время как уровень Т4<sub>св.</sub> находился в пределах нормы (нормативные

показатели для периода беременности – 6-21 пМоль/л) (Таблица 1).

Таблица 1.

### Параметры лабораторных маркеров работы щитовидной железы.

(Table 1. Laboratory markers parameters for the thyroid gland's working).

Триместр	Показатели, характеризующие работу щитовидной железы, у беременных женщин					
	с субклиническим гипотиреозом (n-47)		с физиологическим течением гестационного периода (n-47)		с гипертиреозом (n-7)	
	ТТГ, мМЕ/л	Т4 <sub>св.</sub> , Пмоль/л	ТТГ мМЕ/л	Т4 <sub>св.</sub> , Пмоль/л	ТТГ, мМЕ/л	Т4 <sub>св.</sub> , Пмоль/л
I	7.8±0.7	9.6±0.9	1.8±1.2* p=0.00	14.7±1.1* p=0.00	2.8±1.2 p=0.56	14.2±1.0 p=0.74
II	7.2±0.9	11.4±1.2	2.3±0.9* p=0.00	16.02±0.3* p=0.00	3.3±0.9 p=0.44	15.0±0.8 p=0.24
III	7.7±0.1	11.9±1.7	2.6±1.2* p=0.00	16.11±0.7* p=0.02	3.5±1.0 p=0.57	17.1±0.7 p=0.43

\*результаты статистически достоверны между показателями группы с гипотиреозом и физиологическим течением беременности

Такое сочетание показателей свидетельствует о субклиническом гипотиреозе. Это заставило сосредоточиться на гипотиреозе с обоснованием метаболических механизмов нарушений, учитывая тот факт, что субклинический период заболевания трудно диагностировать, особенно во время беременности.

Анализ анамнеза женщин с гипотиреозом позволил установить, что диффузный токсический зоб (ДТЗ) I-II степени без нарушения функции ЩЖ был характерен для 13% среди женщин с патологией щитовидной железы. У 12 беременных с гипотиреозом (25.5%) был диагностирован ДТЗ I-II степени, требующий корректирующей терапии аутоиммунного тиреоидита. У 74.4% беременных женщин с гипотиреозом наблюдалась анемия легкой степени.

#### Обсуждение результатов

Результаты проведенного исследования выявили, что среди пациенток Актобинского медицинского центра (г. Актобе), стоящих на учете либо поступивших в родильное отделение, у 31,3% были диагностированы эндокринные нарушения – сахарный диабет, ожирение, нарушение работы ЩЖ (гипер- и гипотиреоз). При этом стоит отметить, что патологии ЩЖ преобладали: 87,1% из всех эндокринных патологий приходилось именно на нарушения работы ЩЖ.

Наши данные сопоставимы с наблюдениями других исследователей. Так есть информация о том, что патологии ЩЖ занимают лидирующие позиции среди эндокринных дисфункций, особенно среди молодых женщин, и имеют тенденцию к росту (в 5 раз за 5 лет наблюдения). Хотя, этот процесс географически неравномерный и зависит от многих факторов, в частности, - от радиационного фона региона, эндемичности территории и характера питания, образа жизни, наличия хронических стрессовых ситуаций, типа нервной системы, а также - сопутствующих заболеваний [18]. Проведенный анализ *Сраиловой Г.Т. и соавт.* (2022) причин проявления бесплодия показал, что у 9,5% женщин с эндокринными патологиями наблюдались дисфункции ЩЖ [9].

Наступление беременности сопровождается рядом сложных адаптационных механизмов в сердечно-сосудистой, нервной, эндокринной и других системах.

При этом ряд патологий, в частности эндокринных, в этот период имеют тенденцию к обострению, и в то же время сами патологии оказывают негативное влияние на гестационный процесс, значительно осложняя его. В частности, это касается сахарного диабета, при котором наблюдается снижение концентрации калия и фосфора в биологических жидкостях [1].

Патологии ЩЖ при субклиническом течении трудно диагностировать из-за схожести симптомов патологии и адаптационного симптомокомплекса в гестационном периоде [5, 23], но как недостаточность (гипотиреоз), так и чрезмерная концентрация гормонов ЩЖ (гипертиреоз) имеют негативное влияние на плод и процесс вынашивания ребенка [5, 13, 18, 21]. Аномалии ЩЖ могут сопровождаться бесплодием и преждевременным прерыванием беременности, увеличением частоты мертворожденных детей, потерей слуха и косоглазием у новорожденных, а также задержкой детского физического, интеллектуального и полового развития, прогрессированием сердечно-сосудистых патологий (общая распространенность гипотиреоза с поражением сердечно-сосудистой системы - 5,4%) [15, 18].

Среди патологий ЩЖ беременных в мировом масштабе преобладает гипотиреоз, что может являться эндемичной патологией с существующим физиологическим механизмом снижения ТТГ и ростом Т<sub>3</sub> Т<sub>4</sub> [13, 18, 21]. Период беременности – это время повышенной активности ЩЖ, а значит, поступление йода в организм имеет критическое значение, так как пул йодидов в ЩЖ постепенно физиологически истощается [7].

В течение первого триместра ХГЧ достигает пика на 10-12-й неделе и действует как агонист ТТГ, снижая его концентрацию. Это и приводит к повышению уровня Т<sub>4</sub> и Т<sub>3</sub>. В то же время повышенный уровень эстрогенов стимулирует существенное увеличение тироксин-связывающего глобулина, что тоже повышает уровень обоих концентраций Т<sub>4</sub> и Т<sub>3</sub> (концентрация свободных фракций остается в норме или снижается). Подобный механизм требует повышенной секреции тироксина для достижения нового равновесия. Для стабилизации уровня тиреоидных гормонов должно установиться состояние материнского эутиреоза с одновременным удовлетворением потребности плода в гормонах ЩЖ [12].

От 2% до 3% беременных подвержены гестационному гипотиреозу. Наши данные схожи с результатами *Sullivan S.A.* [21]: из нарушений активности продуцирования тиреотропных гормонов 87,1% (n=54) приходилось именно на недостаточность гормонов ЩЖ (гипотиреоз) и лишь 11,3% (n=7) – на их переизбыток (гипертиреоз).

Китайские исследователи (*Ji X. и соавт.*) акцентируют внимание на негативном влиянии гипертиреоза на процесс гестации, но адекватная терапия и внимательный контроль за перинатальными осложнениями и течением беременности, как таковой, позволяют делать осторожно положительные прогнозы, как для матери, так и для ребёнка [14].

Как правило, первичный гипотиреоз беременных диагностируется по снижению  $T_4$  и увеличению ТТГ при манифестном варианте, а в случае нормальных значений  $T_4$  можно говорить о субклиническом течении заболевания [21], как в нашем случае: наблюдалось повышение ТТГ  $7.8 \pm 0.7$  мМЕ/л (норма 0.4-4.0 мМЕ/л), в то время как уровень  $T_{4\text{св}}$  находился в пределах нормы (6-21 пМоль/л). Также нами было отмечено наличие анемии (74.4%) у пациенток с субклиническим гипотиреозом. *Mahadik K. и соавт.* отмечают наличие корреляционной связи между развитием анемии и наличием гипотиреоза, что связано с влиянием гормонов ЩЖ на гемопоэз. При этом они приводят данные о более чем 26% диагностированных анемий у пациенток с гестационным гипотиреозом [24].

Тиреостатическая терапия является терапией выбора во время гестации. Согласно рекомендациям Американской ассоциации щитовидной железы (2011 г.) по лечению беременных женщин с гипотиреозом позволено использование тиреоидстимулирующего гормона, но исключительно в том случае, если во время терапии наблюдается положительный уровень антител к тиреоидпероксидазе [20].

Для профилактики развития внутриутробных патологий развития, экстрагенитальных нарушений, преждевременного прерывания беременности чрезвычайно важным остается своевременное определение дисбаланса тиреотропных гормонов сопряженное с грамотной коррекцией патологического состояния, что может обеспечить благоприятный прогноз, как для матери, так и для ребёнка [5].

#### Выводы

Результаты ретроспективного анализа показали наличие эндокринных патологий у 31,3% беременных. Нами были диагностированы сахарный диабет, гипертиреоз, ожирение и гипотиреоз. Среди эндокринных нарушений на долю патологии ЩЖ приходилось 87,1% с превалированием гипотиреоза – 75,8%, что можно рассматривать как экстрагенитальную патологию эндокринной системы беременных. Среди пациенток с диагностированным субклиническим гипотиреозом у 13% диагностирован ДТЗ I-II степени без функциональных нарушений ЩЖ, а у 25.5% - ДТЗ I-II степени, требующий коррекции аутоиммунного тиреоидита. У 74.4% пациенток гипотиреоз беременных сопровождался анемией легкой степени.

#### Рекомендации

Дисфункции щитовидной железы представляют серьезную угрозу в акушерской практике, а их диагностика

является критически важным фактором обеспечения физиологического протекания беременности. Ретроспективный анализ - один из адекватных кардинальных методических подходов для активного развития направления досимптоматической диагностики нарушений концентрации гормонов ЩЖ. Проведенный нами ретроспективный анализ, показывает необходимость диагностики для получения объективной картины выявления эндокринной патологии, в частности – гипотиреоза, на ранней стадии. Для предупреждения нежелательных эффектов на течение беременности и развитие плода, на наш взгляд, нужно проводить перспективные исследования с последующим длительным наблюдением и рациональной терапией.

**Вклад авторов:** все авторы принимали равносильное участие при написании данной статьи.

**Конфликт интересов – не заявлен.**

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

**Финансирование** сторонними организациями не осуществлялось.

#### Литература:

1. *Александров Е.И.* Диагностика и лечебно-профилактические мероприятия при нарушении структурно-функциональной кислотоустойчивости эмали и кариесе зубов у беременных с эндокринной патологией (сахарным диабетом) // Актуальные проблемы медицины, 2019. Вып. 42, № 3. С. 301-308.
2. *Александрова Н.В., Баев О.Р., Иванец Т.Ю.* Преждевременные роды при беременности, наступившей с использованием вспомогательных репродуктивных технологий. Пути профилактики // Акушерство и гинекология, 2012. Вып. 4-2. С. 33-38.
3. *Аполихина И.А., Шнейдерман М.Г., Тетерина Т.А., Горбунова Е.А.* Причины невынашивания беременности // Гинекология, 2013. Вып. 15, № 5. С. 60-65.
4. *Довжикова И.В.* Кортизол при беременности (обзор литературы) // Бюл. ВСНЦ СО РАМН, 2010. Вып. 6. Ч. 1. С. 226-229.
5. *Зеваршоева П.Б.* Профилактика при гипотериозе у беременных // Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье, 2022. Спец. Вып. 56 №2. С. 94-94.
6. *Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н.* Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. К.: Морион, 2001. 394 с.
7. *Олина А.А., Садыкова Г.К.* Функциональное состояние щитовидной железы во время беременности: современный взгляд на проблему // Медицинская наука и образование Урала, 2018. Вып. 19, № 2. С. 178-181.
8. *Потин В.В., Крихели И.О. [и др.]* Щитовидная железа и репродуктивная система женщины: Пособие для врачей. Под редакцией Э.К. Айламазян. СПб.: OZON.RU, 2008. 48 с.
9. *Сраилова Г.Т., Дордий Е.А., Умбетьярова Л.Б., Аскарлова З.А. и др.* Влияние гормонов тиреоидной системы на функциональную активность репродуктивной системы // Вестник КазНМУ, 2022. № 1. С. 18-27.
10. *Ajjan R.A., Weetman A.P.* Medical management of hyperthyroidism // European Journal of Endocrinology, 2007. Vol. 1. P. 77-80.



11. El K.A., Azar S.T. Thyroid dysfunction in pregnancy // *International Journal of General Medicine*, 2012. Vol. 5. P. 227-230.

12. Eng L., Lam L. Thyroid function during the fetal and neonatal periods // *Neoreviews*, 2020. Vol. 21, № 1. P. e30-e36.

13. Hadi H.A., Strickland D. Prenatal diagnosis and management of fetal goiter caused by maternal Graves' disease // *American Journal of Perinatology*, 1995. Vol. 12, № 4. P. 240-242.

14. Ji X., Yan B., Shen B. Nursing of 37 pregnant women with hyperthyreosis // *Modern Clinical Nursing*, 2013. № 6. P.20-21.

15. Maben E.V.S., Mulki Sh. Cardiovascular manifestations of hypothyroidism // *JEMDS*, 2019. Vol 8, № 28. P. 2260-2263.

16. Nathan N., Sullivan S.D. Thyroid disorders during pregnancy // *Endocrinology and Metabolism Clinics*, 2014. Vol. 43, № 2. P. 573-597.

17. Negro R., Schwartz A., Gismondi R., Tinelli A., Mangieri T., Stagnaro-Green A. Universal screening vs. case-finding for detection and treatment of thyroid hormonal dysfunction during pregnancy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2010. № 95. P. 1699-707.

18. Pasyechko N.V., Kulchinska V.M., Naumova L.V. Subclinical hypothyroidism in pregnant women in the iodine deficiency region: to treat or not to treat? // *IEJ*, 2020. Vol. 16, № 6, P. 471-477.

19. Pop V.J., Kuijpers J.L., van Baar A.L., Verkerk G. et al. Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, 1999. Vol. 50. P. 149.

20. Stagnaro-Green A., Abalovich M., Alexander E., Azizi F. et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum // *Thyroid*, 2011. Vol. 21, №10. P. 1081-1125.

21. Sullivan S.A. Hypothyroidism in Pregnancy // *Clinical obstetrics and gynecology*, 2019. Vol. 62, № 2. P. 308-319.

22. Tonacchera M., Chiovato L., Bartalena L., Cavaliere A.F., Vitti P. Treatment of Graves' hyperthyroidism with thionamides: a position paper on indications and safety in pregnancy // *Journal of Endocrinological Investigation*, 2020. Vol. 43, № 2. P. 257-265.

23. Vaidya B., Anthony S., Bilous M. et al. Detection of thyroid dysfunction in early pregnancy: Universal screening or targeted high-risk case finding? // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2007. Vol. 92. P. 203-207.

24. Mahadik K., Choudhary P., Roy P.K. Study of thyroid function in pregnancy, its fetomaternal outcome; a prospective observational study // *BMC Pregn. Childbirth*, 2020. Vol. 20, № 1, P. 1-7.

#### References: [1-9]

1. Alexandrov E.I. Diagnostika i lecheno-profilakticheskiye meropriyatiya pri narushenii strukturno-funktional'noy kisloty ustoychivosti email i kariyese zubov u beremennykh s endokrinnoy patologiyey (sakharnym diabetom) [Diagnosis and therapeutic and preventive measures in violation of the structural and functional acid resistance of enamel and dental caries in pregnant women with endocrine pathology (diabetes mellitus)]. *Aktual'nyye problem meditsyny* [Actual problems of medicine]. 2019; 42(3):301-308. [in Russian]

2. Aleksandrova N.V., Baev O.R., Ivanets T.Yu. Prezhdevremennyye rody pri beremennosti, nastupivshyey s ispol'zovaniyem vspomogatel'nykh reproduktivnykh tekhnologii. Puti profilaktiki [Premature birth during pregnancy that occurred with the use of assisted reproductive technologies. Ways of prevention]. *Akusherstvo i ginekologiya* [Obstetrics and gynecology]. 2012; 4-2: 33-38. [in Russian]

3. Apolikhina I.A., Shneiderman M.G., Teterina T.A., Gorbunova E.A. Prichiny nevnashivaniya beremennosti [Causes of miscarriage]. *Ginekologiya* [Gynecology]. 2013; 15(5): 60-65. [in Russian]

4. Dovzhikova I.V. Kortizol pri beremennosti (obzor literatury) [Cortisol during pregnancy (literature review)]. *Byul. VSNTS SO RAMN* [Bulletin VSNC SO RAMS]. 2010; 6(1): 226-229. [in Russian]

5. Zevarshoeva P.B. Profilaktika pri gipoterioze u beremennykh [Prevention of hypothyroidism in pregnant women]. *Byul. VSNTS SO RAMN* [Bulletin VSNC SO RAMS]. 2022. (2(56)): 94-94. [in Russian]

6. Lapach S.N., Chubenko A.V., Babich P.N. Statisticheskiye metody v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh s ispol'zovaniyem Excel [Statistical methods in biomedical research using Excel]. K.: Morion; 2001: 394. [in Russian]

7. Olina A.A., Sadykova G.K. Funktsional'noe sostoyaniye shchitovidnoy zhelezy vo vremya beremennosti: sovremennyy vzglyad na problemu [The functional state of the thyroid gland during pregnancy: a modern view of the problem]. [Medical Science and Education of the Urals]. 2018; 19(2): 178-181. [in Russian]

8. Potin V.V., Krikheli I.O., Loginov A.B., Musayeva T.T. [i dr.] Shchitovidnaya zheleza i reproduktivnaya sistema zhenshchiny: Posobiye dlya vrachey. [The thyroid gland and the female reproductive system: A guide for physicians]. *Pod redaktsiyey E.K. Aylamazyan* [Edited by E.K. Aylamazyan], SPb.: OZON.RU, 2008. 48 s. [in Russian]

9. Srailova G.T., Dordiy E.A., Umbetyarova L.B., Askarova Z.A. i dr. Vliyaniye gormonov tireoidnoi sistemy na funktsional'nuyu aktivnost' reproduktivnoy sistemy [Influence of thyroid hormones on the functional activity of the reproductive system]. *Vestnik Kaz MNU* [Bulletin Kaz NMU], 2022. (1): 18-27. [in Russian]

#### Контактная информация:

**Арингазина Райса Абдижаппаровна**, к.м.н., профессор НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет» имени Марата Оспанова, г. Актобе, Республика Казахстан.

**Почтовый адрес:** Республика Казахстан, 030019, г. Актобе, ул. Маресьева 68.

**e-mail:** raisa\_aringazina@mail.ru

**Моб. телефон:** +77770322705

Received: 12 March 2023 / Accepted: 28 April 2023 / Published online: 30 April 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.2.014

UDC 618.143+616.2(084.21)

## EFFECT OF MATERNAL PARITY AND AGE ON UTERINE FUNDAL HEIGHT DURING PREGNANCY AND THEIR APPLICATION IN PERSONALISED STANDARDS

**Meruert G. Sharipova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5009-7387>

**Gulyash A. Tanysheva**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9531-5950>

**Anar S. Kystaubayeva**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8712-3307>

**Aizhan T. Shakhanova**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-8214-8575>

**Zaituna G. Khamidullina**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5324-8486>

**Zhanylsyn A. Ryspayeva**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1748-6548>

**Khalida K. Sharipova**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5553-8156>

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

<sup>2</sup> Multi-profile city hospital No. 3 of Astana Akimat, Astana, Republic of Kazakhstan;

<sup>3</sup> NJSC «Astana Medical University», Astana, Republic of Kazakhstan.

### Summary

**Introduction:** The most available screening method for detecting intrauterine fetal growth restriction is a graph of uterine fundal height (FH) during pregnancy (gravidogram). Customized charts with indicators adjusted for ethnicity, age, parity, maternal anthropometric characteristics (height, weight, BMI), parity, pregnancy complications, morbid background, social factors.

**Aim:** To investigate the effect of maternal characteristics (age and parity) on (FH) during pregnancy, to detect fetal growth restriction.

**Materials and Methods:** The study design was a single-stage retrospective cross-sectional study. *Inclusion criteria for the study were:* presence of first trimester ultrasound screening at 10-14 weeks' gestation, uncomplicated pregnancy, singleton pregnancy. *Exclusion criteria:* multiple pregnancies, breech presentation, malposition (transverse, oblique), fetal weight up to 2500 grams and over 4000 grams, premature birth, hypertensive states, antepartum fetal death, abnormal fetal growth, abundant water, small water, extragenital pathology.

**Results:** We sampled 3,886 cases of term pregnancies in the cephalic presentation, which ended with a live birth weight of 2,500 to 4,000 grams. When the mean FH values were assessed by age group, significant differences were found at 26, 28, 31-32, 35, and 38 weeks of gestation. It was also found that with an increase in maternal age by 1 year one should expect an increase in FH at weeks 26, 28, 31, 35, 38 and 41 by 0.047 cm; 0.055 cm; 0.049 cm; 0.063 cm; 0.049 cm; 0.057 cm and 0.067 cm. When comparing the mean FH values by maternal parity group, the FH values were found to be higher at 26 to 27, 30 to 35, 37 to 38, and 41 weeks of gestation, and the FH values increased with each successive pregnancy. Using linear regression, it was found that at weeks 31 - 33, 35 weeks of gestation an increase in FH of 0.208 cm; 0.254 cm; 0.154 cm; 0.189 cm should be expected at weeks 38, 40 - 42 weeks, an increase in FH of 0.189 cm; 0.188 cm; 0.576 cm; 7.845 cm should be expected at weeks 38, 40 - 42 weeks.

**Conclusions:** Maternal age and maternal parity variables are influential factors on uterine fundal height during pregnancy after 31 weeks gestation.

**Key words:** uterine fundal height, parity, fetal growth restriction, customized charts, pregnancy.

### Резюме

## ВЛИЯНИЕ ПАРИТЕТА И ВОЗРАСТА МАТЕРИ НА РОСТ ВЫСОТЫ СТОЯНИЯ ДНА МАТКИ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ И ПРИМЕНЕНИЕ ИХ В ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫХ СТАНДАРТАХ

**Мерuert Г. Шарипова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5009-7387>

**Гульаш А. Танышева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9531-5950>

**Анар С. Кыстаубаева**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8712-3307>

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

**Зайтуна Г. Хамидуллини**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5324-8486>

**Жанылсын А. Рыспаева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1748-6548>

**Халида К. Шарипова**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5553-8156>

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

<sup>2</sup> ГКП на ПХВ «Многопрофильная городская больница №3 акимата г. Астана»,

г. Астана, Республика Казахстан;

<sup>3</sup> НАО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан.

**Введение:** Наиболее доступным скрининговым методом выявления задержки внутриутробного развития плода является график роста высоты стояния дна матки (ВДМ) во время беременности (гравидограмма). Персонализированные графики, показатели которых скорректированы с учетом этнической принадлежности, возраста, паритета, антропометрических характеристик матери (рост, вес, индекс массы тела), осложнений беременности, морбидного фона, социальных факторов.

**Цель:** Изучить влияние характеристик матери (возраста и паритета) на ВДМ во время беременности, для выявления нарушений роста плода.

**Материалы и методы:** Дизайн исследования - одномоментное ретроспективное поперечное исследование. *Критериями включения* в исследование являлись: наличие УЗИ скрининга первого триместра беременности в сроке 10-14 недель, неосложненное течение беременности, одноплодная беременность. *Критерии исключения:* многоплодная беременность, тазовое предлежание плода, неправильные положения плода (поперечное, косое), вес плода до 2500 грамм и свыше 4000 грамм, преждевременные роды, гипертензивные состояния, антенатальная гибель плода, ВПР плода, многоводие, маловодие, экстрагенитальная патология.

**Результаты:** Нами были отобраны 3886 случаев доношенной беременности в головном предлежании, закончившейся рождением живого плода с массой от 2500 до 4000 граммов. При оценке средних величин ВДМ в зависимости от возрастных групп были выявлены значимые различия в сроках 26, 28, 31 – 32, 35, 38 недель беременности. Также были выявлено, что при увеличении возраста матери на 1 год следует ожидать увеличение ВДМ в сроках 26, 28, 31, 35, 38 и 41 недель на 0,047 см; 0,055 см; 0,049 см; 0,063 см; 0,049 см; 0,057 см и 0,067 см. При сравнении средних величин ВДМ по группам паритета матери, было обнаружено, что в сроках 26 – 27, 30 – 35, 37 – 38, 41 недель беременности величины ВДМ были выше, и с каждой последующей беременностью величины ВДМ повышались. С помощью линейной регрессии выявлено, что при увеличении паритета на 1 роды следует ожидать увеличение ВДМ 31-33, 35 неделях на 0,208 см; 0,254 см; 0,154 см; 0,189 см, а в сроках 38, 40-42 неделях - на 0,189 см; 0,188 см; 0,576 см; 7,845 см.

**Выводы:** Переменные возраст и паритет матери являются влияющими факторами на высоту стояния дна матки во время беременности после 31 недель гестации.

**Ключевые слова:** высота стояния дна матки, паритет, нарушения роста плода, персонализированные графики, беременность.

Түйіндеме

## **ЖҮКТІЛІК КЕЗІНДЕГІ ЖАТЫР ТҮБІНІҢ ТҰРУ БИІКТІГІНЕ АНАСЫНЫҢ ЖАСЫ МЕН ПАРИТЕТІНІҢ ӘСЕРІ ЖӘНЕ ОЛАРДЫ ЖЕКЕЛЕНГЕН СТАНДАРТТАРДА ҚОЛДАНУ**

**Меруерт Г. Шарипова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5009-7387>

**Гуляш А. Танышева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9531-5950>

**Анар С. Кыстаубаева**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8712-3307>

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

**Зайтуна Г. Хамидуллина**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5324-8486>

**Жанылсын А. Рыспаева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1748-6548>

**Халида К. Шарипова**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5553-8156>

<sup>1</sup> «Семей Медицина Университеті» КеАҚ, Семей қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup> ШЖҚ МКК «Астана қала әкімдігінің №3 Көп профильді қалалық аурухана», Астана қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>3</sup> «Астана Медицина Университеті» КеАҚ, Астана қ., Қазақстан Республикасы.

**Кіріспе:** Ұрықтың жатырішілік дамуының тежелуінің ең қолжетімді скрининг әдісіне жүктілік кезінде жатыр түбінің тұру биіктігінің (ЖТТБ) өсу графигі (гравидограмма) жатады. Жекеленген графиктер көрсеткіштері анасының этносына, жасына, паритетіне, антрометриялық сипатына (бойы, салмағы, дене салмақ индексі), жүктілік асқынулары, морбидті фонды, әлеуметтік факторларына байланысты ескеріп тұрғызылады.

**Мақсаты:** Ұрықтың даму бұзылыстарын анықтау үшін жүктілік кезінде ЖТТБ анасының сипаттамаларының (жасы мен паритет) әсерін зерттеу.

**Материалдар мен тәсілдер:** Зерттеу дизайны – бір мезетті ретроспективті көлденең зерттеу. *Зерттеуге қосу критерийлеріне жатады:* жүктіліктің алғашқы үш айында 10-14 апта мерзімдегі УДЗ скрининг болуы, жүктіліктің асқынбаған ағымы, бір ұрықты жүктілік. *Зерттеуге қоспау критерийлері:* көп ұрықты жүктілік, ұрықтың жамбаспен орналасуы, ұрықтың дұрыс емес жағдайда орналасуы (көлденең, қиғаш), ұрықтың салмағы 2500 грамм дейін немесе 4000 граммнан жоғары, уақытынан ерте босану, гипертензиялық жағдайлар, ұрықтың

антенаталды өлуі, ұрықтың жатырішілік ақаулары, қағанақ суының көптігі, қағанақ суының аздығы, экстрагениталды патология.

**Нәтижелер:** Біз дене салмағы 2500 мен 4000 грамм арасында тірі ұрық тууымен аяқталған ұрық басымен орналасқан толық жетілген жүктіліктің 3886 жағдайын таңдап алдық. Анасының жасы топтары бойынша ЖТТБ орташа өлшемдерін салыстырған кезде жүктіліктің 26, 28, 31 – 32, 35, 38 апталарында айқын айырмашылықтар анықталды. Сонымен қатар, анасының жасы 1 жылға артқан кезде жүктіліктің 26, 28, 31, 35, 38 мен 41 апталарында ЖТТБ өлшемдері 0,047 см; 0,055 см; 0,049 см; 0,063 см; 0,049 см; 0,057 см мен 0,067 см артатыны анықталды. Анасының паритет топтары бойынша ЖТТБ орташа өлшемдерін салыстырған кезде жүктіліктің 26 – 27, 30 – 35, 37 – 38, 41 апта мерзімдерінде ЖТТБ өлшемі артқан, яғни әрбір келесі жүктілікпен ЖТТБ өлшемі артқан. Сызықты регрессия көмегімен анасының 1 босануға артқан кезде жүктіліктің 31-33, 35 апталарында ЖТТБ өлшемдерінің 0,208 см; 0,254 см; 0,154 см; 0,189 см артуын, ал 38, 40-42 апталарда - 0,189 см; 0,188 см; 0,576 см; 7,845 см артуын болжауға мүмкіндік беретіні анықталды.

**Қорытынды:** Анасының жасы мен паритеті ауысымдары жүктілік кезінде гестацияның 31 аптасынан кейін жатыр түбінің тұру биіктігіне әсер ететін факторларға жатады.

**Түйінді сөздер:** жатыр түбінің тұру биіктігі, паритет, ұрық дамуының бұзылуы, жекеленген графиктер, жүктілік.

#### Bibliographic citation:

Sharipova M.G., Tanysheva G.A., Kystaubayeva A.S., Shakhanova A.T., Khamidullina Z.G., Ryspayeva Zh.A., Sharipova Kh.K. Effect of maternal parity and age on uterine fundal height during pregnancy and their application in personalised standards // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 2, pp. 97-104. doi 10.34689/SH.2023.25.2.014

Шарипова М.Г., Танышева Г.А., Кыстаубаева А.С., Шаханова А.Т., Хамидуллина З.Г., Рыспаева Ж.А., Шарипова Х.К. Влияние паритета и возраста матери на рост высоты стояния дна матки во время беременности и применение их в персонализированных стандартах // *Наука и Здравоохранение*. 2023. 2(Т.25). С. 97-104. doi 10.34689/SH.2023.25.2.014

Шарипова М.Г., Танышева Г.А., Кыстаубаева А.С., Шаханова А.Т., Хамидуллина З.Г., Рыспаева Ж.А., Шарипова Х.К. Жүктілік кезіндегі жатыр түбінің тұру биіктігіне анасының жасы мен паритетінің әсері және оларды жекеленген стандарттарда қолдану // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2023. 2 (Т.25). Б. 97-104. doi 10.34689/SH.2023.25.2.014

#### Introduction

Improvement of antenatal care, prevention and reduction of perinatal losses are the main priority of modern obstetrics, both in the Republic of Kazakhstan and around the world. Timely and high-quality obstetric care is the main and important condition for the detection of pregnancy complications. Improving the quality of antenatal care and earlier identification of stillbirth risk factors reduces perinatal losses and improves pregnancy outcomes [1]. Perinatal mortality is closely related to the quality of antenatal care, medical interventions and the condition of the newborn at birth [13].

One of the main problems of antenatal care is the early detection of fetal growth disorders using available methods. Forecasting and timely detection of fetal growth retardation (FGR) is a significant parameter that directly affects the perinatal mortality rate. The most accessible screening method is a graph of the growth of the height of the uterine fundus (FH) during pregnancy (gravidogram). To assess the antenatal growth of the fetus, certain countries use population graphs, a number of countries use individualized (personalized) graph models. A population gravidogram is being developed for the population of a certain area with homogeneous features. The most qualitative observation is provided by personalized charts, the indicators of which are adjusted taking into account ethnicity, age, parity, anthropometric characteristics of the mother (height, weight, body mass index (BMI)), parity, pregnancy complications, morbid background, social factors, the influence of

psychoactive substances (smoking, alcohol, narcotic drugs). The influencing factors are also the characteristics of the fetus: gestational age, fetal sex, fetal weight, established after birth or antenatal [8]. The gestational age is determined by ultrasound studies conducted during pregnancy in the first or second trimester. Using ultrasound data of the first trimester, they help to establish the most accurate age [3]. Personalized charts allow for better monitoring of fetal growth, so scientists Jason Gardosi et al. It was noted that the training of medical personnel to work with these schedules and the assessment of fetal growth in regions with high rates of stillbirth reduces the rates of antenatal losses [6]. The authors claim that their proposed GROW graphs, which are based on indicators of the height of the uterine fundus, make it possible to calculate the estimated fetal weight on curves adjusted for characteristics known at the beginning of pregnancy, which makes it possible to detect fetal growth disorders in a timely manner [7].

*Ravula et al.* It was found that the introduction of personalized schedules increased the diagnosis of OCD from 51.1 to 67.1%, a decrease in the overall stillbirth rate from 4.4 to 3.4 per 1000 births, in addition, a decrease in the incidence of full-term newborns was noted [14]. Clausson et al. in their study, the effectiveness of population and individual schedules was compared, the results of which showed that individual assessment increases the detection of constitutionally small fetuses and reduces

unnecessary obstetric interventions, as well as a reduction in stillbirth by almost half, in case of timely diagnosis of fetal growth retardation [3].

The purpose of the study: to study the influence of the characteristics of the mother (age and parity) on the growth of the FH curves during pregnancy, in order to further apply these variables in the construction of individual diagrams in the Kazakh population.

#### Materials and methods.

*Research design:* Retrospective, one-time cross-sectional. A set of research materials was conducted in women's consultations and maternity hospitals in Semey and nearby settlements, Zyryanovsk, Astana, Aksu, Almaty, Atyrau from 2016 to 2021. The research was approved by the Local Ethics Committee of the NAO "Semey Medical University" (Protocol No. 2 of 10.25.2018). We studied individual cards of pregnant women and the history of childbirth: individual cards f # 077/y, # 111/y - 3805, birth history f # 096/y, 001/y - 3260. The criteria for inclusion in the study were: the presence of ultrasound screening of the first trimester of pregnancy at 10-14 weeks, uncomplicated pregnancy, single pregnancy. Exclusion criteria: multiple pregnancy, pelvic presentation of the fetus, incorrect fetal positions (transverse, oblique), fetal weight up to 2500 grams and over 4000 grams, premature birth, hypertensive conditions, antenatal fetal death, fetal CMF, polyhydramnios, low water, extragenital pathology. The gestation period was calculated at the time of each appearance from the index of the coccygeal-parietal size at the first screening ultrasound according to the Clinical Protocol of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan "Management of physiological pregnancy" dated September 19, 2013.

*Statistical analysis* was carried out using the StatTech v. 3.0.9 program (developed by Stattech LLC, Russia). Quantitative indicators were evaluated for compliance with the normal distribution using the Kolmogorov-Smirnov criterion. Since differences from the normal distribution were revealed, quantitative data were described using the median (Me) and the lower and upper quartiles (Q1 – Q3). Categorical data were described with absolute values and percentages.

The comparison of the two groups by quantitative indicator was performed using the Mann-Whitney U-test. Comparison of three or more groups by quantitative indicator was performed using the Kraskel-Wallis criterion. The direction and closeness of the correlation between the two quantitative indicators were assessed using Spearman's rank correlation coefficient. A predictive model characterizing the dependence of a quantitative variable on factors was developed using the linear regression method.

#### Results

Taking into account the inclusion and exclusion criteria, we selected 3886 cases of full-term pregnancy in head presentation, which ended with the birth of a live fetus weighing from 2500 to 4000 grams. The proportion of first-time patients was 33.12% (n=1287), repeat-giving 66.88% (n=2599). Among pregnant women with repeated births, the largest number were pregnant women with a history of 1 birth – 54.8% (n=1424). There were 2 births in the anamnesis in 31.4% (n=814), 3 births or more in 13.8% (n=361) of patients, respectively. More than 80% (n=3116) of pregnant women lived in the city, in rural areas 19.8% (n=770). By age, the distribution of pregnant

women was as follows: 3.4% (n=131) under the age of 20, 28.9% (n=1124) in the group of 20-24 years, the largest group consisted of patients aged 25-29 years - 33.4% (n=1299) of patients. The number of pregnant women aged 30-34 years was 22.1% (n=860), older than 35 years – 12.1% (n=472).

As a result of comparing the values of FH in pregnancy from 20 to 41 weeks, depending on age, significant differences were found (Table 1) at 26, 28, 31, 32, 35 and 37-38 weeks of pregnancy ( $p = 0.009$ ,  $p = 0.001$ ,  $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ ,  $p = 0.002$ ,  $p < 0.001$ , respectively).

When assessing the influence of the mother's age on FH by the method of correlation analysis, direct connections of weak crowding were established. Linear regression showed that an increase in the age of the mother by 1 year increases FH at 26, 28, 31, 35, 38 and 41 weeks by 0.047 cm; 0.055 cm; 0.049 cm; 0.063 cm; 0.049 cm; 0.057 cm and 0.067 cm, respectively. The resulting model explains 1.9%; 2.4%; 2.0%; 3.0%; 1.9%; 2.0% and 2.2% of the observed variance of FH in these terms of pregnancy. The analysis of the standing height of the uterine fundus was performed depending on the parity of labor (Table 2). According to the data obtained, statistically significant differences were found when comparing the FH of 26, 27, 29 - 38, 41 weeks, depending on the parity of childbirth ( $p = 0.022$ ,  $p = 0.028$ ,  $p = 0.034$ ,  $p = 0.022$ ,  $p = 0.001$ ,  $p < 0.001$ ,  $p = 0.009$ ,  $p = 0.011$ ,  $p < 0.001$ ,  $p = 0.047$ ,  $p = 0.007$ ,  $p < 0.001$ ,  $p = 0.033$ , respectively) (Table 2). The presence in the anamnesis of two births revealed a difference in the average values of FH compared with prim parous women at the terms of 26, 27, 30 and 34 weeks. ( $p = 0.022$ ,  $p = 0.028$ ,  $p = 0.022$ ,  $p = 0.011$ ). High rates of FH were more common in pregnant women who had a history of two births, at 31, 32, 33 weeks of pregnancy, compared with pregnant women who gave birth for the first time or for the second time (Table 2). High rates of FH were more common in pregnant women who had a history of childbirth at 35 and 38 weeks gestation. The more births there are in the anamnesis, the more often there were high rates of FH at 35 and 38 weeks of pregnancy. When analyzing the FH of 20-25 weeks, 28, 39, 40 and 42 weeks, depending on the parity of labor, we were unable to establish statistically significant differences.

A correlation analysis of the relationship between the height of the uterine fundus from age groups and parity groups was performed (Table 3). When assessing the connection of the FH of 31 - 33, 35 weeks and parity, weak tightness of direct connections were established. With an increase in parity by 1, we should expect an increase in WDM at week 31 by 0.208 cm; week 32 by 0.254 cm; week 33 by 0.154 cm and week 35 by 0.189 cm. The resulting model explains 1.4%, 1.6%, 0.8% and 1.1% of the observed variance of WDM 31 - 33 weeks, WDM 35 weeks, respectively.

When assessing the relationship between FH 38 weeks, FH 40 - 42 weeks and parity, there was a weak close direct correlation (Table 3). By the method of linear regression, it was found that with an increase in parity by 1 birth, an increase in FH of 38 weeks should be expected. at 0.189 cm; FH 40 weeks. by 0.188 cm; FH 41 weeks. at 0.576 cm and 42 weeks of FH. by 7.845 cm. The resulting model explains 0.9%, 0.7%, 6.4%, 66.1% observed variance, WDM 38 weeks, WDM 40 - 42 weeks. When studying the relationship between FH and maternal parity using correlation analysis (Table 3), we found that a weakly close direct relationship was established between FH and maternal parity.

Table 1.

Analysis of uterine floor height by gestational week according to age groups.

Term of the week	Age groups					p
	1 (Me)	2 (Me)	3 (Me)	4 (Me)	5 (Me)	
20	21	20	20	20	20	0.260
21	21	21	21	21	21	0.183
22	22	22	22	22	22	0.272
23	23	23	23	23	23	0.563
24	24	24	24	24	24	0.055
25	25	25	25	25	25	0.123
26	26	26	26	26	26	0.009* p <sub>5-2</sub> = 0.011
27	26	27	27	27	27	0.101
28	27	28	28	28	28	0.001* p <sub>4-1</sub> =0.044 p <sub>4-2</sub> =0.014
29	29	29	29	29	30	0.423
30	29	30	30	30	30	0.247
31	30	30	30	31	30	< 0.001* p <sub>3-2</sub> = 0.012 p <sub>4-2</sub> = 0.003
32	31	31	31	32	32	< 0.001* p <sub>4-2</sub> < 0.001 p <sub>5-2</sub> < 0.001
33	32	32	33	33	32	0.065
34	33	33	34	34	34	0.059
35	33.5	34	34	34	35	< 0.001* p <sub>3-1</sub> = 0.026 p <sub>4-1</sub> = 0.014 p <sub>5-1</sub> < 0.001 p <sub>5-2</sub> = 0.001
36	35	35	35	35	35	0.356
37	35	36	36	36	36	0.002* p <sub>3-1</sub> = 0.038 p <sub>4-1</sub> = 0.047 p <sub>5-1</sub> = 0.017
38	35	36	36	36	37	< 0.001* p <sub>4-1</sub> = 0.007 p <sub>5-1</sub> < 0.001 p <sub>5-2</sub> = 0.001 p <sub>5-3</sub> = 0.004
39	36	36	37	37	37	0.270
40	36	37	37	37	37,5	0.055
41	36.5	37	37	37	37,5	0.412
42			35.5	39	0.00	0.162

\* Kraskell-Wallis test, differences are statistically significant (p < 0.05).  
Group 1: under 20 years of age; Group 2: 20-24 years; Group 3: 25-29 years; Group 4: 30-34 years; Group 5: over 35 years

In a pairwise comparison of parity groups and UFH indicators in the subjects, it was found that statistically significant differences were revealed on 26-38, 41 (p=0.022; p=0.028; p=0.034; p=0.022; p=0.001; p<0.001; p=0.009; p=0.011; p< 0.001; p=0.047; p=0.007; p< 0.001; p=0.033, respectively), while on 21-25, 28, 37, 39, 40, 42 the dependence was not statistically significant for weeks. With an increase in parity for 1 birth, an increase in UFH in the terms of 31 - 33, 35 weeks by 0.208 cm; 0.254 cm; 0.154 cm; 0.189 cm, respectively, should be expected. The resulting model explains 1.4%; 1.6%; 0.8%; 1.1% of the observed WDM variance. With an increase in parity by 1 birth in terms of 38, 40, 41, 42 weeks, an increase in UFH by 0.189 cm; 0.188 cm; 0.576 cm; 7.845 cm, respectively, and in these terms, the resulting model explains 0.9%; 0.7%; 6.4%; 66.1% the observed variance of the UFH.

The evaluation of the dependence of fetal weight on quantitative factors was performed using the linear regression method (Table 4).

The observed dependence of fetal weight on the parity of childbirth and age groups is described by the linear regression equation:

Fetal mass = 3234.508 + 62.645X1 births + 106.520X2 births + 108.073X3 and more + 84.353X20-24 + 102.519X25-29 + 109.111X30-34 + 89.081X Older than 35 (1)

where Y is the value of the fetal mass, X1 births are Parity groups (0 – Absence of childbirth, 1 – 1 childbirth), X2 births are Parity groups (0 – Absence of childbirth, 1 – 2 births), X3 and more are Parity groups (0 – Absence of childbirth, 1 – 3 and more), X20-24 – Age groups (0 – younger than 20, 1 – 20-24), X25-29 – Age groups (0 – younger than 20, 1 – 25-29), X30-34 – Age groups (0 – younger than 20, 1 – 30-34), X Older than 35 – Age groups (0 – younger than 20, 1 – older than 35)

If there is a history of 1 birth, an increase in fetal weight by 62.645 grams should be expected, and after 2 births, an increase in fetal weight by 106.520 grams should be expected compared to prim parous women (1).

Also, in pregnant women with parity of 3 or more births, an increase in fetal weight by 108.073 grams should be expected. In the age group of 20-24 years, an increase in fetal weight by 84.353 grams should be expected compared to the age group under 20 years.

The subjects in the age group of 25-29 years should expect an increase in fetal weight by 102.519 grams, and in the group of women aged 30-34 years - by 109.111 grams compared with pregnant women younger than 20 years. In women over 35, an increase in fetal weight of 89.081 grams should be expected. The resulting regression model is

characterized by a correlation coefficient  $r_{xy} = 0.159$ , which corresponds to a weak tightness of the connection on the Chaddock scale. The model was statistically significant ( $p < 0.001$ ). The resulting model explains 2.5% of the observed variance of fetal mass.

Table 2.

#### Analysis of uterine floor height by gestational week according to parity groups.

Term of the week	Parity groups				p
	1 (Me)	2 (Me)	3 (Me)	4 (Me)	
20	20	20	20	20	0.417
21	21	21	21	21	0.537
22	22	22	22	22	0.152
23	23	23	23	23	0.352
24	24	24	24	24	0.532
25	25	25	25	25	0.337
26	26	26	26	26	0.022* $p_{2 \text{ birth} - \text{no birth}} = 0.040$
27	26	27	27	27	0.028* $p_{2 \text{ birth} - \text{no birth}} = 0.040$
28	27	28	28	28	0.194
29	29	29	29	30	0.034* $p_{3 \text{ or more births} - \text{no birth}} = 0.030$ $p_{3 \text{ or more births} - 1 \text{ birth}} = 0.046$
30	30	30	30	30	0.022* $p_{2 \text{ birth} - \text{no birth}} = 0.012$
31	30	30	31	30	0.001* $p_{2 \text{ birth} - \text{no birth}} = 0.001$ $p_{2 \text{ birth} - 1 \text{ birth}} = 0.011$
32	31	31	32	32	< 0.001* $p_{2 \text{ birth} - \text{no birth}} < 0.001$ $p_{2 \text{ birth} - 1 \text{ birth}} = 0.015$
33	32	33	33	33	0.009* $p_{1 \text{ birth} - \text{no birth}} = 0.037$ $p_{2 \text{ birth} - \text{no birth}} = 0.037$
34	33	33	34	33	0.011* $p_{2 \text{ родов} - \text{no birth}} = 0.006$
35	34	34	35	35	< 0.001* $p_{2 \text{ birth} - \text{no birth}} < 0.001$ $p_{3 \text{ or more births} - \text{no birth}} = 0.023$ $p_{2 \text{ birth} - 1 \text{ birth}} = 0.006$
36	35	35	35	35	0,047*
37	36	36	36	36	0.007* $p_{3 \text{ or more births} - \text{no birth}} = 0.018$
38	36	36	36	37	< 0.001* $p_{1 \text{ birth} - \text{no birth}} = 0.009$ $p_{2 \text{ birth} - \text{no birth}} = 0.001$ $p_{3 \text{ or more births} - \text{no birth}} = 0.019$
39	37	37	37	37	0.534
40	37	37	37	38	0.056
41	36	36	37	39	0.033*
42	35	36	39	0	0.296

\* Kraskell-Wallis test, differences are statistically significant ( $p < 0.05$ ).  
Group 1 - no birth; group 1 - 1 birth; group 3 - 2 birth; group 4 - 3 or more births;

Table 3.

#### Correlation analysis uterine floor height by gestational week as a function of age and parity groups.

Term of the week	Characteristics of the correlation Age and Uterine Floor Height			Characteristics of the correlation Parity and Uterus Floor Height		
	p	Tightness	p	p	Tightness	p
20	0.049	No relationship	0.159	0.059	No relationship	0.089
21	0.071	No relationship	0.047*	0.045	No relationship	0.211
22	0.062	No relationship	0.139	0.081	No relationship	0.053
23	0.036	No relationship	0.373	0.047	No relationship	0.245
24	0.060	No relationship	0.071	0.041	No relationship	0.210
25	0.060	No relationship	0.073	0.052	No relationship	0.121
26	0.137	Weak relationship	< 0.001*	0.097	No relationship	0.007*
27	0.061	No relationship	0.050*	0.080	No relationship	0.011*
28	0.151	Weak relationship	< 0.001*	0.064	No relationship	0.126
29	0.075	No relationship	0.043*	0.078	No relationship	0.035*
30	0.067	No relationship	0.010*	0.056	No relationship	0.032*
31	0.107	Weak relationship	< 0.001*	0.143	Weak relationship	< 0.001*

Continuation of the Table 3.

Term of the week	Characteristics of the correlation Age and Uterine Floor Height			Characteristics of the correlation Parity and Uterus Floor Height		
	$\rho$	Tightness	$p$	$\rho$	Tightness	$p$
32	0.147	Weak relationship	< 0.001*	0.191	Weak relationship	< 0.001*
33	0.110	Weak relationship	0.002*	0.042	No relationship	0.223
34	0.079	No relationship	0.007*	0.092	No relationship	0.001*
35	0.128	Weak relationship	< 0.001*	0.147	Weak relationship	< 0.001*
36	0.068	No relationship	0.010*	0.065	No relationship	0.014*
37	0.093	No relationship	< 0.001*	0.093	No relationship	< 0.001*
38	0.109	Weak relationship	< 0.001*	0.124	Weak relationship	< 0.001*
39	0.027	No relationship	0.400	0.056	No relationship	0.083
40	0.104	Weak relationship	0.008*	0.068	No relationship	0.082
41	0.227	Weak relationship	0.006*	0.161	Weak relationship	0.054
42	-0.190	Weak relationship	0.652	-0.079	No relationship	0.853

\* Spearman rank correlation coefficient, differences are statistically significant ( $p < 0.05$ )

Table 4.

**Analysis of fetal weight as a function of birth parity, age groups.**

	B	Std. error	t	p
Intercept	3234.508	29.014	111.481	< 0.001*
Parity groups: 1 births	62.645	13.814	4.535	< 0.001*
Parity groups: 2 births	106.520	17.141	6.214	< 0.001*
Parity groups: 3 or more	108.073	23.039	4.691	< 0.001*
Age groups: 20-24	84.353	30.868	2.733	0.006*
Age groups: 25-29	102.519	31.578	3.247	0.001*
Age groups: 30-34	109.111	32.976	3.309	< 0.001*
Age groups: over 35	89.081	35.432	2.514	0.012*

\* differences are statistically significant ( $p < 0.05$ )

**Discussion**

In this study, we studied the influence of the variables age and maternal parity on the growth of UFH during pregnancy in head diligence, which ended with the birth of a live fetus weighing from 2500 to 4000 grams. A number of other factors have a significant impact on fetal growth, such as ethnicity, fetal characteristics (gestational age, sex, fetal weight) [15], social, genetic, environmental, nutritional and others [4], the influence of which in each population must be considered without fail. According to our results, in the Kazakh population, pregnant women over 30 years of age are more likely to have higher rates of UFH compared to pregnant women under 20 years of age, the greatest difference was found in the terms of 28, 31, 32, 35 and 37, 38 weeks of pregnancy, i.e. in the third trimester of pregnancy.

When studying the average values of UFH depending on the mother's parity groups, we found that in the terms of 26-35 weeks of pregnancy, women who had previously given birth had high rates of UFH and high rates were more common with each birth. In quantitative terms, with an increase in parity for 1 delivery, UFH increases in gestation periods of 31-33. 35 weeks by 0.208 cm; 0.254 cm; 0.154 cm; 0.189 cm, respectively, and at 38, 40.41, 42 weeks - by 0.189 cm; 0.188 cm; 0.576 cm; 7.845 cm, respectively. High rates of UFH at 31-33 weeks were more common in pregnant women who had a history of two births compared to pregnant women who give birth for the first time or for the second time. And at 35 and 38 gestational weeks, high rates of UFH were more common in pregnant women who had a history of childbirth. The more births there are in the anamnesis, the more often there were high rates of FH at 35 and 38 weeks of pregnancy. In a recent study, the authors found that maternal

parity affects fetal weight regardless of the gestational week. And with an increase in the gestational week, the size and weight of the fetus was higher in repeat-bearing women compared to prim parous [10].

Our data are consistent with the results of other authors, according to which individual standards should be adjusted taking into account the characteristics of the mother, such as age and parity [9,12].

In one prospective controlled non-randomized study, where serial measurements of FH were performed and individual tables were constructed, they led to an increase in the antenatal detection of fetal growth retardation up to 48% and excess fetal growth for gestational age up to 46% [10,11]. The authors claim that in children with a large size for gestational age, they were much less likely to be referred for further examination and early detection of excessive fetal growth was missed.

There are also conflicting opinions about individual fetal growth tables. Some authors argue that further large-scale studies are needed to study the benefits and harms (including perinatal mortality) from the use of individual fetal growth tables in various conditions and when measuring both FH and ultrasound [2]. For early detection of fetal growth retardation, the estimated fetal weight is more sensitive and specific. But when assessing the weight of the fetus, it is necessary to take into account factors such as the age and parity of the mother, as well as other non-invasive methods for diagnosing the gestational age of the fetus. Since non-compliance with these factors can lead to errors in the estimated weight of the fetus [17].

The practical significance of these results is determined by the fact that the prognostic significance of any graph of



FH curves increases in the third trimester, when fetal growth retardation occurs as a result of obstetric complications of pregnancy [5, 16].

The results of our study show that when creating individual diagrams, it is necessary to take into account the parity and age of the mother as risk factors for the identification of the IMF and include them for further study. Therefore, the study and evaluation of the impact of individual standards or schedules on the early detection of APS requires further study.

#### Conclusions

Thus, in the Kazakh population, when developing individual growth schedules for FH during pregnancy, it is necessary to take into account variables such as age and maternal parity. In the study, pregnant women over 30 years old and with a history of childbirth had high rates of FH. The frequency of childbirth increases FH with each subsequent pregnancy. These variables have a statistically significant effect on the values of the height of the uterine fundus during pregnancy. The standard schedules offered for a certain country do not allow to fully assess and timely identify pathological abnormalities in a certain population.

#### Authors' contribution:

Sharipova M.G., Shakhanova A.T. - literature search, writing draft version, descriptive part.

Tanysheva G.A., Kystabayeva A.S. - scientific supervision, comments to the draft version, approval of the final version.

Sharipova M.G., Shakhanova A.T., Khamidullina Z.G. - formal analysis, conceptualization and conceptualization.

Ryspayeva Zh.A., Sharipova Kh.K. - data typing, correspondence with the journal editorial board.

**Funding:** No third-party funding was provided.

**Conflict of interest:** The authors declare that there is no conflict of interest.

**Publication details:** This material has not been published in other journals and is not under consideration by other publishers.

#### Literature:

1. Barros F.C. *et al.* Global report on preterm birth and stillbirth (3 of 7): evidence for effectiveness of interventions // BMC pregnancy and childbirth. 2010. Vol. 10 Suppl 1, P.S3.

2. Carberry A.E. *et al.* Customised versus population-based growth charts as a screening tool for detecting small for gestational age infants in low-risk pregnant women // The Cochrane database of systematic reviews. 2014. Vol. 2014, №5. P. CD008549.

3. Clausson B. *et al.* Perinatal outcome in SGA births defined by customised versus population-based birthweight standards // BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology. 2001. Vol. 108, № 8. P. 830–834.

4. Duhig K., Myers J. Detecting fetal growth restriction with customised assessment: Is the jury still out? // PLoS medicine. 2022. Vol. 19, № 6. P. e1004028.

5. Frusca T. *et al.* Fetal size and growth velocity in chronic hypertension // Pregnancy hypertension. 2017. Vol.

10. P. 101–106.

6. Gardosi J. *et al.* Association between reduced stillbirth rates in England and regional uptake of accreditation training in customised fetal growth assessment // BMJ Open. 2013. Vol. 3, № 12. P. e003942.

7. Gardosi J. Customized charts and their role in identifying pregnancies at risk because of fetal growth restriction // Journal of obstetrics and gynaecology Canada: JOGC. Elsevier Masson SAS, 2014. Vol. 36, № 5. P. 408–415.

8. Gardosi J., Clausson B., Francis A. The value of customised centiles in assessing perinatal mortality risk associated with parity and maternal size // BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology. 2009. Vol. 116, № 10. P. 1356–1363.

9. Gardosi J. *et al.* Customized growth charts: rationale, validation and clinical benefits // American journal of obstetrics and gynecology. Elsevier Inc., 2018. Vol. 218, № 2S. P. S609–S618.

10. Gardosi J., Francis A. Controlled trial of fundal height measurement plotted on customised antenatal growth charts // British journal of obstetrics and gynaecology. 1999. Vol. 106, № 4. P. 309–317.

11. Gelbaya T.A., Nardo L.G. Customised fetal growth chart: a systematic review. // Journal of obstetrics and gynaecology: the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology. 2005. Vol. 25, № 5. P. 445–450.

12. Kiserud T. *et al.* The World Health Organization fetal growth charts: concept, findings, interpretation, and application // American journal of obstetrics and gynecology. 2018. Vol. 218, № 2S. P. S619–S629.

13. Millogo T. *et al.* Factors associated with fresh stillbirths: A hospital-based, matched, case-control study in Burkina Faso // International Journal of Gynecology & Obstetrics. 2016. Vol. 135, № S1. P. S98–S102.

14. Ravula P.C. *et al.* Impact of introduction of the growth assessment protocol in a South Indian tertiary hospital on SGA detection, stillbirth rate and neonatal outcome // Journal of perinatal medicine. 2022. Vol. 50, № 6. P. 729–736.

15. Tarca A.L. *et al.* A new customized fetal growth standard for African American women: the PRB/NICHD Detroit study // American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2018. Vol. 218, № 2. P. S679–S691.e4.

16. Williams M. *et al.* Fetal growth surveillance – Current guidelines, practices and challenges // Ultrasound. 2018. Vol. 26, № 2. P. 69–79.

17. Wallace J.M., Agard J.P., Horgan G.W. A new customised placental weight standard redefines the relationship between maternal obesity and extremes of placental size and is more closely associated with pregnancy complications than an existing population standard // Journal of developmental origins of health and disease. 2020. Vol. 11, № 4. P. 350–359.

#### \* Corresponding author:

Sharipova Meruert – Assistant in the Department of Obstetrics and Gynaecology A.A. Kozbagarov, MD, NJSC «Semey medical university», city of Semey, Republic of Kazakhstan.

Postal address: Republic of Kazakhstan, 071400, Semey, Abaya st. 103.

E-mail: meruert\_sharipov@mail.ru

Phone: 8 701 748 97 91

Received: 10 March 2023 / Accepted: 28 April 2023 / Published online: 30 April 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.2.015

UDC 617-089.844- 615.036.8

## EVALUATION OF THE EFFICACY 5-FLUOROURACIL ON ERECTILE FUNCTION IN PATIENTS UNDER SURGICAL TREATMENT OF BENIGN PROSTATE HYPERPLASIA

**Yerbol M. Kairambayev**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1399-1451>

**Tolkyn A. Bulegenov**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6392-2748>

**Kuat D. Akimzhanov**<sup>1</sup>, **Muratkan T. Kuderbayev**<sup>1</sup>, **Alexander I. Neimark**<sup>2</sup>,

**Yerbol M. Smail**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3881-3747>

**Oxana A. Yurkovskaya**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4336-159X>

**Zhanar M. Zhumanbayeva**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8941-862X>

**Nataliya E. Glushkova**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1400-8436>

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

<sup>2</sup> Altay State Medical University, Barnaul, Russian Federation;

<sup>3</sup> Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Republic of Kazakhstan.

### Abstract

**Introduction.** The prevalence of erectile dysfunction in benign prostatic hyperplasia (BPH) is 5.2-40%. Urethral strictures as a complication of transurethral resection of the prostate is a risk factor for the development of postoperative erectile dysfunction.

**The purpose** of the study is to evaluate the effectiveness of the prophylactic use of 5-fluorouracil in relation to erectile dysfunction in patients undergoing surgery for BPH.

**Materials and methods.** The study included 246 patients who underwent surgery, with an average age of 70.0±8.0 years. The main group included 124 patients who, in addition to the standard postoperative treatment in the hospital, received prophylactic intervention after surgery in the form of washing with a solution of 5-fluorouracil using a modified three-way catheter. The control group consisted of 122 combined patients who underwent surgery for BPH and received standard postoperative treatment. To assess erectile dysfunction, the IIEF-5 questionnaire was used 3 and 6 months after surgery. All statistical analysis procedures were performed using the SPSS 20 program. For qualitative data, the significance of differences in groups was determined by calculating the Chi-square ( $\chi^2$ ) test. For quantitative data, the result was expressed as the median and 25-75 percentiles. Calculations of the significance of differences were made using the Mann-Whitney test.

**Results.** A statistically significant improvement in the erectile function of patients in both the main and control groups was established after surgery for 6 months ( $\chi^2 = 115.356$ ;  $p < 0.001$ ;  $\chi^2 = 115.034$ ;  $p < 0.001$ , respectively). At the same time, in the main study group, the indicators had statistically significant differences with the control group. A twofold decrease in subjective symptoms of erectile dysfunction was shown in all patients, however, in the main study group, changes in these indicators were statistically significantly more pronounced ( $p=0.014$  after 3 months;  $p=0.007$  after six months).

**Conclusion.** The high efficiency of the prophylactic use of 5-fluorouracil by irrigation of the bladder and urethra in relation to the erectile function of patients who underwent surgery for benign prostatic hyperplasia was established.

**Key words:** *benign prostatic hyperplasia, surgery, 5-fluorouracil, erectile function.*

### Резюме

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ 5-ФТОРУРАЦИЛА ПРИ ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ, ОПЕРИРОВАННЫХ ПО ПОВОДУ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**Ербол М. Кайрамбаев**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1399-1451>

**Толкын А. Булегенов**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6392-2748>

**Кuat Д. Акимжанов**<sup>1</sup>, **Муратхан Т. Кудербаяев**<sup>1</sup>, **Александр И. Неймарк**<sup>2</sup>,

**Ербол М. Смаил**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3881-3747>

**Оксана А. Юрковская**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4336-159X>

**Жанар М. Жуманбаева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8941-862X>

**Наталья Е. Глушкова**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1400-8436>

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

<sup>2</sup> Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул, Российская Федерация;

<sup>3</sup> Казахский Национальный университет им. аль-Фараби, г. Алматы, Республика Казахстан.

**Введение.** Распространенность эректильной дисфункции при доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) составляет 5,2-40%. Стриктуры уретры как осложнение трансуретральной резекции простаты является фактором риска развития послеоперационных нарушений эректильной функции.

**Цель** исследования - оценка эффективности профилактического применения 5-фторурацила в отношении эректильной дисфункции у пациентов, перенесших оперативное вмешательство по поводу ДГПЖ.

**Материалы и методы.** В исследование включены 246 пациентов, перенесших аденомэктомию, в среднем возрасте 70,0±8,0 лет. В основную группу вошли 124 пациента, получившие помимо стандартного послеоперационного лечения в стационаре профилактическое вмешательство после операции в виде промывания раствором 5-фторурацила с применением модифицированного трехходового катетера. Контрольную группу составили 122 совмещенных пациентов, перенесших оперативное вмешательство по поводу ДГПЖ и получивших стандартное послеоперационное лечение. Для оценки нарушений эректильной функции использовали анкету МИЭФ-5 через 3 и 6 месяцев после оперативного вмешательства. Все процедуры статистического анализа выполнялись с помощью программы SPSS 20. Для качественных данных значимость различий в группах была определена с помощью расчета критерия Хи-квадрат ( $\chi^2$ ). Для количественных данных результат был выражен в виде медианы и 25-75 перцентилей. Расчеты значимости различий были произведены с помощью расчета критерия Манна-Уитни.

**Результаты.** Установлено статистически значимое улучшение эректильной функции пациентов как основной, так и контрольной групп после оперативного вмешательства на протяжении 6 месяцев ( $\chi^2 = 115,356$ ;  $p < 0,001$ ;  $\chi^2 = 115,034$ ;  $p < 0,001$  соответственно). При этом в основной группе исследования показатели имели статистически значимые различия с группой контроля. Показано двукратное снижение субъективных симптомов нарушений эректильной функции у всех пациентов, однако в основной группе исследования изменения этих показателей оказались статистически значимо более выраженными ( $p=0,014$  через 3 месяца;  $p=0,007$  через полгода).

**Заключение.** Установлена высокая эффективность профилактического применения 5-фторурацила путем орошения мочевого пузыря и уретры в отношении эректильной функции пациентов, перенесших оперативное вмешательство по поводу доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

**Ключевые слова:** доброкачественная гиперплазия предстательной железы, оперативное вмешательство, 5-фторурацил, эректильная функция.

Түйіндеме

## **5-ФТОРУРАЦИЛДІ ҚУЫҚ АСТЫ БЕЗІНІН ГИПЕРПЛАЗИЯСЫНА БАЙЛАНЫСТА ОПЕРАЦИЯ ЖАСАЛҒАН НАУҚАСТАРДА ЭРЕКТИЛЬДІ ДИСФУНКЦИЯСЫНЫҢ АЛДЫН АЛУ МАҚСАТЫНДА ҚОЛДАНУДЫҢ ТИІМДІЛІГІН БАҒАЛАУ**

**Ербол М. Кайрамбаев<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-1399-1451>

**Толкын А. Булегенов<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-6392-2748>

**Куат Д. Акимжанов<sup>1</sup>, Муратхан Т. Кудербаев<sup>1</sup>, Александр И. Неймарк<sup>2</sup>,**

**Ербол М. Смаил<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-3881-3747>

**Оксана А. Юрковская<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-4336-159X>

**Жанар М. Жуманбаева<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-8941-862X>

**Наталья Е. Глушкова**, <https://orcid.org/0000-0003-1400-8436>

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

<sup>2</sup> Алтай мемлекеттік медицина университеті, Барнаул, Ресей Федерациясы;

<sup>3</sup> Ал-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы.

**Кіріспе.** Қуықасты безінің қатерсіз гиперплазиясында (ҚБҚГ) эректильді дисфункцияның таралуы 5,2-40% құрайды. Қуықасты безінің трансуретральды резекциясының асқынуы ретінде уретральды стриктуралар операциядан кейінгі эректильді дисфункция дамуының қауіп факторы болып табылады.

Зерттеудің мақсаты -5-фторурацилді ҚБҚГ байланыста операция жасалған науқастарда эректильді дисфункциясының алдын алу мақсатында қолданудың тиімділігін бағалау болды.

**Материалдар мен тәсілдер.** Зерттеуге аденомэктомия жасалған 246 науқас қатысты, олардың орташа жасы 70,0±8,0 жыл. Негізгі топқа стационарда стандартты операциядан кейінгі емнен басқа, модификацияланған үш өзекті катетерді қолдану арқылы 5-фторурацил ерітіндісімен жуу түріндегі операциядан кейін профилактикалық араласу жүргізілген 124 науқас кірді. Бақылау тобына ҚБҚГ байланыста операция жасалған және операциядан кейінгі стандартты ем алған 122 біріктірілген пациенттер кірді. Эректильді дисфункцияны бағалау үшін операциядан кейін 3 және 6 айдан кейін МИЭФ-5 сауалнамасы қолданылды. Барлық статистикалық талдау шаралары SPSS 20 бағдарламасы арқылы орындалды. Сапалық деректер үшін топтардағы айырмашылықтардың маңыздылығы Хи-квадрат ( $\chi^2$ ) тестін есептеу арқылы анықталды. Сандық деректер үшін нәтиже медиана және 25-75 перцентиль

ретінде көрсетілді. Айырмашылықтардың маңыздылығын есептеулер Манн-Уитни тестінің есебін қолдану арқылы жүргізілді.

**Нәтижелер.** Негізгі және бақылау топтарындағы пациенттердің эректільді функциясының статистикалық маңызды жақсаруы операциядан кейін 6 айдан соң анықталды ( $\chi^2 = 115,356$ ;  $p < 0,001$ ;  $\chi^2 = 115,034$ ;  $p < 0,001$  тиісінше). Сонымен қатар, негізгі зерттеу тобында көрсеткіштер бақылау тобымен статистикалық маңызды айырмашылықтарға ие болды. Барлық емделушілерде эректільді дисфункцияның субъективті белгілерінің екі есе төмендеуі байқалды, алайда негізгі зерттеу тобында бұл көрсеткіштердегі өзгерістер статистикалық тұрғыдан айтарлықтай айқын болды (3 айдан кейін  $p=0,014$ ; 6 айдан кейін  $p=0,007$ ).

**Қорытынды.** Қуықасты безінің қатерсіз гиперплазиясына операция жасалған науқастардың эректільді қызметіне қатысты қуық пен уретраны жуу арқылы 5-фторурацилді профилактикалық қолданудың жоғары тиімділігі анықталды.

**Түйінді сөздер:** қуық асты безінің қатерсіз гиперплазиясы, хирургия, 5-фторурацил, эректільді функция.

#### Bibliographic citation:

Kairambayev Ye.M., Bulegenov T.A., Akimzhanov K.D., Kuderbayev M.T., Neimark A.I., Smail. Ye.M., Yurkovskaya O.A., Zhumanbayeva Zh.M., Glushkova N.E. Evaluation of the efficacy 5-fluorouracil on erectile function in patients under surgical treatment of benign prostate hyperplasia // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 2, pp. 105-110. doi 10.34689/SH.2023.25.2.015

Кайрамбаев Е.М., Булегенов Т.А., Акимжанов К.Д., Кудербаев М.Т., Неймарк А.И., Смаил Е.М., Юрковская О.А., Жуманбаева Ж.М., Глушкова Н.Е. Оценка эффективности профилактического применения 5-фторурацила при эректільной дисфункции у пациентов, оперированных по поводу доброкачественной гиперплазии предстательной железы // *Наука и Здравоохранение*. 2023. 2(Т.25). С. 105-110. doi 10.34689/SH.2023.25.2.015

Кайрамбаев Е.М., Булегенов Т.А., Акимжанов К.Д., Кудербаев М.Т., Неймарк А.И., Смаил Е.М., Юрковская О.А., Жуманбаева Ж.М., Глушкова Н.Е. 5-фторурацилді қуық асты безінің гиперплазиясына байланыста операция жасалған науқастарда эректільді дисфункциясының алдын алу мақсатында қолданудың тиімділігін бағалау // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2023. 2 (Т.25). Б. 105-110. doi 10.34689/SH.2023.25.2.015

#### Introduction

Benign prostatic hyperplasia (BPH) is the most common benign neoplasm in men over 40 years of age; it is diagnosed in approximately 8% of men in their fourth decade, 50% in those in their fifties, and in 90% of men over 80 years of age [12]. Normally, the prostate gland has a weight of 20-30 g. BPH is characterized by a change in the size of the prostate, as well as clinical symptoms from the lower urinary tract in the form of obstruction (feeling of incomplete emptying of the bladder, weak urine stream) or irritation (dysuria, strangury, frequent urination) [4]. BPH may be asymptomatic, respond to lifestyle changes, or require medication or surgery; the severity of symptoms has a direct correlation with age [8]. In addition to age, risk factors for BPH include obesity, type 2 diabetes, high alcohol consumption, and low physical activity [11, 16, 18].

Treatment for BPH includes both a medical approach and surgery. Indications for surgical treatment of BPH are the following: ineffectiveness of drug therapy, refractory urinary retention, recurrent urinary tract infection, persistent hematuria, the presence of bladder stones, and renal failure [10]. The most commonly performed surgical operation is transurethral resection of the prostate (TURP), which is considered the gold standard for the treatment of BPH. As part of the preoperative assessment, patients should be screened for urinary tract infection: if present, it should be treated prior to surgery. Potential complications of TURP include retrograde ejaculation, erectile dysfunction, hematuria, urethral stricture, and urinary tract infection. Approximately 5-10% of the patients who undergo TURP may need a second operation after 10 years [13]. Open adenectomy is usually performed in the case of a large (>100 cm<sup>3</sup>) hyperplastic prostate [4].

The development of urethral strictures may be the result of excessive traumatization of the mucosa during endoscopy of the bladder and the use of a resectoscope with the development of inflammatory reactions preceding surgical intervention of sclerotic changes in the wall of the urethra and the prostate itself due to the peculiarities of its morphological structure. These features include the presence of sclerotic processes and hyalinization of vessels in the prostate gland; it increases the risk of postoperative bleeding due to loss of elasticity and the ability of the vessel to hold blood clots that form under thermal exposure during surgery. This is also facilitated by the productive inflammation and granulation formations containing a large number of blood vessels, which increase the possibility of bleeding of the prostate bed after surgery [5, 9].

The prevalence of erectile dysfunction in BPH is 5.2-40%. Patients with this disease are 1.33-6.24 times more likely to have erectile dysfunction than those without it. In a study by Mexican scientists (2021), it was shown that in men at an average age of 65 years, erectile dysfunction against the background of BPH is 70.3%, while its severity ranges from mild to moderate [14]. After surgical treatment of BPH, improvement in erectile function has been registered for three months [15]. However, the development of urethral strictures, as one of the most common complications of transurethral resection of the prostate, is a risk factor for the development of postoperative erectile dysfunction [17].

In the world literature, there are a sufficient number of studies evaluating the effectiveness of the treatment of conditions associated with fibroblast proliferation (strictures, stenosis, keloid scars) using both surgical methods and various drugs, among which the most accepted is the

treatment with the use of local administration of corticosteroids (triamcinolone, methylprednisolone). However, in recent years, evidence has accumulated that up to 50% of such clinical situations are characterized by resistance to corticosteroid treatment [6], which necessitates the search for other drugs with antiproliferative activity. One of these drugs, which have recently attracted the attention of many researchers and practitioners, is 5-fluorouracil [1].

5-Fluorouracil is an antitumor analogue of pyrimidine that has an inhibitory effect on fibroblasts. One of the mechanisms of action of 5-fluorouracil may involve inhibition of type I collagen gene expression, which is induced by TGF- $\beta$  (transforming growth factor beta, a protein representative of cytokines that controls proliferation and cell differentiation). Thus, the inhibition of excess collagen synthesis occurs similarly to the action of corticosteroids [3, 20].

**The aim** of our study is to evaluate the effectiveness of the prophylactic use of 5-fluorouracil against erectile dysfunction in patients undergoing surgery for BPH.

#### Materials and methods

This study included 246 male patients living in the East Kazakhstan region who underwent surgery for benign prostatic hyperplasia (BPH) in the urological departments of the Semey Renal Center and the Emergency hospital in 2020- 2022. Of the operated patients, 131 patients underwent transurethral resection of the prostate, 115 underwent open adenectomy.

Table 1 presents the socio-demographic characteristics of individuals who underwent surgical treatment for BPH. Most of the studied patients were in the age range over 60 years (82.1%) and had the status of a pensioner (80.1%); the average age of the study participants was 70.0 $\pm$ 8.0 years.

Table 1.

#### Socio-demographic characteristics of the patients included in the study.

Characteristics	Number	%	
Age (years)	40-50	1	0.4%
	51-60	43	17.5%
	61-70	119	48.4%
	71-80	83	33.7%
Body mass index	> 25	77	31.3%
	25-30	120	48.8%
	>30	49	19.9%
Place of residence	City	187	76.0%
	Village	59	24.0%
Social status	worker	24	9.8%
	employee	9	3.7%
	pensioner	197	80.1%
	unemployed	4	1.6%
	disabled	1	0.4%
	others	11	4.5%
The presence of diabetes	Yes	38	15.44%
	No	208	84.56%

About a quarter of patients lived in rural areas and received a referral for surgical treatment from a doctor in district hospitals. Only 18.7% of patients were referred for treatment by outpatient urologists; approximately the same number of patients initially applied to the ambulance service; about a third of them received a referral from a general

practitioner after consulting by urologist. About 20% of patients were overweight or obese. Concomitant type 2 diabetes mellitus was diagnosed in 22 patients (17.7%) of the study group and in 16 patients (13.1%) of the control group.

The main study group included 124 patients who, in addition to the standard postoperative treatment in the hospital, received prophylactic intervention for five to ten days from the first day after surgery in the form of washing with a solution of 5-fluorouracil using a modified three-way catheter. The control group consisted of 122 patients matched by age, social status, place of residence and body mass index (BMI), who also underwent surgery for BPH. In the control group after surgery, standard treatment was carried out, including antibiotic therapy, hemostatic therapy, antispasmodics, analgesics, alpha-blockers, 5-alpha reductase inhibitors. In this group of patients, the bladder was washed with furacilin using a Foley catheter.

The utility model developed by us of a modified three-way Foley catheter (utility model patent No. 32 dated August 9, 2019) is used for bladder drainage followed by urethral lavage in the early and late postoperative period. This model is an improved model of a three-way Foley catheter [7], which has three channels: for the introduction of medicines and medicines, for excretion of urine, and for inflating the balloon. There are three holes at the distal end of the catheter. Two of them serve to remove urine, and the other one is for the administration of drugs.

To assess the severity of erectile dysfunction, we used the IIEF-5 questionnaire (International Index of Erectile Function) [19], which includes questions about how erectile dysfunction affected the patient's sexual life over the past four weeks. The survey was conducted 3 and 6 months after surgery. In addition, a survey of patients was conducted regarding the presence of retrograde ejaculation 3 and 6 months after surgical treatment.

The results of the study were analyzed using descriptive statistics methods. For categorical variables, data are given as absolute and relative numbers. For qualitative data, the significance of differences in groups was determined by calculating the Chi-square ( $\chi^2$ ) test. For quantitative data, given that the distribution was non-normal, the result was expressed as the median and 25-75 percentiles. Calculations of the significance of differences were made using the calculation of the Mann-Whitney test. The critical level of significance of differences in the groups was taken as  $p < 0.05$ . All statistical analysis procedures were performed using the SPSS 20 program.

#### Results and discussion

An analysis of the prevalence of erectile dysfunction, according to a survey, made it possible to judge that before surgery, erectile dysfunction occurred in more than a third of patients in both groups and did not have statistically significant differences in the study group and the control one (Table 2). Ten days after the operation, such disorders were found in the vast majority of cases in both groups, which is associated with damage to the nerve fibers of the pelvic plexus during surgery. Subsequently, the prevalence of erectile dysfunction in both groups progressively decreased, but remained higher than before surgery. At the same time, in the group receiving preventive intervention, the prevalence of erectile dysfunction was lower throughout the entire follow-up period ( $\chi^2 = 6.07$ ;  $p = 0.014$ ;  $\chi^2 = 7.16$ ;  $p = 0.007$  at 3 and 6 months, respectively).

Table 2.

**Comparative characteristics of erection in individuals of the studied groups in dynamics before and after surgery.**

Показатель		Studied groups				Statistical test of significance of differences	
		The main group		Control group		$\chi^2$	p-value
		Number	%	Number	%		
Erectile dysfunction before surgery	Yes	43	34.7	52	42.6	1.64	0.201
	No	81	65.3	70	57.4		
Erectile dysfunction 10 days after surgery	Yes	110	88.7	113	92.6	1.11	0.292
	No	14	11.3	9	7.4		
Erectile dysfunction 3 months after surgery	Yes	80	64.5	96	78.7	6.07	0.014
	No	44	35.5	26	21.3		
Erectile dysfunction 6 months after surgery	Yes	48	38.7	68	55.7	7.16	0.007
	No	76	61.3	54	44.3		

To assess the severity of erectile dysfunction, we used the IIEF-5 questionnaire (International Index of Erectile Function) (Table 3). Before surgery, the median of this indicator in both study groups was approximately the same and was at the level of a moderately severe degree of erectile dysfunction ( $p = 0.431$ ). 10 days after surgery, the index in both groups decreased and corresponded to a severe degree of erectile dysfunction; no statistically significant differences were found in the groups either. Statistically significant differences in the level of erectile disorders in the study groups appeared already 3 months after the operation; this trend continued until the end of the postoperative follow-up period. The severity of symptoms in the main study group was less pronounced and corresponded to moderate-mild and mild erectile

dysfunction after 3 and 6 months, respectively. In the control group, this indicator corresponded to a moderate and moderately mild degree of erectile dysfunction ( $p < 0.05$ ;  $p < 0.01$ , respectively).

Ejaculation disorders in the studied patients of both groups were represented by retrograde ejaculation (a violation of the process of ejaculation, when the release of seminal fluid is carried out in the proximal direction into the bladder). Such impaired ejaculation before surgery could be associated with dysfunction of the bladder neck or with side effects of long-term use of alpha-blockers [2]. After surgery, retrograde ejaculation has been associated with adenectomy leading to the removal of the support for the seminal tubercle, the formation of urethral stricture, or the use of alpha-blockers [2].

Table 3.

**Comparative characteristics of the severity of symptoms of erectile dysfunction in the study groups (international index of erectile function).**

IIEF-5	Studied groups						Statistical test of significance of differences	
	The main group			The control group			U-test	p-value
	Median	25th percentile	75th percentile	Median	25th percentile	75th percentile		
Before surgery	7.5	6.1	8.9	7.8	6.3	7.9	906.0	0.431
10 days after surgery	6.1	4.8	8.2	6.2	4.9	8.1	987.1	0.356
3 months after surgery	7.9	6.8	9.1	7.3	5.9	8.3	897.0	0.05
6 months after surgery	12.8	8.1	14.9	10.9	7.3	12.5	806.5	0.01
Dynamics within the group	$\chi^2 = 115.356$ ; $p < 0.001$			$\chi^2 = 115.034$ ; $p < 0.001$				

Before the operation, there were no statistically significant differences in the study groups for this indicator. Three months after surgery, ejaculation disorders in the vast majority of patients in both study groups without significant differences depending on the preventive intervention. However, after six months of

follow-up, approximately 15% of patients in the main study group noted partial recovery of ejaculation, while in the group that did not receive preventive intervention, the proportion of such patients was significantly lower (about 5%) ( $\chi^2 = 7.34$ ;  $p = 0.007$ ) (Table 4).

Table 4.

**Comparative characteristics of ejaculation in individuals of the studied groups in dynamics before and after surgery**

Ejaculation disorder		Studied groups				Statistical test of significance of differences	
		The main group		The control group		$\chi^2$	p-value
		Number	%	Number	%		
Before surgery	Yes	44	35.5	54	44.3	1.977	0.160
	No	80	64.5	68	55.7		
3 months after surgery	Yes	115	92.7	116	95.1	0.588	0.443
	No	9	7.3	6	4.9		
3 months after surgery	Yes	96	77.4	110	90.2	7.336	0.007
	No	28	22.6	12	9.8		

### Conclusion

The results of our study indicate that before surgery, 34.7% of patients with BPH in the main group and 42.6% of the control group had symptoms of erectile dysfunction. The differences were not statistically significant. According to the assessment of the international index of erectile function, we can judge a statistically significant improvement in the erectile function of patients in both the main and control groups after surgery for 6 months ( $\chi^2 = 115.356$ ;  $p < 0.001$ ;  $\chi^2 = 115.034$ ;  $p < 0.001$ , respectively). In the main study group, the rates had statistically significant differences with the control group ( $p < 0.05$  3 months;  $p < 0.001$  6 months after surgical treatment). A survey about the presence of symptoms of erectile dysfunction demonstrates an almost two-fold decrease in subjective symptoms of erectile dysfunction both in the main study group and in the control group after surgery. However, in the main study group, changes in these rates were statistically significantly more pronounced ( $p = 0.014$  after 3 months;  $p = 0.007$  six months after the intervention). There was also a significant decrease in ejaculation disorders in the main group compared to the control group six months after the operation ( $p = 0.007$ ). These data allow us to conclude that the prophylactic use of 5-fluorouracil by irrigation of the bladder and urethra is highly effective in terms of erectile function in patients undergoing surgery for benign prostatic hyperplasia.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest

**Authors' contribution:** Kairambayev Y., Neimark A. - concept and design, literature search, analysis or interpretation, writing; Bulegenov T., Yurkovskaya O. - interpretation, writing; Kuderbayev M., Zhumanbayeva Zh., Akimzhanov K., Smail Ye.M., Glushkova N.Ye. - search and selection of articles.

The results of this study are published for the first time. This study is initiative

**Funding.** This research did not receive any financial support

### References:

- Alexandrescu D., Fabi S., Yeh L.C., Fitzpatrick R.E., Goldman M.P. Comparative results in treatment of keloids with Intralesional 5-FU/Kenalog, 5-FU/Verapamil, Enalapril Alone, Verapamil Alone, and Laser: a case report and review of the literature // *J Drug Dermatol.* 2016. Vol. 15. P.1442–1447.
- Bapir R., Bhatti K.H., Eliwa A., Garcia-Perdomo H.A., Gherabi N., Hennessey D., Magri V., Mourmouris P. et al. Effect of alpha-adrenoceptor antagonists on sexual function. A systematic review and meta-analysis // *Arch Ital Urol Androl.* 2022. Vol.94(2). P.252-263.
- Bijlard E., Steltenpool S., Niessen F.B. Intralesional 5-fluorouracil in keloid treatment: a systematic review // *Acta Dermato-Venereol.* 2015. Vol. 95. P. 778–782.
- European Association of Urology «Guidelines on Benign Prostatic Hyperplasia» Update March 2004 [http://www.urotoday.com/images/stories/documents/prod/\(August, 2004\).](http://www.urotoday.com/images/stories/documents/prod/(August, 2004).)
- Favorito L.A. Urethral stricture: the oldest urologic disease in 2017 // *Int Braz J Urol.* 2017. Vol.43(1). P.1-2.

6.Hietanen K.E., Järvinen T.A., Huhtala H., Tolonen T.T., Kuokkanen H.O., Kaartinen I.S. Treatment of keloid scars with intralesional triamcinolone and 5-fluorouracil injections - a randomized controlled trial // *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2019. Vol.72(1). P. 4-11.

7.Jones M., Steggall M., Gelbart M. Catheterisation. Indwelling catheters in adults. City University, London 2012, 19 p.

8.Kapoor A. Benign prostatic hyperplasia (BPH) management in the primary care setting // *Can J Urol.* 2012. Vol.19 (Suppl 1). P.10–17.

9.King C., Rourke K.F. Urethral Stricture is Frequently a Morbid Condition: Incidence and Factors Associated With Complications Related to Urethral Stricture // *Urology.* 2019. Vol.132. P.189-194.

10.Langan R.C. Benign Prostatic Hyperplasia // *Prim Care.* 2019. Vol.46(2). P.223-232.

11.Lokeshwar S.D., Harper B.T., Webb E., Jordan A., Dykes T.A., et al. Epidemiology and treatment modalities for the management of benign prostatic hyperplasia // *Transl Androl Urol.* 2019. Vol.8(5). P.529-539.

12.McVary K.T. BPH: epidemiology and comorbidities // *Am J Manag Care.* 2006. Vol.12 (5 suppl): P.122–128.

13.McVary K.T., Roehrborn C.G., Avins A.L. Update on AUA guideline on the management of benign prostatic hyperplasia // *J Urol.* 2011. Vol.185(5). P.1793–1803.

14.Montiel-Jarquín A.J., Gutiérrez-Quiroz C.T., Pérez-Vazquez A.L., Ortiz-Agustín J.J., García-Galicia A., Loria-Castellanos J. Quality of life and erectile dysfunction in patients with benign prostatic hyperplasia // *Cir Cir.* 2021. Vol.89(2). P. 218-222.

15.Oka A.A.G., Duarsa G.W.K., Novianti P.A., Mahadewa T.G.B., Ryalino C. The impact of prostate-transurethral resection on erectile dysfunction in benign prostatic hyperplasia // *Res Rep Urol.* 2019. Vol.11. P.91-96.

16.Parsons J.K., Im R. Alcohol consumption is associated with a decreased risk of benign prostatic hyperplasia // *J Urol.* 2009. Vol.182. P.1463–1468.

17.Sangkum P., Levy J., Yafi F.A., Hellstrom W.J. Erectile dysfunction in urethral stricture and pelvic fracture urethral injury patients: diagnosis, treatment, and outcomes // *Andrology.* 2015. Vol.3(3). P.443-449.

18.Sarma A.V., St Sauver J.L., Hollingsworth J.M. Diabetes treatment and progression of benign prostatic hyperplasia in community-dwelling black and white men // *Urology.* 2012. Vol.79. P.102–108.

19.van Kollenburg R.A.A., de Bruin D.M., Wijkstra H. Validation of the Electronic Version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5 and IIEF-15): A Crossover Study // *J Med Internet Res.* 2019. Vol.21(7). e13490.

20.Zhou W., Yu Q., Ma J., Xu C., Wu D., Li C. Triamcinolone acetate combined with 5-fluorouracil suppresses urethral scar fibroblasts autophagy and fibrosis by increasing miR-192-5p expression // *Am J Transl Res.* 2021. Vol.13(6). P.5956-5968.

### Контактная информация:

**Кайрамбаев Ербол Мейрамбекович**, ассистент кафедры факультетской хирургии НАО "Медицинский университет Семей". г. Семей, Республика Казахстан.

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

**E-mail:** kayrambaev-11@mail.ru

**Телефон:** +7 747 349 38 88

Получена: 10 февраля 2022 / Принята: 22 Апреля 2023 / Опубликовано online: 30 Апреля 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.2.016

УДК 617-089

## **МУЛЬТИМОДАЛЬНАЯ МЕТОДИКА БЛОКАДЫ ПОПЕРЕЧНОГО ПРОСТРАНСТВА ЖИВОТА В СОЧЕТАНИИ С НЕСТЕРОИДНЫМИ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ ПОД УЛЬТРАЗВУКОВЫМ КОНТРОЛЕМ**

**Ринат Б. Ашжанов<sup>1</sup>, Даулет О. Мамыров<sup>1</sup>, Йошихиро Носо<sup>2</sup>, Марат К. Сыздыкбаев<sup>1</sup>, Ольга Г. Таштемирова<sup>1</sup>, Жанна У. Козыкенова<sup>1</sup>, Найля М. Уразалина<sup>1</sup>, Дмитрий В. Терехов<sup>3</sup>, Адлет К. Дюсембаев<sup>4</sup>, Асем Б. Ашжанова<sup>1</sup>, Рустам Н. Мукатов<sup>1</sup>, Нурсултан М. Мендешев<sup>1</sup>, Игорь К. Гавриков<sup>1</sup>, Аян К. Багенов<sup>1</sup>, Антон Шейнин<sup>5</sup>**

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

<sup>2</sup> Международный университет Хиросимы, г. Хиросима, Япония;

<sup>3</sup> Рубцовская центральная районная больница, г. Рубцовск, Российская Федерация;

<sup>4</sup> Северо-Казахстанский университет им. М. Козыбаева / Северо-Казахстанский медицинский колледж, г. Петропавловск, Республика Казахстан;

<sup>5</sup> Школа Нейронаук им. Саголь, Тель-Авивский университет, г. Тель-Авив, Израиль.

### **Резюме**

**Актуальность.** Различные мультимодальные подходы к обезболиванию были связаны со снижением показателей послеоперационной боли и потребления опиоидов. Медицинские работники, пациенты и члены их семей должны осознавать преимущества безопиоидных методов обезбоживания при послеоперационном обезболивании. В рамках протоколов ERAS (Enhanced Recovery After Surgery), то есть «усиленное восстановление после хирургии» службы скорой помощи могут рассмотреть существующие терапевтические альтернативы для лечения острой и долгосрочной боли, которые включают минимизацию периоперационного использования опиоидов и установление адекватной практики назначения опиоидов.

**Цель.** Улучшить качество послеоперационной анальгезии после общехирургических абдоминальных операций с применением новой мультимодальной методики блокады поперечного пространства живота, в сочетании с нестероидными противовоспалительными препаратами, под контролем ультразвуковой навигации, и изучить ее эффективность.

**Материалы и методы исследования:** Нами был проведен анализ результатов обезбоживания 180 пациентов, подвергшихся лапароскопической операции или лапаротомии, которым проводилась поперечная блокада живота с использованием ультразвуковой навигации, которые были разделены на три равные (n=60) группы.

В 1-ой группе применялась поперечная блокада живота с использованием с ультразвуковой навигацией и в сочетании с парентеральным назначением нестероидного противовоспалительного препарата кетонала, 4 раза в сутки, в объеме 8 мл в послеоперационном периоде. Во 2-ой группе применялась поперечная блокада живота с использованием с ультразвуковой навигации и в сочетании с парентеральным назначением нестероидного противовоспалительного препарата кетонала 2 раза в сутки, в объеме 4 мл в послеоперационном периоде, в первой половине суток. В 3-ей группе применялась только поперечная блокада живота с использованием с ультразвуковой навигации.

Оценка боли у пациентов осуществлялась с помощью визуальной аналоговой шкалы, а также удовлетворенность обезбоживанием хирургами с использованием шкалы Лайкерта.

Статистическую значимость определяли с помощью непарного двустороннего критерия Стьюдента. Статистическую обработку материала проводили с использованием программных средств пакетов Statistica v. 7.0.

**Результаты.** В послеоперационном периоде исследовались болевые ощущения по шкалам Лайкерта и по визуальной аналоговой шкале. В первой группе удовлетворенность пациентов анестезией на «отлично» было у 10 пациентов (16,67%), что было выше на 15%, чем в третьей группе (p<0,01) и выше на 6,67%, чем во второй группе (p>0,25). На оценку «очень хорошо» не было достоверных отличий между группами. На оценку «хорошо» в первой группе было 2 (3,33%) пациентов, что было ниже на 11,67 %, чем во второй группе в 2 раза (p<0,05) и было более на 26,67% ниже, чем в третьей группе (p<0,001). Оценок «плохо» и «очень плохо» не отмечалось во всех исследуемых группах. Между второй и третьей группами не было достоверных отличий по всем оценкам, несмотря на несколько лучшие результаты во второй группе.



**Заключение:** Мультимодальная методика блокады поперечного пространства живота в сочетании с 4-кратным введением кетонала в сутки под ультразвуковым контролем после лапаротомических и лапароскопических операций обеспечивает надежное обезбоживание в послеоперационном периоде.

**Ключевые слова:** блокада поперечного пространства живота, мультимодальная анальгезия, послеоперационное обезбоживание, регионарная анестезия, шкала ВАШ, шкала Лайкерта.

#### Abstract

## A MULTIMODAL METHOD OF TRANSVERSUS ABDOMINIS BLOCKAGE IN COMBINATION WITH NON-STEROID ANTI-INFLAMMATORY DRUGS UNDER ULTRASOUND CONTROL

**Rinat B. Ashzhanov<sup>1</sup>, Daulet O. Mamyrov<sup>1</sup>, Yoshikhiro Noso<sup>2</sup>,  
Marat K. Syzdykbaev<sup>1</sup>, Olga G. Tashtemirova<sup>1</sup>, Zhanna U. Kozykenova<sup>1</sup>,  
Nailya M. Urazalina<sup>1</sup>, Dmitriy V. Terekhov<sup>3</sup>, Adlet K. Dyusembaev<sup>4</sup>,  
Assem B. Ashzhanova<sup>1</sup>, Rustam N. Mukatov<sup>1</sup>, Nursultan M. Mendeshev<sup>1</sup>,  
Igor K. Gavrikov<sup>1</sup>, Ayan K. Bagenov<sup>1</sup>, Anton Sheinin<sup>5</sup>**

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

<sup>2</sup> Hiroshima International University, Hiroshima, Japan;

<sup>3</sup> Rubtsovsk Central District Hospital, Rubtsovsk, Russian Federation;

<sup>4</sup> North-Kazakhstan University named after. M.Kozybayeva / North-Kazakhstan Medical College, Petropavlovsk, Republic of Kazakhstan;

<sup>5</sup> Sagol School of Neuroscience, Tel-Aviv University, Tel-Aviv, Israel.

**Actuality.** Various multimodal approaches to pain management have been associated with reduced rates of postoperative pain and opioid consumption. Healthcare professionals, patients and their families should be aware of the benefits of opioid-free pain management in postoperative pain management. Under ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) protocols, i.e. "enhanced recovery after surgery", ambulance services may consider existing therapeutic alternatives for the management of acute and long-term pain, which include minimizing perioperative opioid use and establishing adequate opioid prescribing practices.

**Aim** To improve the quality of postoperative analgesia after general surgical abdominal operations using a new multimodal technique for blocking the transverse space of the abdomen in combination with non-steroidal anti-inflammatory drugs under ultrasound guidance and to study its effectiveness.

**Materials and methods of research:** We analyzed the results of pain relief in 180 patients who underwent laparoscopic surgery or laparotomy and were divided into three equal (n=60) groups. Patients who underwent a transverse abdominal block using ultrasound navigation were divided into 3 groups.

In the 1st group, a transverse blockade of the abdomen was used with ultrasound navigation and in combination with parenteral administration of the non-steroidal anti-inflammatory drug ketonal 4 times a day, in a volume of 8 ml in the postoperative period. In the 2nd group, a transverse blockade of the abdomen was used with ultrasound navigation and in combination with parenteral administration of the non-steroidal anti-inflammatory drug ketonal 2 times a day, in a volume of 4 ml in the postoperative period, in the first half of the day. In the 3rd group, only a transverse abdominal block was used using ultrasound navigation.

Pain was assessed using a visual analogue scale, as well as in patients and surgeons' satisfaction with pain relief using a Likert scale.

Statistical significance was determined using unpaired two-tailed Student's t-test. Statistical processing of the material was carried out using the software package Statistica v. 7.0.

**Results:** In the postoperative period, pain sensations were studied on the Likert scales and on the visual analogue scale. In the first group, patient satisfaction with anesthesia was "excellent" in 10 patients (16.67%), which was 15% higher than in the third group (p<0.01) and higher by 6.67% than in the second group (p>0.25). There were no significant differences between the groups for the "very good" rating. There were 2 (3.33%) patients for the "good" rating in the first group, which was 11.67% lower than in the second group by 2 times (p<0.05) and was more than 26.67% lower than in the third group (p<0.001). Estimates "bad" and "very bad" were not noted in all the studied groups. There were no significant differences between the second and third groups in all assessments, despite slightly better results in the second group.

**Conclusion:** The multimodal technique of blockade of the transverse space of the abdomen in combination with 4-fold administration of ketonal per day under ultrasound control after laparotomy and laparoscopic operations provides reliable pain relief in the postoperative period.

**Keywords:** transversus abdominis blockage, multimodal analgesia, postoperative analgesia, regional anesthesia, VAS scale, Likert scale.

Түйіндеме

## УЛЬТРАДЫБЫСТЫҚ БАҚЫЛАУДА СТЕРОИДДІ ЕМЕС ҚАБЫНУҒА ҚАРСЫ ДӘРІЛЕРМЕН ҮЙРЕКТЕУШТІҢ ТРАНСВЕРСАЛДЫ КЕҢІСТІГІН БҰЙЛАУДЫҢ МУЛЬТИМОДАЛЬДЫҚ ӘДІСІ

**Ринат Б. Ашжанов<sup>1</sup>, Даулет О. Мамыров<sup>1</sup>, Йошихиро Носо<sup>2</sup>, Марат К. Сыздықбаев<sup>1</sup>, Ольга Г. Таштемирова<sup>1</sup>, Жанна У. Козыкенова<sup>1</sup>, Найля М. Уразалина<sup>1</sup>, Дмитрий В. Терехов<sup>3</sup>, Адлет К. Дюсембаев<sup>4</sup>, Асем Б. Ашжанова<sup>1</sup>, Рустам Н. Мукатов<sup>1</sup>, Нурсултан М. Мендешев<sup>1</sup>, Игорь К. Гавриков<sup>1</sup>, Аян К. Багенов<sup>1</sup>, Антон Шейнин<sup>5</sup>**

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

<sup>2</sup> Хиросима халықаралық университеті, Жапония, Қазақстан Республикасы;

<sup>3</sup> Рубцовск орталық аудандық ауруханасы, Ресей Федерациясы;

<sup>4</sup> М. Қозыбаев атындағы Солтүстік Қазақстан университеті /Солтүстік Қазақстан медициналық колледжі, Петропавл. қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>5</sup> Сагол Нейрология мектебі, Тель-Авив университеті, Тель-Авив, Израиль.

**Сәйкестік.** Ауырсынуды басқарудың әртүрлі мультимодальды тәсілдері операциядан кейінгі ауырсынумен опиоидтерді тұтынудың төмендеуімен байланысты болды. Медицина мамандары, пациенттер және олардың отбасылары операциядан кейінгі ауырсынуды емдеуде опиоидсыз ауырсынуды басқарудың артықшылықтары туралы білуі керек. ERAS (Операциядан кейін жақсартылған қалпына келтіру) хаттамаларына сәйкес, яғни «операциядан кейінгі қалпына келтірудің жақсаруы», жедел жәрдем қызметтері жедел және ұзақ мерзімді ауырсынуды басқаруға арналған бар терапевтік баламаларды қарастыруы мүмкін, олар операциядан кейінгі опиоидты қолдануды азайтуды және опиоидтерді тағайындаудың барабар тәжірибесін орнатуды қамтиды.

**Мақсаты** Ультрадыбыстық бақылау мен стероидты емес қабынуға қарсы препараттармен біріктірілген құрсақ қуысының көлденең кеңістігін блокаудың жаңа мультимодальды әдістемесін қолдана отырып, жалпы хирургиялық абдоминальды операциялардан кейінгі операциядан кейінгі анальгезияның сапасын жақсарту және оның тиімділігін зерттеу.

**Зерттеудің материалдары мен әдістері:** Біз лапароскопиялық операция немесе лапаротомия жасалған және үш бірдей (n=60) топқа бөлінген 180 науқаста ауырсынуды басу нәтижелерін талдадық. Ультрадыбыстық навигация көмегімен іштің көлденең блокадасынан өткен науқастар 3 топқа бөлінді.

1-ші топта іш қуысының көлденең блокадасы ультрадыбыстық навигациямен және стероидты емес қабынуға қарсы кетонал препаратын парентеральді енгізумен бірге күніне 4 рет, операциядан кейінгі кезеңде 8 мл көлемінде қолданылды. 2-ші топта іш қуысының көлденең блокадасы ультрадыбыстық навигациямен және кетонал стероидты емес қабынуға қарсы препараты күніне 2 рет парентеральді енгізумен бірге операциядан кейінгі кезеңде 4 мл көлемінде қолданылды. Күннің бірінші жартысы. 3-ші топта ультрадыбыстық навигация көмегімен тек көлденең абдоминальды блокада қолданылды.

Ауырсыну визуалды аналогтық шкала арқылы бағаланды, сондай-ақ пациенттермен хирургтардың Лайкерт шкаласы арқылы ауырсынуды жеңілдетуге қанағаттануы.

Статистикалық маңыздылық жұпталмаған екі жақты Студенттің t-тесті арқылы анықталды. Материалды статистикалық өңдеу Statistica v бағдарламалық пакетінің көмегімен жүзеге асырылды. 7.0.

**Нәтижелер:** Операциядан кейінгі кезеңде ауырсыну сезімі Лайкерт шкаласы бойынша және визуалды аналогтық шкала бойынша зерттелді. Бірінші топта пациенттердің анестезияға қанағаттануы 10 науқаста (16,67%) «өте жақсы» болды, бұл үшінші топтағыдан 15% жоғары ( $p < 0,01$ ) және екінші топпен салыстырғанда 6,67% жоғары ( $p > 0,25$ ). «Өте жақсы» деген баға бойынша топтар арасында айтарлықтай айырмашылықтар болған жоқ. Бірінші топта «жақсы» деген бағаға 2 (3,33%) науқас болды, бұл екінші топтағыдан 2 есеге 11,67%-ғатөмен ( $p < 0,05$ ) және үшінші топқа қарағанда 26,67% - данастам төмен ( $p < 0,05$ ).  $p < 0,001$ ). Барлық зерттелген топтарда «жаман» және «өте нашар» бағалары байқалмады. Екінші топтағы біршама жақсы нәтижелерге қарамастан, барлық бағалауларда екінші және үшінші топтар арасында айтарлықтай айырмашылықтар болған жоқ.

**Қорытынды:** лапаротомия және лапароскопиялық операциялардан кейін УДЗ бақылауымен күніне 4 рет кетоналды енгізумен біріктірілген іш қуысының көлденең кеңістігін блокаданың мультимодальды әдісі операциядан кейінгі кезеңде сенімді ауырсынуды қамтамасыз етеді.

**Түйінді сөздер:** іш қуысының көлденең кеңістігін блокадалау, мультимодальды анальгезия, операциядан кейінгі анальгезия, аймақтық анестезия, VAS шкаласы, Лайкерт шкаласы

**Библиографическая ссылка:**

Ашжанов Р.Б., Мамыров Д.О., Носо Й., Сыздыкбаев М.К., Таштемирова О.Г., Козыкенова Ж.У., Уразалина Н.М., Терехов Д.В., Дюсембаев А.К., Ашжанова А.Б., Мукатов Р.Н., Мендешев Н.М., Гавриков И.К., Багенов А.К., Шейнин А. Мультиmodalная методика блокады поперечного пространства живота в сочетании с нестероидными противовоспалительными препаратами под ультразвуковым контролем // Наука и Здравоохранение. 2023. 2(Т.25). С. 111-119. doi 10.34689/SH.2023.25.2.016

Ashzhanov R.B., Mamyrov D.O., Noso Y., Syzdykbaev M.K., Tashtemirova O.G., Kozykenova Zh.U., Urazalina N.M., Terekhov D.V., Dyusembaev A.K., Ashzhanova A.B., Mukatov R.N., Mendeshiev N.M., Gavrikov I.K., Bagenov A.K., Sheinin A.A multimodal method of transversus abdominis blockage in combination with non-steroid anti-inflammatory drugs under ultrasound control // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 2, pp. 111-119. doi 10.34689/SH.2023.25.2.016

Ашжанов Р.Б., Мамыров Д.О., Носо Й., Сыздыкбаев М.К., Таштемирова О.Г., Козыкенова Ж.У., Уразалина Н.М., Терехов Д.В., Дюсембаев А.К., Ашжанова А.Б., Мукатов Р.Н., Мендешев Н.М., Гавриков И.К., Багенов А.К., Шейнин А. Ультрадыбыстық бақылауда стероидді емес қабынуға қарсы дәрілермен үйректеуіштің трансверсалды кеңістігін бұйлаудың мультиmodalдық әдісі // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2023. 2 (Т.25). Б. 111-119. doi 10.34689/SH.2023.25.2.016

**Введение**

Хотя лапароскопическая холецистэктомия, широко выполняемая операция, известна меньшей болью по сравнению с лапаротомией, многие пациенты на самом деле жалуются на сильную боль после операции [2, 23]. Чтобы дополнить проблемы таких обезболивающих методов и в достаточной степени уменьшить боль, в качестве альтернативного метода можно использовать блокаду периферических нервов. Впервые описанная A.N. Rafi [19], блокада поперечной плоскости живота позволяет контролировать боль путем блокирования чувствительных нервов путем введения местных анестетиков в нейрофасциальную плоскость брюшной мышцы.

Традиционная блокада поперечного пространства живота выполняется в так называемом «треугольнике Пети», который ограничен сзади широчайшей мышцей спины, спереди — наружной косой мышцей, снизу — гребнем подвздошной кости [16], путем продвижения иглы для «хлопка» или «двойного хлопка», ощущения прокола фасции, ввести местные анестетики, не зная внутренней структуры брюшной полости и места инъекции [14, 15, 17]. Однако эта слепая техника может привести к неадекватной блокаде, поскольку расположение иглы может быть неточным [22]. Также сообщалось о фатальных осложнениях, таких как прокол большой чаши и повреждение печени [5, 12]. В последнее время осложнения можно свести к минимуму, выполнив блокаду поперечной плоскости живота под ультразвуковым контролем, поскольку с помощью этой техники можно непосредственно наблюдать точное расположение иглы и распространение местных анестетиков [4, 9].

Различные мультиmodalные подходы к обезболиванию были связаны со снижением показателей послеоперационной боли и потребления опиоидов. Медицинские работники, пациенты и члены их семей должны осознавать преимущества безопиоидных методов обезболивания при послеоперационном обезболивании. В рамках протоколов ERAS (Enhanced Recovery After Surgery), то есть «усиленное восстановление после хирургии» службы скорой помощи могут рассмотреть существующие терапевтические альтернативы для

лечения острой и долгосрочной боли, которые включают минимизацию периоперационного использования опиоидов и установление адекватной практики назначения опиоидов [8].

За последнее десятилетие во множестве статей обсуждалось внедрение протоколов ERAS и стратегии опиоид-сберегающего лечения в периоперационном периоде и качество восстановления у хирургических больных. Тем не менее, потенциальное влияние реализации программ ERAS на длительное употребление опиоидов требует дальнейшего изучения. Тем не менее, имеется достаточный объем данных, подтверждающих связь между путями ERAS и значительным снижением потребления опиоидов, что потенциально может оказать положительное влияние на долгосрочное употребление опиоидов, зависимость, привыкание, диверсию и злоупотребление [1, 3, 6, 10, 13, 18, 21].

Мы предполагаем, что мультиmodalная методика с сочетанием блокады поперечного пространства и нестероидными противовоспалительными препаратами обеспечивает эффективное обезбоживание послеоперационного периода у пациентов с лапароскопическими и лапаротомными операциями.

**Цель исследования:** Улучшить качество послеоперационной анальгезии после общехирургических абдоминальных операций с применением новой мультиmodalной методики блокады поперечного пространства живота, в сочетании с нестероидными противовоспалительными препаратами, под контролем ультразвуковой навигации, и изучить ее эффективность.

**Материалы и методы**

В исследование включены пациенты, перенесшие лапаротомные и лапароскопические операции. Все операции проводили под общей эндотрахеальной анестезией. Пациенты, которым проводилась поперечная блокада живота с использованием с ультразвуковой навигацией, были разделены на 3 группы.

*Группа 1.* В 1-ой группе применялась поперечная блокада живота с использованием ультразвуковой навигации и в сочетании с парентеральным назначением нестероидного противовоспалительного препарата кетонала, 4 раза в сутки, в объеме 8 мл в

послеоперационном периоде. В качестве местного анестетика для блокады поперечного пространства живота использовали 0,25% раствор бупивакаина в дозе 75 мг.

*Группа 2.* Во 2-ой группе применялась поперечная блокада живота с использованием ультразвуковой навигации и в сочетании с парентеральным назначением нестероидного противовоспалительного препарата кетонала, 2 раза в сутки, в объеме 4 мл в послеоперационном периоде, в первой половине суток. В качестве местного анестетика для блокады поперечного пространства живота использовали 0,25% раствор бупивакаина в дозе 75 мг.

*Группа 3.* В 3-ей группе применялась только поперечная блокада живота с использованием ультразвуковой навигации. В качестве местного анестетика для блокады поперечного пространства живота использовали 0,25% раствор бупивакаина в дозе 75 мг.

*Оценка боли с помощью визуальной аналоговой шкалы.*

Эта шкала использует баллы от 0 до 100 в строке, где 0 означает отсутствие боли, а 100 указывает на самую сильную испытываемую боль, и пациенту будет предложено указать свой уровень боли по шкале боли.

Мы использовали механическую ВАШ, состоящую из пластиковой линейки с линией длиной 100 мм, где длина линии обозначает интенсивность боли. Мы использовали те же якоря, что и NRS для ВАШ (т. е. 0 мм = «нет боли» и 100 мм = «максимальная боль»). Для используемой здесь ВАШ мы перевели инструкции, описанные G.A. Hawker et al. (2011) [8].

Участникам было дано указание перемещать индикатор (прямая синяя линия, перпендикулярная линии 100 мм) по всей длине линии до точки, лучше всего отражающей интенсивность их боли. Оценка проводится путем измерения длины от 0 мм до отметки респондента [7].

Оценка удовлетворенности пациентов обезболиванием, а также оценка удовлетворенности хирургов анестезией во всех исследуемых группах осуществлялась при помощи шкалы Лайкерта. Шкала Лайкерта, шкала суммарных оценок - психометрическая шкала, которая часто используется в опросниках и анкетных исследованиях (разработана в 1932 году Likert R. (1932) [13]. При работе со шкалой Лайкерта пациентов/хирургов просили оценить удовлетворенность обезболиванием согласно градации, в которых предлагались 5 вариантов ответа:

- Очень плохое обезбоживание
- Плохое обезбоживание
- Хорошее обезбоживание
- Очень хорошее обезбоживание
- Отличное обезбоживание

Также контролировались следующие критерии: пульс, систолическое и диастолическое артериальное давление.

Методика блокады поперечного пространства живота.

1. Для проведения блокады поперечного пространства живота под контролем УЗИ пациент должен быть помещен в положение, лежа на спине.

2. После дезинфекции кожи и местной инфильтрации 2% раствором лидокаина ультразвуковой датчик располагают в поперечной плоскости к латеральной брюшной стенке по среднеподмышечной линии, между нижним краем ребер и гребнем подвздошной кости.

3. Три мышцы визуализируются сверху вниз – наружная косая, внутренняя косая и поперечная мышца живота. Блокаду поперечного пространства живота осуществляли путем введения местного анестетика в пространство между внутренней косой и поперечной мышцами живота.

4. После обработки места пункции раствором антисептика игла 22 G с коротким срезом вводилась в сагиттальной плоскости под контролем УЗИ. Вводится эхогенная игла 50-100 мм, а затем продвигается, пока не достигнет плоскости места блокады поперечного пространства живота.

5. После верификации поперечного пространства билатерально вводили раствор бупивакаина. Когда плоскость достигнута, вводят 2 мл физиологического раствора для подтверждения правильности размещения иглы в плоскости и затем 15 мл местного анестетика 0,5% бупивакаина (75 мг) будет введен билатерально справа и слева.

#### *Статистический анализ*

Статистическую значимость определяли с помощью непарного двустороннего критерия Стьюдента. Статистическую обработку материала проводили с использованием программных средств пакетов Statistica v. 7.0.

Обе группы были сопоставимы по возрасту, полу и объему оперативных вмешательств ( $p > 0,5$ ). В 1-ой группе средний возраст составил  $45,75 \pm 11,13$ ; во 2-ой группе  $45,53 \pm 9,44$ ; в 3-ей группе  $45,66 \pm 9,59$  ( $p > 0,5$ ), не было достоверных отличий.

*Гендерное распределение.* В 1-ой группе 32 пациента (53,3%) были мужчинами и 28 пациентов (45,0%) были женщинами ( $p_1 > 0,5$ ;  $p_2 > 0,5$ ). Во 2-ой группе мужчин было 31 пациент (51,33%), женщин 29 пациентов (48,33%) ( $p_3 > 0,5$ ). В 3-ей группе мужчин 32 пациента (53,3%) были мужчинами и 28 пациентов (45,0%) были женщинами. Пациенты всех групп были рандомизированы по возрасту.

*Виды оперативных вмешательств.* Во всех трех группах 20 пациентам (33,33%) были сделаны лапароскопические операции ( $p < 0,5$ ). Лапаротомным разрезом у 40 (66,67%) пациентов всех исследуемых групп были выполнены различные оперативные вмешательства ( $p < 0,5$ ). Наибольшее количество оперативных вмешательств лапаротомным разрезом в обеих группах были холецистэктомии – 28 (46,67%) в первой группе; 29 (48,33%) во второй группе и 27 (45%) в третьей группе ( $p < 0,5$ ). 7 аппендэктомий (11,67%) с санацией и дренированием брюшной полости в первой группе; во второй группе - 6 (10,0%), в третьей группе - 8 (13,33%) ( $p < 0,5$ ). Грыжесечений, с пластикой грыжевых ворот, было по 3 случая (5,0%) в каждой группе ( $p < 0,5$ ). Ушиваний язвы желудка по 2 (3,33%) в каждой группе ( $p < 0,5$ ). В целом обе группы были рандомизированы по видам оперативного вмешательства.

**Результаты исследования**

Гемодинамические показатели в послеоперационном периоде во всех исследуемых группах измерялись в течение суток, начиная с 1-го часа до 24 часов. Частота сердечных сокращений не выявила достоверных отличий ( $p>0,5$ ). Систолическое артериальное давление в исследуемых группах достоверных отличий не имело, при сравнении всех групп ( $p>0,5$ ). Диастолическое артериальное давление в исследуемых группах достоверных отличий не имело, при сравнении всех групп ( $p>0,5$ ).

В послеоперационном периоде исследовались болевые ощущения по шкалам Лайкерта и по визуальной аналоговой шкале. Удовлетворенность пациентов анестезией по шкале Лайкерта представлена

в таблице 1. В первой группе удовлетворенность пациентов анестезией на «отлично» было у 10 пациентов (16,67%), что было выше на 15%, чем в третьей группе ( $p<0,01$ ) и выше на 6,67%, чем во второй группе ( $p>0,25$ ). На оценку «очень хорошо» не было достоверных отличий между группами. На оценку «хорошо» в первой группе было 2 (3,33%) пациентов, что было ниже на 11,67%, чем во второй группе в 2 раза ( $p<0,05$ ) и было более на 26,67% ниже, чем в третьей группе ( $p<0,001$ ). Оценок «плохо» и «очень плохо» не отмечалось во всех исследуемых группах. Между второй и третьей группами не было достоверных отличий по всем оценкам, несмотря на несколько лучшие результаты во второй группе.

Таблица 1.

**Удовлетворенность пациентов обезболиванием**

(Table 1. Patient satisfaction with pain relief).

Оценка удовлетворенности пациентов	Группы					
	1-ая группа (n=60)	2-ая группа (n=60)	3-я группа (n=60)	p1	p2	p3
Отлично	10 (16,67%)	6 (10,0%)	1 (1,67%)	>0,25	<0,01	>0,1
Очень хорошо	48 (80,0%)	45 (75,0%)	41 (68,33%)	>0,5	>0,1	>0,5
Хорошо	2 (3,33%)	9 (15,0%)	18 (30,0%)	<0,05	<0,001	>0,1
Плохо	-	-	-			
Очень плохо	-	-	-			
Всего	60 (100%)	60 (100%)	60 (100%)			

Примечание: p1 – достоверность между 1-ой и 2-ой группами,

p2 – достоверность между 1-ой и 3-ей группами,

p3 – достоверность между 2-ой и 3-ей группами.

Оценка удовлетворенности хирургов анестезией по шкале Лайкерта представлена в таблице 2. В первой группе удовлетворенность хирургов анестезией на «отлично» было у 9 пациентов (15,0%), что было выше на 6,67%, чем во второй группе ( $p>0,1$ ) и выше на 13,33%, чем в третьей группе ( $p<0,01$ ). На оценку «очень хорошо» не было достоверных отличий между группами. На оценку

«хорошо» в первой группе было 7 (11,67%) пациентов, что было ниже на 8,33%, чем во второй группе ( $p>0,1$ ) и было ниже на 28,33%, чем в третьей группе ( $p<0,01$ ). Оценок «плохо» и «очень плохо» не отмечалось во всех исследуемых группах. Между второй и третьей группами не было достоверных отличий по всем оценкам, несмотря на несколько лучшие результаты во второй группе.

Таблица 2

**Удовлетворенность хирургов обезболиванием.**

(Table 2. Satisfaction of surgeons with anesthesia).

Оценка удовлетворенности пациентов	Группы					
	1-ая группа (n=60)	2-ая группа (n=60)	3-я группа (n=60)	p1	p2	p3
Отлично	9 (15,0)	5 (8,33%)	1 (1,67%)	>0,1	<0,01	>0,1
Очень хорошо	44 (73,33)	43 (71,67%)	41 (68,33%)	>0,5	>0,5	>0,5
Хорошо	7 (11,67)	12 (20,0%)	18 (30,0%)	>0,1	<0,01	>0,1
Плохо	-	-	-			
Очень плохо	-	-	-			
Всего	60 (100%)	60 (100%)	60 (100%)			

Примечание: p1 – достоверность между 1-ой и 2-ой группами,

p2 – достоверность между 1-ой и 3-ей группами,

p3 – достоверность между 2-ой и 3-ей группами.

Оценки боли в первые 24 ч после операции по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) исследуемых групп представлена в таблице 3. Между первой и второй группами не было достоверных отличий по всем временным интервалам. Отличия достоверные отмечались между третьей группой с группами, которым дополнительно вводился кетонал. Через 2 часа послеоперационного периода в первой и во второй

группах было достоверно выше, чем в третьей группе ( $p<0,01$ ). Через 3 часа послеоперационного периода в первой и во второй группах было достоверно выше, чем в третьей группе ( $p<0,05$ ). Через 4 часа достоверных отличий не было. Через 5 часов в первой группе были лучшие показатели, чем в третьей группе ( $p<0,05$ ). По остальным временным отрезкам достоверных различий не отмечалось.

Таблица 3.

**Оценка интенсивности боли с использованием числовой шкалы боли.**

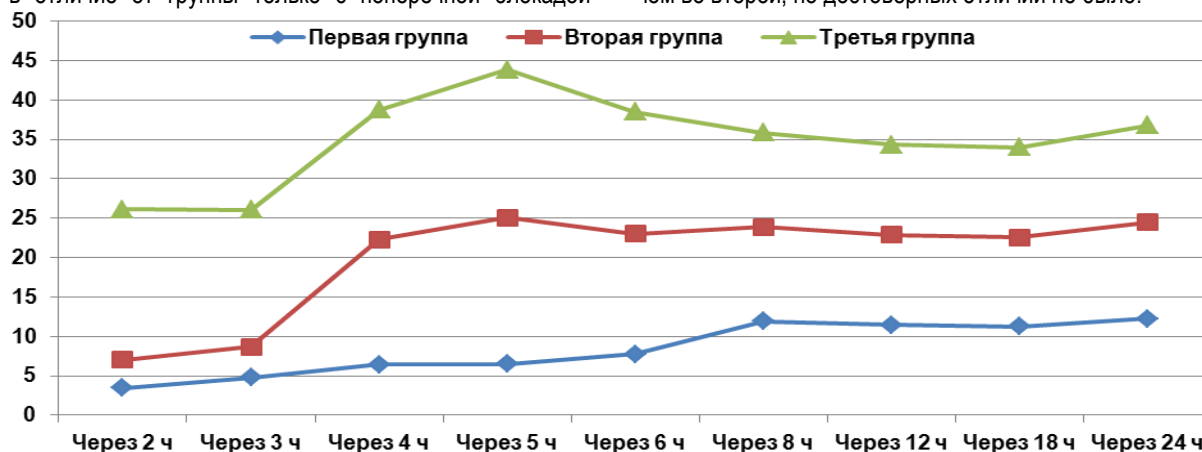
(Table 3. Assessment of pain intensity using a numerical pain scale).

Показатель Оценка по шкале ВАШ:	Группы					
	1-ая группа (n=60)	2-ая группа (n=60)	3-я группа (n=60)	p1	p2	p3
Через 2 ч	3,45±0,81	3,58±1,01	19,1±4,69	>0,5	<0,01	<0,01
Через 3 ч	4,78±1,55	3,91±4,69	17,35±2,76	>0,5	<0,05	<0,05
Через 4 ч	6,45±2,11	15,83±2,48	16,46±2,28	>0,25	>0,5	>0,5
Через 5 ч	6,51±2,10	18,56±2,42	18,76±2,61	>0,1	<0,05	>0,5
Через 6 ч	7,75±2,17	15,26±1,92	15,43±2,15	>0,25	>0,5	>0,5
Через 8 ч	11,93±2,12	11,93±2,12	11,96±1,93	>0,5	>0,5	>0,5
Через 12 ч	11,43±1,99	11,43±1,99	11,48±1,92	>0,5	>0,5	>0,5
Через 18 ч	11,26±1,94	11,26±1,94	11,46±2,22	>0,5	>0,5	>0,5
Через 24 ч	12,23±1,83	12,23±1,54	12,3±1,85	>0,5	>0,5	>0,5

Примечание: p1 – достоверность между 1-ой и 2-ой группами, p2 – достоверность между 1-ой и 3-ей группами, p3 – достоверность между 2-ой и 3-ей группами.

Диаграмма оценки интенсивности боли по цифровой визуально-аналоговой шкале (рисунок 1) демонстрирует лучшие показатели в группах с добавлением кетонала, в отличие от группы только с поперечной блокадой

пространства живота в первые часы послеоперационного периода. В интервалах 4, 5, 6 часов были лучше показатели ВАШ в первой группе, чем во второй, но достоверных отличий не было.



**Рисунок 1. Оценка интенсивности боли по цифровой визуально-аналоговой шкале (ВАШ).**

Синяя линия – показатели первой группы с поперечной блокадой живота в сочетании с кетоналом 8 мл;  
Красная линия– показатели второй группы с поперечной блокадой живота в сочетании с кетоналом 4 мл;  
Зеленая линия – показатели второй группы с поперечной блокадой живота.

(Figure 1. Assessment of pain intensity on a digital visual analog scale (VAS – Visual Analog Scale)).

Blue line - indicators of the first group with a transverse blockade of the abdomen in combination with ketonal 8 ml;  
Red line - indicators of the second group with a transverse blockade of the abdomen in combination with ketonal 4 ml;  
Green line - indicators of the second group with a transverse abdominal block.

**Обсуждение результатов**

Мультимодальная стратегия стала предпочтительным методом подхода к послеоперационному лечению и контролем над болью. Его преимущества заключаются в использовании более низких доз препаратов, которые действуют с помощью отчетливого механизма действия, но с синергетическим обезболивающим эффектом и меньшим количеством побочных эффектов. Мультимодальные методы включают блокаду поперечного пространства живота, инфильтрацию раны местным анестетиком. Добавление блокады поперечного пространства живота к лечению боли после лапаротомических и лапароскопических операций усиливает полезность мультимодальной стратегии в послеоперационном обезболивании. Будет уместно отметить, что боль после лапаротомических и лапароскопических операций, которая колеблется от

умеренной до тяжелой формы и может быть эффективно облегчена для достижения быстрого выздоровления, короткой госпитализации, снижения стоимости лечения и, прежде всего, повышения удовлетворенности пациентов. Поперечная блокада живота является дополнением к послеоперационному обезболиванию. Эффективность блокады поперечного пространства живота была продемонстрирована как у взрослых, так и у детей, перенесших инфраумбиликальные процедуры. Это исследование демонстрирует превосходные обезболивающие свойства ультразвукового контроля блокады поперечной плоскости живота с использованием 0,25% бупивакаина вместо плацебо в лечение боли после аппендэктомии. Об этом ясно свидетельствовало снижение ВАШ.

Роль блокады поперечного пространства живота в снижении анальгетиков. Потребление может быть

полезным, когда другие компоненты мультимодальной анальгезии, такие как нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и морфин, противопоказаны, например, при почечной недостаточности, язвенной болезни. Этим группам пациентов может быть полезна блокада поперечного пространства живота, блокаду как практическую альтернативу для облегчения боли с отказом от других опиоидов.

Интраоперационная стабильность параметров гемодинамики коррелирует с безопасностью, интраоперационные гемодинамические изменения в этом исследовании были сопоставимы в обеих группах. Там не было статистически значимых различий в послеоперационных гемодинамических параметрах, особенно тахикардия или гипотензия после установления блокады поперечного пространства живота в конце операции, таким образом, указав, что блокада поперечного пространства живота была безопасной, без неблагоприятных гемодинамических изменений.

В первой группе удовлетворенность пациентов анестезией на «отлично» было у 10 пациентов (16,67%), что было выше на 15%, чем в третьей группе ( $p < 0,01$ ) и выше на 6,67%, чем во второй группе ( $p > 0,25$ ). На оценку «очень хорошо» не было достоверных отличий между группами. На оценку «хорошо» в первой группе было 2 (3,33%) пациентов, что было ниже на 11,67%, чем во второй группе в 2 раза ( $p < 0,05$ ) и было более на 26,67% ниже, чем в третьей группе ( $p < 0,001$ ).

В первой группе удовлетворенность хирургов анестезией на «отлично» было у 9 пациентов (15,0%), что было выше на 6,67%, чем во второй группе ( $p > 0,1$ ) и выше на 13,33%, чем в третьей группе ( $p < 0,01$ ). На оценку «очень хорошо» не было достоверных отличий между группами. На оценку «хорошо» в первой группе было 7 (11,67%) пациентов, что было ниже на 8,33%, чем во второй группе ( $p > 0,1$ ) и было ниже на 28,33%, чем в третьей группе ( $p < 0,01$ ).

Оценка интенсивности боли по цифровой визуально-аналоговой шкале демонстрирует лучшие показатели в группах с добавлением кетонала, в отличие от группы только с блокадой поперечного пространства живота в первые часы послеоперационного периода. Через 2 часа послеоперационного периода в первой и во второй группах было достоверно выше, чем в третьей группе ( $p < 0,01$ ). Через 3 часа послеоперационного периода в первой и во второй группах было достоверно выше, чем в третьей группе ( $p < 0,05$ ). Через 4 часа достоверных отличий не было. Через 5 часов в первой группе были лучшие показатели, чем в третьей группе ( $p < 0,05$ ). По остальным временным отрезкам достоверных различий не отмечалось.

Наилучшей была 1-ая группа, по показателям шкалы Лайкерта, удовлетворенность пациентов и хирургов послеоперационным обезболиванием, а также по показателям шкалы оценки интенсивности боли по визуально-аналоговой шкале, и в дальнейшем эту группу сравнивали в других главах для сравнения с опиоидным и эпидуральным обезболиванием в следующих главах.

Длительное действие местного анестетика при блокаде поперечного пространства живота мы связываем с плохой васкуляризацией межфасциаль-

ного пространства, что обуславливает медленную абсорбцию анестетика. Выраженный болевой синдром не был зарегистрирован ни в одном случае.

Агентство медицинских исследований и качества (AHRQ) классифицировало ультразвуковой контроль как один из одиннадцати наиболее важных методов безопасности для предотвращения процедурных ошибок и неблагоприятных последствий. Агентство медицинских исследований и качества пришло к выводу, что использование ультразвуковой визуализации уменьшает количество неудачных попыток до успешного размещения и существенно снижает риск осложнений. Безопасность и надежность поперечной блокады плоскости живота под ультразвуковым контролем очевидны [11]. Точка введения блокирующей иглы продемонстрировала превосходный обезболивающий эффект. В этом исследовании датчик ультразвука был расположен поперечно посередине между гребнем подвздошной кости и подреберным краем, в то время как блокирующая игла вводилась латерально спереди в брюшную стенку. Другие маршруты не используются в этом исследовании [24]. Они первыми применили подреберный доступ к блокаде поперечного пространства живота. Тем не менее, наши результаты указывают на эффективность текущей практики введения иглы медиально-латерально в переднюю брюшную стенку.

#### Выводы

1. Мультимодальная методика блокады поперечного пространства живота в сочетании с 4-кратным введением кетонала, в объеме 8 мл в сутки под ультразвуковым контролем после лапаротомических и лапароскопических операций обеспечивает надежное обезбоживание в послеоперационном периоде.

2. Методика блокады поперечного пространства живота в сочетании с 4-кратным введением кетонала имеет лучшие показатели шкалы Лайкерта удовлетворенности пациентов и хирургов обезболиванием, а также шкалы оценки интенсивности боли по цифровой визуально-аналоговой шкале в сравнении с другими методиками блокады поперечного пространства живота.

*Конфликта интересов нет.*

*Вклад авторов: все авторы внесли равноценный вклад при написании статьи.*

*Финансирование: При выполнении работы не имелось источников стороннего финансирования.*

*Конфликт интересов: отсутствует.*

*Сведения о публикации: результаты данного исследования не были опубликованы ранее в других журналах и не находятся на рассмотрении в других издательствах*

#### Литература:

1. Auyong D.B., Allen C.J., Pahang J.A., et al. Reduced length of hospitalization in primary total knee arthroplasty patients using an updated enhanced recovery after orthopedic surgery (ERAS) pathway // *J Arthroplasty*. 2015. 30:1705–1709. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/>

2. Barczynski M., Herman R.M. A prospective randomized trial on comparison of low-pressure (LP) and standard-pressure (SP) pneumoperitoneum for laparoscopic cholecystectomy // *Surg Endosc*. 2003. 17:533–538. [PubMed] [Google Scholar]

3. Echeverria-Villalobos Marco\*; Stoicea Nicoleta, Todeschini Alexandre B., Fiorda-Diaz, Juan, Uribe Alberto

- A.; Weaver Tristan, Bergese Sergio D. Enhanced Recovery After Surgery (ERAS): A Perspective Review of Postoperative Pain Management Under ERAS Pathways and Its Role on Opioid Crisis in the United States // *The Clinical Journal of Pain*: March 2020 - Volume 36 - Issue 3 - p 219-226 doi: 10.1097/AJP.0000000000000792
4. El-Dawlatly A.A., Turkistani A., Kettner S.C., Machata A.M., Delvi M.B., Thallaj A. et al. Ultrasound-guided transversus abdominis plane block: description of a new technique and comparison with conventional systemic analgesia during laparoscopic cholecystectomy // *Br J Anaesth*.2009.102:763–767. [PubMed] [Google Scholar]
5. Farooq M., Carey M. A case of liver trauma with a blunt regional anesthesia needle while performing transversus abdominis plane block // *RegAnesth Pain Med*.2008;33:274–275. [PubMed] [Google Scholar]
6. Fay E.E., Delgado C.C., Hitti J. et al. Enhanced recovery after surgery pathway for cesarean delivery: effect on opioid use and pain scores // *Obstet Gynecol*. 2019. 133: 119p. [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002-9378\(19\)30817-8](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002-9378(19)30817-8)
7. Feinberg A.E., Chesney T.R., Srikandarajah S. et al. Opioid use after discharge in postoperative patients: a systematic review // *Ann Surg*. 2018;267:1056–1062. [https://journals.lww.com/annalsofsurgery/Abstract/2018/0600/Opioid\\_Use\\_After\\_Discharge\\_in\\_Postoperative.13.aspx](https://journals.lww.com/annalsofsurgery/Abstract/2018/0600/Opioid_Use_After_Discharge_in_Postoperative.13.aspx)
8. Hawker G.A., Mian S., Kendzerska T., French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for pain (VAS pain), Numeric Rating Scale for pain (NRS pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP) // *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;63 (Suppl 11): S240–S252. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/acr.20543>
9. Hebbard P. Subcostal transversus abdominis plane block under ultrasound guidance // *AnesthAnalg*.2008;106:674–675.[PubMed] [Google Scholar]
10. Hebbard P.D., Barrington M.J., Vasey C. Ultrasound-guided continuous oblique subcostal transversus abdominis plane blockade: description of anatomy and clinical technique // *Reg Anesth Pain Med*. 2010. № 35(5). P. 436-41.
11. Hopkins P.M. Ultrasound guidance as a gold standard in regional anesthesia // *Br J Anaesth*. 2007. № 98(3). P. 299-301.
12. Jöhr M., Sossai R. Colonic puncture during ilioinguinal nerve block in a child // *Anesth Analg*.1999;88:1051–1052. [PubMed] [Google Scholar]
13. Likert R. (1932). A technique for the measurement of attitudes // *Archives of Psychology*, 22 140, 55.
14. McDonnell J.G., Curley G., Carney J., Benton A., Costello J., Maharaj C.H. et al. The analgesic efficacy of transversus abdominis plane block after cesarean delivery: a randomized controlled trial // *AnesthAnalg*.2008;106:186–191.[PubMed] [Google Scholar]
15. McDonnell J.G., O'Donnell B., Curley G., Heffernan A., Power C., Laffey J.G. The analgesic efficacy of transversus abdominis plane block after abdominal surgery: a prospective randomized controlled trial // *Anesth Analg*.2007;104:193–197. [PubMed] [Google Scholar]
16. Netter F.H. Abdomen poster lateral abdominal wall. In: Netter FH, editor. Atlas of human anatomy summit // New Jersey: The Ciba-Geigy Corporation; 1989. pp. 231–240. [Google Scholar]
17. O'Donnell B.D., McDonnell J.G., McShane A.J. The transversus abdominis plane (TAP) block in open retro pubic prostatectomy // *RegAnesth Pain Med*.2006;31:91.[PubMed] [Google Scholar]
18. Offodile A.C., Gu C., Boukavalas S. et al. Enhanced recovery after surgery (ERAS) pathways in breast reconstruction: systematic review and meta-analysis of the literature // *Breast Cancer Res Treat*. 2019;173:65–77. <https://link.springer.com/article/10.1007/s10549-018-4991-8>
19. Rafi A.N. Abdominal field block: a new approach via the lumbar triangle // *Anaesthesia*.2001. 56:1024–1026.[PubMed] [Google Scholar]
20. Rodgers J., Cunningham K., Fitzgerald K. et al. Opioid consumption following outpatient upper extremity surgery // *J Hand Surg Am*. 201237:645–650. [https://www.jhandsurg.org/article/S0363-5023\(12\)00126-8/fulltext](https://www.jhandsurg.org/article/S0363-5023(12)00126-8/fulltext)
21. Schwartz A.R., Lim S., Broadwater G. et al. Reduction in opioid use and postoperative pain scores after elective laparotomy with implementation of enhanced recovery after surgery protocol on a gynecologic oncology service // *Int J Gynecol Cancer*. 2019. 29:935–943. <https://ijgc.bmj.com/content/29/5/935.long>
22. Shivashanmugam T., Kundra.P, Sudhakar S. Iliac compartment block following ilioinguinal iliohypogastric nerve block // *Paediatr Anaesth*. 200616:1084–1086. [PubMed] [Google Scholar]
23. Wills V.L., Hunt D.R. Pain after laparoscopic cholecystectomy // *Br J Surg*.2000.87:273–284. [PubMed] [Google Scholar]
24. Wong M. et al. Managing postoperative pain after minimally invasive gynecologic surgery in the era of the opioid epidemic // *J Minim Invasive Gynecol*. 2018. 25: 1165–1178. [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1553-4650\(17\)31168-8](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1553-4650(17)31168-8)

**Контактная информация:**

**Сыздыкбаев Марат Келисович** - доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной хирургии, анестезиологии и реаниматологии НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.

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

**E-mail:** fortunato74@mail.ru

**Телефон:** +7 777 633 4757



Получена: 05 Марта 2023 / Принята: 28 Апреля 2023 / Опубликовано online: 30 Апреля 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.2.017

УДК 616-006.44

## **АНАЛИЗ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ГЛОБАЛЬНОГО БРЕМЕНИ ЛЕЙКЕМИИ СРЕДИ СТРАН ЦЕНТРАЛЬНОЙ АЗИИ С 2014 ПО 2019 ГОДЫ**

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

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

**Сауле Б. Маукаева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1518-6528>

**Шолпан У. Алиева**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9717-2807>

**Мария Ұ. Анартаева**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1087-6578>

**Камила М. Ахметова**<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0009-0009-6257-4337>

**Евгений Л. Борщук**<sup>5</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0973-6343>

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

<sup>2</sup> АО «Центральная клиническая больница», г. Алматы, Республика Казахстан;

<sup>3</sup> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия», г. Шымкент, Республика Казахстан;

<sup>4</sup> Национальный научный центр развития здравоохранения имени Салидат Каирбековой, г. Астана, Республика Казахстан;

<sup>5</sup> ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Оренбург, Российская Федерация.

### **Резюме**

**Актуальность:** Лейкемия — распространенное злокачественное новообразование, имеющее четыре основных подтипа и представляющее угрозу для здоровья человека. Понимание эпидемиологического статуса лейкемии и ее четырех основных подтипов во всем мире важно для выделения соответствующих ресурсов, руководства клинической практикой и необходимости проведения дальнейших исследований.

**Цель:** Анализ данных глобального бремени лейкемии среди стран Центральной Азии за период с 2014 по 2019 годы.

**Материалы и методы:** Проведен анализ основных показателей бремени лейкемии с использованием базы данных «Глобальное бремя болезней» (GBD 2019) за период с 2014–2019 гг. Мы рассчитали 3 вторичных показателя отношения лет жизни с поправкой на инвалидность (DALY) к распространенности, отношения распространенности к заболеваемости и отношения потерянных лет жизни (YLL) к количеству лет, прожитых с инвалидностью (YLD).

**Результаты:** За период с 2014 по 2019 годы были зарегистрированы высокие показатели YLL, DALY среди таких стран как Грузия, Азербайджан и Армения. Касательно, показателя YLD наивысший показатель зарегистрирован в Российской Федерации. Также важно отметить, что в Республике Казахстан наблюдается тенденция ежегодного прироста показателя YLD. В то время как, по показателям YLL, DALY отмечена незначительная тенденция к снижению бремени лейкемии, по Республике Казахстан среднегодовые процентные изменения (AAPCs) варьировались от -1.34% до -1.38% в период с 2014 - 2019 годы.

**Заключение:** В период с 2014 по 2019 годы наблюдалось значительное снижение бремени лейкемией. Однако в 2019 году показатель YLD значительно увеличился в некоторых странах Центральной Азии, что позволяет предположить, что лейкемия может стать серьезной глобальной проблемой общественного здравоохранения.

**Ключевые слова:** лейкемия, эпидемиология, YLL, YLD, DALY, Центральная Азия, глобальное бремя болезней.

### **Abstract**

## **ANALYSIS OF THE PREVALENCE OF THE GLOBAL BURDEN OF LEUKEMIA AMONG CENTRAL ASIAN COUNTRIES FROM 2014 TO 2019 YEARS**

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

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

**Saule B. Makaeva**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1518-6528>

**Sholpan U. Aliyeva**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9717-2807>

**Maria U. Anartaeva**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1087-6578>

**Kamila M. Akhmetova**<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0009-0009-6257-4337>

**Evgeny L. Borshchuk**<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0973-6343>

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

<sup>2</sup> JSC "Central Clinical Hospital", Almaty, Republic of Kazakhstan;

<sup>3</sup> JSC "South Kazakhstan Medical Academy", Shymkent, Republic of Kazakhstan;

<sup>4</sup> RSE at the National Research Center for Health Development named after Salidat Kairbekova, Astana, Republic of Kazakhstan;

<sup>5</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Orenburg State Medical University" of the Ministry of Health of Russia, Orenburg, Russian Federation.

**Introduction.** Leukemia is a common malignancy that has four main subtypes and is a threat to human health. Understanding the epidemiological status of leukemia and its four main subtypes globally is important for allocating appropriate resources, guiding clinical practice, and furthering scientific research

**Objective:** Analysis of data on the global burden of leukemia among the countries of Central Asia for the period from 2014 to 2019.

**Material and methods:** An analysis of the main indicators of the burden of leukemia was carried out using the Global Burden of Disease database (GBD 2019) for the period from 2014–2019. We calculated 3 secondary measures of the ratio of disability-adjusted life years (DALY) to prevalence, the ratio of prevalence to incidence, and the ratio of years of life lost (YLL) to years lived with disability (YLD).

**Results:** For the period from 2014 to 2019, high rates of YLL, DALY were registered among such countries as Georgia, Azerbaijan and Armenia. Regarding the YLD indicator, the highest indicator is registered in the Russian Federation. It is also important to note that in the Republic of Kazakhstan there is a trend of an annual increase in the YLD indicator. While there is a slight downward trend in the burden of leukemia as measured by YLL, DALY, the average annual percentage changes (AAPCs) ranged from -1.34% to 1.38% in the Republic of Kazakhstan between 2014 and 2019.

**Conclusion:** Between 2014 and 2019, there was a significant decrease in the burden of leukemia. However, in 2019 YLD increased significantly in some Central Asian countries, suggesting that leukemia could become a major global public health problem.

**Keywords:** leukemia, epidemiology, YLL, YLD, DALY, Central Asia, global burden of disease.

Түйіндеме

## ОРТА АЗИЯ ЕЛДЕРІ АРАСЫНДА 2014 ЖӘНЕ 2019 ЖЫЛ АРАЛЫҒЫНДА ЛЕЙКЕМИЯНЫҢ ЖАҢАНДЫҚ АУЫРТПАЛЫҒЫНЫҢ ТАРАЛУЫН ТАЛДАУ

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

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

**Сауле Б. Маукаева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1518-6528>

**Шолпан У. Алиева**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9717-2807>

**Мария Ұ. Анартаева**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1087-6578>

**Камила М. Ахметова**<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0009-0009-6257-4337>

**Евгений Л. Борщук**<sup>5</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0973-6343>

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

<sup>2</sup> «Орталық клиникалық аурухана» АҚ, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>3</sup> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ, Шымкент қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>4</sup> ҚР ДСМ «Салидат Қайырбекова атындағы Ұлттық ғылыми денсаулық сақтауды дамыту орталығы» ШЖҚ РМК, Астана қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>5</sup> Ресей Денсаулық сақтау министрлігінің «Орынбор мемлекеттік медицина университеті» федералды мемлекеттік бюджеттік жоғары оқу орны, Орынбор қ., Ресей Федерациясы.

**Кіріспе:** Лейкемия – негізгі төрт түрі бар және адам денсаулығына қауіп төндіретін кең таралған қатерлі ісік. Әлем бойынша лейкемияның эпидемиологиялық мәртебесін және оның негізгі төрт түрін ұғыну тиісті ресурстарды бөлу, клиникалық тәжірибе басшылығы үшін және ары қарай зерттеу жүргізу қажеттілігі үшін маңызды.

**Мақсаты:** Орта Азия елдері арасында 2014 және 2019 жыл аралығында лейкемияның жаңандық ауыртпалығы деректерін талдау.

**Материалдар және әдістер:** 2014-2019 ж. аралығында «Аурулардың жаңандық ауыртпалығы» (GBD 2019) деректер базасын пайдаланумен лейкемия ауыртпалығының негізгі көрсеткіштеріне талдау жүргізілді. Біз аурудың таралуына мүгедектікке бейімделген өмір жылы (DALY) қатынасы, аурудың таралуына қатынасы және мүгедектікпен сүрген өмір санына (YLD) жоғалтқан өмір жылдарының (YLL) қатынасы секілді 3 қайталанған көрсеткішті есептедік.

**Нәтижелері:** 2014 және 2019 жыл аралығында жүргізілген зерттеу деректеріне сәйкес, Грузия, Әзірбайжан және Армения секілді елдер арасында YLL, DALY жоғары көрсеткіштері тіркелген. YLD көрсеткішіне қатысты ең жоғары көрсеткіш Ресей Федерациясында тіркелген. Сонымен қатар Қазақстан Республикасында YLD көрсеткішінің жыл сайын өсу тенденциясы байқалып жатқанын атап өткен маңызды. YLL, DALY көрсеткіштері бойынша лейкемия

ауыртпалығы төмендеуінің елеусіз тенденциясы байқалады, Қазақстан Республикасында 2014-2019 жыл аралығында орташа жылдық пайыздық өзгерістер (AAPCs) - 1.34%-дан 1.38%-ға дейін өзгерді.

**Қорытындылар:** 2014 және 2019 жыл аралығында лейкемия ауыртпалығының едәуір төмендегені байқалды. Алайда 2019 жылы YLD көрсеткіші Орта Азияның кейбір елдерінде едәуір ұлғайған, бұл лейкемияның қоғамдық денсаулық сақтау ұйымының маңызды жаһандық мәселесіне айналуы мүмкін деген болжам жасауға мүмкіндік береді.

**Негізгі сөздер:** лейкемия, эпидемиология, YLL, YLL, DALY, Орта Азия, аурулардың жаһандық ауыртпалығы.

#### Библиографическая ссылка:

Атабаева А.К., Хисметова З.А., Маукаева С.Б., Алиева Ш.У., Анартаева М.У., Ахметова К.М., Борщук Е.Л. Анализ распространенности глобального бремени лейкемии среди стран Центральной Азии с 2014 по 2019 годы // Наука и Здравоохранение. 2023. 2(Т.25). С. 120-127. doi 10.34689/SH.2023.25.2.017

Atabayeva A.K., Khismetova Z.A., Makaeva S.B., Aliyeva Sh.U., Anartaeva M.U., Akhmetova K.M., Borshchuk Ye.L. Analysis of the prevalence of the global burden of leukemia among Central Asian countries from 2014 to 2019 years // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 2, pp. 120-127. doi 10.34689/SH.2023.25.2.017

Атабаева А.К., Хисметова З.А., Маукаева С.Б., Алиева Ш.У., Анартаева М.У., Ахметова К.М., Борщук Е.Л. Орта азия елдері арасында 2014 және 2019 жыл аралығында лейкемияның жаһандық ауыртпалығының таралуын талдау // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2023. 2 (Т.25). Б. 120-127. doi 10.34689/SH.2023.25.2.017

#### Введение

Злокачественные новообразования считаются ведущей причиной смерти и основным барьером на пути увеличения продолжительности жизни во всех странах мира [16]. Злокачественные новообразования являются основной причиной инвалидности и преждевременной смерти во всем мире, и тем самым ложатся тяжелым медицинским и экономическим бременем на пациентов и их семьи, и в целом на системы здравоохранения [25].

По данным Казахстанского национального института рака, гематологические злокачественные новообразования составляют 4,7% всех онкологических заболеваний, 5-е место среди обоих полов в Республике Казахстан. Заболеваемость гематологическими злокачественными новообразованиями занимает 4-е место среди всех смертей от онкологических заболеваний в Казахстане [18]. По данным Globocan в 2020 году в Казахстане зарегистрировано 759 новых случаев лейкемии, что соответствует 14 месту среди всех онкологических заболеваний, где темп роста составил около 2% по сравнению с 2019 годом [36].

Гематологические злокачественные новообразования представляют собой гетерогенную группу злокачественных заболеваний, которые вносят существенный вклад в глобальное бремя рака [12]. Их обычно классифицируют по четырем общим подтипам: лейкемия, лимфома Ходжкина (ЛХ), неходжкинская лимфома (НХЛ) и множественная миелома (ММ) [33]. Гематологические злокачественные новообразования охватывают широкий спектр новообразований, включая лейкемию, лимфому, множественную миелому, миелодиспластический синдром и миелопролиферативные новообразования, на долю которых приходится 10% всех злокачественных новообразований [26]. Разнообразие смертности, заболеваемости, происхождения и патогенеза лейкоза зависит от его подтипа, который в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) опухолей кроветворной и лимфоидной ткани обычно

классифицируется как лимфоидный и миелоидный [30]. В 2018 году было зарегистрировано 407 000 случаев лейкемии и 309 000 случаев смерти [36]. Кроме того, в 2017 г. на лимфому Ходжкина, НХЛ и ММ приходилось 1,4, 7,0 и 2,3 млн лет жизни с поправкой на инвалидность (DALY) [12]. В этой связи, учитывая данную тенденцию, этим пациентам следует уделять более пристальное внимание [1].

Заболеваемость гематологическими злокачественными новообразованиями варьируется в зависимости от подтипов, возраста, пола и социально-экономического положения. Например, в период с 1990 по 2017 г. было обнаружено заметное снижение заболеваемости острым лимфолейкозом (ОЛЛ) и хроническим миелоидным лейкозом (ХМЛ); однако уровень заболеваемости хроническим лимфоцитарным лейкозом (ХЛЛ) и острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) значительно вырос в большинстве стран [11]. С 1990 по 2017 г. частота случаев ЛХ увеличилась на 38,6% [41]. Стандартизированный по возрасту уровень заболеваемости лейкемией был выше у мужчин по сравнению с женщинами. Более того, выявлено, что заболеваемость лейкемией увеличивается только у лиц в возрасте  $\geq 70$  лет. С точки зрения социально-экономического положения, самая высокая заболеваемость лейкемией произошла в регионе с высоким и средним социально-демографическим индексом (SDI) [11]. В результате, адекватное распределение ресурсов, имеет решающее значение для снижения уровня заболеваемости.

Американское общество клинической онкологии (ASCO) объявило о существовании глубокого разделения по признаку расы и этнической принадлежности [16, 28]. Более того, несоответствие качества онкологической помощи является существенным препятствием современных систем здравоохранения [43].

По представленным прогнозам, в 2021 году в Соединенных Штатах Америки (США) произойдет 1 898 160 новых случаев рака и 608 570 случаев смерти от рака [3]. Ожидается, что из новых случаев рака у 186 400 пациентов будет какая-либо форма рака крови, включая

миелому (34 920 случаев), лимфому (90 390 случаев) или лейкемию (61 090 случаев), также ожидается, что примерно 57 750 из них умрут от болезни [32].

Согласно программе наблюдения, эпидемиологии и конечных результатов (SEER) Национального института рака, пятилетняя относительная выживаемость (процент людей, оставшихся в живых через пять лет после постановки диагноза) составляет 65% для лейкемии

Учитывая быстрые изменения и возможные региональные и популяционные различия в статусе, связанные с гематологическими заболеваниями, эпидемиологические исследования важны для лиц, определяющих политику.

**Целью** настоящего исследования является анализ данных глобального бремени лейкемии среди стран Центральной Азии (ЦА) за период с 2014 по 2019 годы.

**Материалы и методы исследования**

Проведен анализ данных основных показателей GBD в отношении лейкемии в Республике Казахстан и стран Центральной Азии за период с 2014 по 2019 годы, доступных на веб-сайте Института показателей и оценки здоровья (IHME) [21]. В соответствии с кодами GBD для классификации болезней гематологические заболевания регистрируются как злокачественные новообразования клеток крови под следующими кодами диагнозов: V.1.28 лейкемия, которая имеет подтипы, включая V.1.28.1 ОЛЛ, V.1.28.2 ХЛЛ, V.1.28.3 ОМЛ, V.1.28.4 ХМЛ и V.1.28.5 для других лейкозов [14]. Это исследование создано на основе рекомендаций GATHER [34].

*Этические процедуры.* Исследование не требовало одобрения местного комитета по этике, поскольку оно основывалось исключительно на анонимных данных.

*Статистический анализ.* Весь анализ был выполнен с помощью интерактивного инструмента для визуализации данных IHME. На основе полученных были рассчитаны национальные показатели согласно утвержденной Методике формирования системы показателей согласно глобальных оценок состояния здоровья ВОЗ [40]:

DALY представляет собой потерю эквивалента одного года полного здоровья. DALY представляют собой сумму лет жизни, утраченных из-за преждевременной смертности (YLL), и лет, прожитых с инвалидностью

(YLD) из-за распространенных случаев заболевания или состояния здоровья среди населения [9].

$$DALY(c, s, a, t) = YLL(c, s, a, t) + YLD(c, s, a, t),$$

где *c* — данная причина, *a* — возраст, *s* — пол, *t* — год.

Первое слагаемое — это годы жизни, потерянные в результате преждевременной смертности (YLL), — представляет собой произведение числа случаев смерти и стандартной ожидаемой продолжительности жизни:

$$YLL(c, s, a, t) = N(c, s, a, t) \times L(s, a)$$

где *N(c, s, a, t)* — число случаев смерти по причине *c* в возрасте *a*, полу *s* и в году *t*; *L(s, a)* — ожидаемая продолжительность жизни в населении, принятом за стандарт в возрасте *a* (в годах) и по полу *s*.

Второе слагаемое — годы жизни, потерянные в результате нахождения в неполном состоянии здоровья (YLD), — представляет собой произведение числа случаев болезней и травм, средней длительности периода реабилитации и веса тяжести заболевания или травмы:

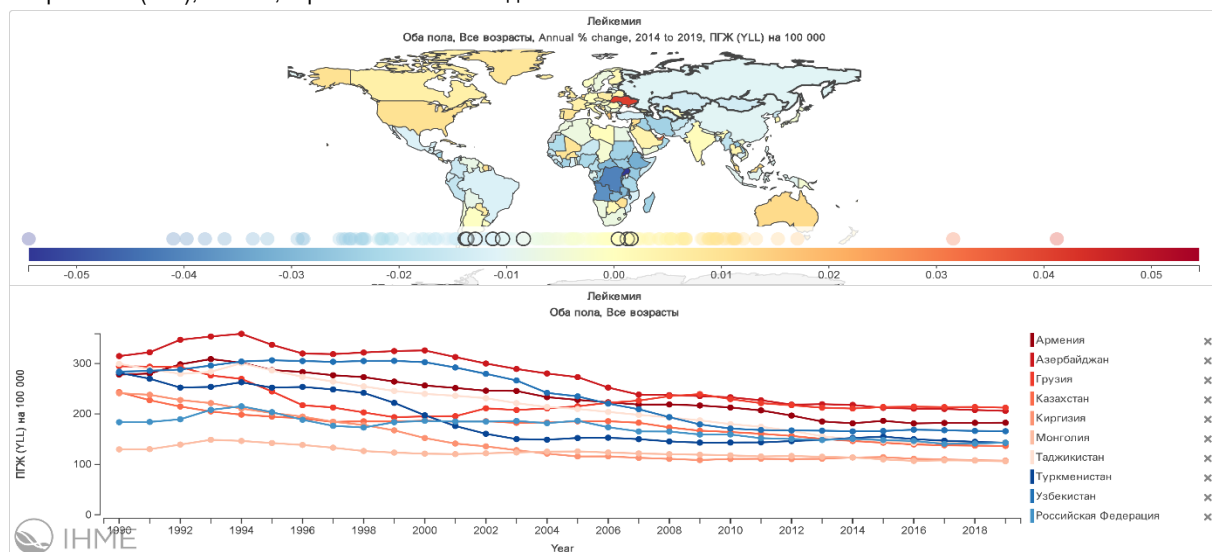
$$YLD(c, s, a, t) = I(c, s, a, t) \times DW(c, s, a) \times L(c, s, a, t),$$

где *I(c, s, a, t)* — число случаев болезней и травм по причине *c*, в возрасте *a*, и полу *s*; *DW(c, s, a)* — вес заболевания или травмы *c*, в возрасте *a* и по полу *s*. Весовой фактор отражает тяжесть заболевания или травмы и принимает значения от 0 (полное здоровье) до 1 (летальный исход); *L(c,s,a,t)* — средняя продолжительность восстановления до ремиссии или смерти (в годах).

**Результаты исследования:**

В 2019 году согласно данным GBD [4] по Центральной Азии в отношении лейкемии, выявлен преимущественный рост показателя YLL в Грузии, где показатель в отношении лейкемии составил 212.35 (177.88 - 249) на 100 000 населения, далее следует Азербайджан, где показатель составил 205.97 (153.47 – 268.22) на 100 000 тыс чел и тройку замыкает Армения с показателем 182.46 (155.26 – 212.66) на 100 000 населения.

В Республике Казахстан за период с 2014 по 2019 годы, отмечается незначительное среднее ежегодное снижение, где показатель составил – 1.38%. (рисунок 1).

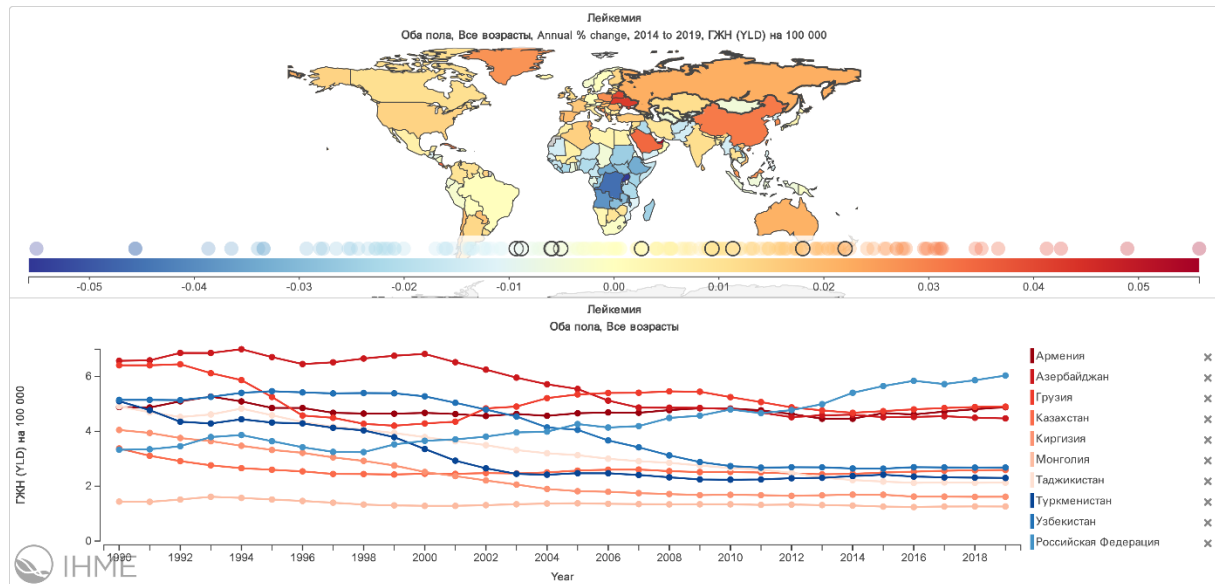


**Рисунок 1. Стандартизованный по возрасту и полу показатель YLL лейкемии по странам ЦА с 2014 - 2019 г.**  
(Figure 1. Age-standardized and gender YLL rate of leukemia by country in 2014 and 2019).

Как видно из рисунка 2, в Республике Казахстан за период с 2014 по 2019 годы, отмечается средний ежегодный прирост показателя YLD и составляет 1,13%.

Среди стран ЦА значительный рост показателя YLD в отношении лейкемии отмечен среди Российской

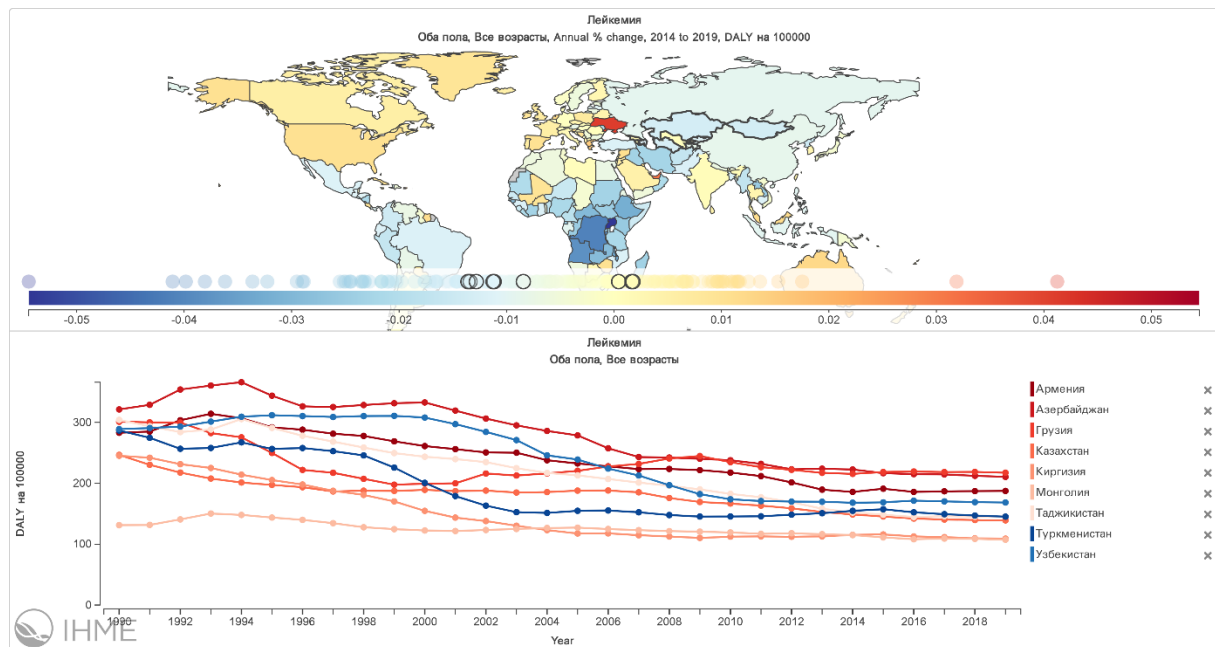
Федерации, где показатель составил 6.03 (4.22- 8.14) на 100 000 населения. Далее, следует Грузия, где показатель составил 4.9 (3.33 – 6.63) на 100 000 населения, затем Армения, где показатель практически аналогичен показателю Грузии и составил 4.88 (3.34 - 6.74) 100 000 населения в 2019 году.



**Рисунок 2. Стандартизованный по возрасту и полу показатель YLD лейкемии по странам ЦА с 2014 - 2019 г.**  
(Figure 1. Age-standardized and gender YLD rate of leukemia by country in 2014 and 2019).

Как видно из рисунка 3, преимущественно высокие стандартизованные по возрасту и полу показатели DALY в отношении заболевания лейкемии среди стран Центральной Азии отмечены в Грузии – 217. 25 (185.321

-254.62), Азербайджане 210.44 (157.18 – 273.83), Армении 187.34 (158.62 – 218.36) в 2019 году. Отмечена стабильная тенденция к снижению данного показателя в Республике Казахстан – 1.34% в 2019 году.



**Рисунок 3. Стандартизованный по возрасту и полу показатель DALY лейкемии по странам ЦА с 2014 - 2019 г.**  
(Figure 1. Age-standardized and gender DALY rate of leukemia by country in 2014 and 2019).

**Обсуждение**

Согласно данным проведенного исследования за период с 2014 по 2019 годы были зарегистрированы высокие показатели YLL, DALY среди таких стран как Грузия, Азербайджан и Армения. Касательно, показателя YLD наивысший показатель

зарегистрирован в Российской Федерации. Также важно отметить, что в Республике Казахстан наблюдается тенденция ежегодного прироста показателя YLD. В то время как, по показателям YLL, DALY отмечена незначительная тенденция к снижению бремени лейкемии, среднегодовые процентные изменения

(AAPCs) варьировались от - 1.34% до - 1.38% в Республике Казахстан в период с 2014 - 2019 годы.

В целом, глобальное бремя лейкемии уменьшается в соответствии с отрицательными значениями AAPC с 1990 по 2019 год, чему может способствовать повышение уровня жизни в мире и непрерывный прогресс современных медицинских технологий. Следует отметить, что возрастающие тенденции стандартизованного по возрасту коэффициента заболеваемости (ASIR) были обнаружены в регионах с высоким социально-демографическим индексом (SDI) и некоторых географических областях, особенно в Западной Европе. Данные популяционного регистра лейкемии было легче получить во многих странах с высоким уровнем дохода, в то время как в странах с низким уровнем дохода он все еще может быть ограничен неполной диагностикой и недостаточной регистрацией пациентов [4,7,24]. Тем не менее, для развивающихся стран или регионов важно создать более совершенные медицинские системы для диагностики лейкемии и сбора доступной информации [4].

Касательно смертности, то в большинстве стран и регионов были выявлены тенденции к снижению показателей возраста коэффициента смертности (ASDR) и стандартизованных по возрасту показателей DALY. Однако, как и в предыдущих отчетах, основанных на исследовании GBD 2017, тенденция к снижению в относительно слаборазвитых районах была не столь очевидной, как в более развитых районах [19,20,27]. В странах с ограниченными ресурсами могут возникнуть трудности с обеспечением адекватных медицинских ресурсов и доступа к новым лекарствам для лечения больных лейкемией. Для решения этих проблем необходимо международное сотрудничество и мобилизация дополнительных ресурсов для сокращения разрыва в выживании [7,8].

Гематологические злокачественные новообразования обычно возникают по различным причинам, так, например, миелоидные новообразования, включая ОМЛ и ХМЛ, возникают в результате мутаций в клетках-предшественниках костного мозга, которые обычно развиваются в гранулоциты или эритроциты. С другой стороны, лимфоидные новообразования, такие как ОЛЛ и ХЛЛ, возникают из предшественников В - или Т-клеток или зрелых В - или Т-лимфоцитов. Лимфомы представляют собой сложную группу злокачественных новообразований Т-клеток, В-клеток и естественных клеток-киллеров (NK), которые обычно возникают в лимфатических узлах [37]. ММ возникает в результате пролиферации клона злокачественных плазматических клеток [17]. До сих пор причина гематологических злокачественных новообразований недостаточно ясна; однако было идентифицировано несколько генетических и экологических факторов риска, включая нейрофиброматоз и синдром Дауна, которые приводят к лейкемии, и ионизирующее излучение, как важную причину детского ОЛЛ. Кроме того, курение, высокий индекс массы тела и профессиональное воздействие формальдегида и бензола считаются основными причинами смерти от ОМЛ и DALY [15, 35]. Описано несколько экологических факторов риска, связанных с

этиологией ALL, таких как воздействие пестицидов [6, 23] и табачного дыма [10, 20].

Согласно отчету, GBD 2017 Childhood Cancer Collaborators, на долю лейкемии приходится самая высокая доля бремени детского рака DALY во всем мире, с атрибутивной долей 34.1% (34.0–34.1). В частности, на ОЛЛ приходится самая высокая доля всех подтипов [13]. Раннее начало лейкемии и наличие «предлейкемических» генетических признаков при рождении указывают на то, что воздействие пренатальных и постнатальных факторов риска имеет решающее значение для развития детской лейкемии, в основном для ОЛЛ [39]. Кроме того, ряд исследований выявил связь между детской лейкемией, особенно ОЛЛ, и слабо связанной группой воздействий окружающей среды, включая бензол и формальдегид [5,8,42]. Характерно, что в отношении распространения лейкемии старение является неразрывной темой; это было отмечено в предыдущих сообщениях о лейкемии и ее основных подтипах [29, 31]. Сообщалось, что с возрастом гемопоэтические стволовые клетки (ГСК) постепенно теряют способность к регенерации, что приводит к типичным признакам старения крови, включая иммуносенесценцию, анемию и несбалансированное производство миелоидных клеток. Эти особенности, в свою очередь, увеличивают риск аутоиммунных и гематологических злокачественных новообразований [38]. Глубокие механизмы лейкемии, вызванной старением, также были выявлены в недавних сообщениях [2, 22].

Таким образом, в данном исследовании несмотря на то, что количество новых случаев и смертей ежегодно увеличивается, были обнаружены тенденции к снижению таких показателей как YLL, YLD и DALY среди стандартизованных по возрасту и полу в отношении лейкемии. Это указывает на то, что общее бремя лейкемии за последние 5 лет имеет тенденцию к снижению. Данные нашего исследования согласовываются с последними исследованиями, доступными в литературе, с поправкой на рассматриваемую популяцию.

#### **Заключение**

В настоящем исследовании исследуется бремя лейкемии по основным показателям YLL, YLD, DALY среди стран Центральной Азии, в том числе показатель AAPCs по Республике Казахстан. Несмотря на снижение динамики таких показателей как смертность и заболеваемость, доминирование их более выражено среди стран с переходной экономикой. Очевидно, что необходимы дополнительные исследования для получения более глубокого понимания насколько изменяется состояние здоровья больных лейкемией Казахстана в сравнении с другими странами, и связанные с ними сопутствующие факторы риска. В свою очередь, это поможет изучить свои достижения в области здравоохранения и определить области, в которых требуется улучшение посредством разработки систем измерения качества для улучшения и эффективного мониторинга лечения лейкемии. Наши результаты могут быть использованы заинтересованными лицами в области здравоохранения для обеспечения справедливого ухода за пациентами с лейкемией.

**Вклад авторов:**

Атабаева А.К., Алиева Ш.У., Маукаева С.Б., Анартаева М.Ұ, Ахметова К.М., Борщук Е.Б. – набор данных, описательная часть, формальный анализ.

Хисметова З.А. - научное руководство, концепция и концептуализация.

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

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

**Сведения о публикации:** Данный материал не был опубликован в других изданиях и не находится на рассмотрении в других издательствах.

**Литература:**

1. Атабаева А.К., Хисметова З.А. Эпидемиология новообразований системы крови. Обзор литературы // Наука и здравоохранение. 2021. 5:188–197

2. Adelman E.R., Shi J., Figueroa M.E. Aging Human Hematopoietic Stem Cells Manifest Massive Epigenetic Reprogramming and Altered Gene Splicing of Key Hematopoietic Gene Sets // *Blood*. 2016. 128:885–885. <https://doi.org/10.1182/blood.v128.22.885.885>

3. Alvarez A.E.B., Rubio A.J., Gonzalez M.A., Eiring A.M. Blood cancer health disparities in the United States Hispanic population // *Cold Spring Harbor Molecular Case Studies* 2021. 7:a005967

4. Baeker Bispo J.A., Pinheiro P.S., Kobetz E.K. Epidemiology and etiology of leukemia and lymphoma // *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2020. 10:a034819. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a034819>

5. Bailey H.D., Metayer C., Milne .E, et al Home paint exposures and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia: findings from the Childhood Leukemia International Consortium // *Cancer Causes and Control*. 2015. 26:1257–1270. <https://doi.org/10.1007/s10552-015-0618-0>

6. Bailey H.D., Fritschi L., Infante-Rivard C. et al. Parental occupational pesticide exposure and the risk of childhood leukemia in the offspring: Findings from the childhood leukemia international consortium // *International Journal of Cancer*. 2014. 135:2157–2172. <https://doi.org/10.1002/ijc.28854>

7. Bonaventure A., Harewood R., Stiller C.A. et al Worldwide comparison of survival from childhood leukaemia for 1995–2009, by subtype, age, and sex (CONCORD-2): a population-based study of individual data for 89 828 children from 198 registries in 53 countries // *The Lancet Haematology* 2017. 4:e202–e217. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(17\)30052-2](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(17)30052-2)

8. Carlos-Wallace F.M., Zhang L., Smith M.A.T. et al. Parental, in Utero, and Early-Life Exposure to Benzene and the Risk of Childhood Leukemia: A Meta-Analysis. *American Journal of Epidemiology*. 2016. 183:1–14

9. Chen A., Jacobsen K.H., Deshmukh A.A., Cantor S.B. The evolution of the disability-adjusted life year (DALY) // *Socio-Economic Planning Sciences*. 2015. 49:10–15. <https://doi.org/10.1016/j.seps.2014.12.002>

10. Chunxia D., Meifang W., Jianhua Z. et al. Tobacco smoke exposure and the risk of childhood acute lymphoblastic leukemia and acute myeloid leukemia: A meta-Analysis // *Medicine (United States)* 2019. 98:e16454

11. Dong Y., Shi O., Zeng Q. et al. Leukemia incidence trends at the global, regional, and national level between

1990 and 2017 // *Experimental Hematology and Oncology*, 2020. 9:14. <https://doi.org/10.1186/s40164-020-00170-6>

12. Erratum: Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 359 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 // *The Lancet*, 2019. 393:P. e44

13. Force L.M., Abdollahpour I., Advani S.M. et al. The global burden of childhood and adolescent cancer in 2017: an analysis of the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet Oncology* 2019. 20:1211–1225. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30339-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30339-0)

14. Institute for Health Metrics GBD Compare | Institute for Health Metrics and Evaluation. Seattle, WA: IHME, University of Washington. 2020 Electronic resource available from: <https://www.healthdata.org/data-visualization/mortality-visualization> (Дата обращения: 01.02.2023).

15. Kneale G.W. Risk of childhood cancer from fetal irradiation: 2. *The British journal of radiology*. 1997. 70:770–771

16. Kocarnik J.M., Compton K., Dean F.E. et al. Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life Years for 29 Cancer Groups From 2010 to 2019 A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 // *JAMA Oncology*. 2022. 8:420–444. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.6987>

17. Kuehl W.M., Bergsagel P.L. Molecular pathogenesis of multiple myeloma and its premalignant precursor // *Journal of Clinical Investigation*. 2012. 122:3456–3463

18. Kulkayeva G.U., Kemaykin V.M., Kuttymuratov A.M. et al. First report from a single center retrospective study in Kazakhstan on acute myeloid leukemia treatment outcomes // *Scientific Reports*. 2021. 11:24001. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-03559-3>

19. Lin X., Wang J., Huang X. et al. Global, regional, and national burdens of leukemia from 1990 to 2017: a systematic analysis of the global burden of disease 2017 study *Aging* 2021. 13:10468–10489. <https://doi.org/10.18632/aging.202809>

20. Liu R., Zhang L., McHale C.M., Hammond S.K.. Paternal smoking and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia: systematic review and meta-analysis // *J Oncol*. 2011 :854584. doi:10.1155/2011/854584.

21. Mahajan M. The IHME in the Shifting Landscape of Global Health Metrics // *Global Policy*. 2019. 10:110–120. <https://doi.org/10.1111/1758-5899.12605>

22. Mayer R.L., Schwarzeimer J.D., Gerner M.C. et al Proteomics and metabolomics identify molecular mechanisms of aging potentially predisposing for chronic lymphocytic leukemia. *Molecular and Cellular Proteomics* 17:290–303, 2018. <https://doi.org/10.1074/mcp.RA117.000425>

23. Merhi M., Raynal H., Cahuzac E. et al Occupational exposure to pesticides and risk of hematopoietic cancers: Meta-analysis of case-control studies // *Cancer Causes and Control* 2007. 18:1209–1226. <https://doi.org/10.1007/s10552-007-9061-1>

24. Mills A. Health Care Systems in Low- and Middle-Income Countries // *New England Journal of Medicine*. 2014. 370:552–557. <https://doi.org/10.1056/nejmra1110897>

25. Nagai H., Kim Y.H. Cancer prevention from the perspective of global cancer burden patterns // *Journal of Thoracic Disease*. 2017, 9:448–451
26. Nielsen L.K., Jarden M., Andersen C.L. et al. Health-Related Quality of Life (HRQoL) Measurements in Multiple Myeloma Patients Obtained By EORTC QLQ-C30; A Critical Review of Interpreting HRQoL Data in Longitudinal Studies // *Blood*. 2016. 128:540–540. <https://doi.org/10.1182/blood.v128.22.540.540>
27. Ou Z., Yu D., Liang Y. et al 2020 Analysis of the Global Burden of Disease study highlights the trends in death and disability-adjusted life years of leukemia from 1990 to 2017 // *Cancer Communications* 40:598–610. <https://doi.org/10.1002/cac2.12094>
28. Patel M.I., Lopez A.M., Blackstock W. et al. Cancer disparities and health equity: A policy statement from the american society of clinical oncology // *Journal of Clinical Oncology*. 2020. 38:3439–3448. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.00642>
29. Piccirillo J.F., Vlahiotis A., Barrett L.B. et al. The changing prevalence of comorbidity across the age spectrum // *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2008. 67:124–132
30. Rodriguez-Abreu D., Bordoni A., Zucca E. Epidemiology of hematological malignancies // *Annals of Oncology*. 2007. 18:3–i8. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdl443>
31. Rowe J.W., Fulmer T., Fried L. Preparing for better health and health care for an aging population. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2016. 316:1643–1644. 2016
32. Siegel R.L., Miller K.D., Fuchs H.E., Jemal A. Cancer Statistics, 2021 // *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2021 71:7–33. <https://doi.org/10.3322/caac.21654>
33. Spector L.G., Marcotte E.L., Kehm R., Poynter J.N. Epidemiology and hereditary aspects of acute leukemia // *Neoplastic Diseases of the Blood*. 2018. pp 179–195
34. Stevens G.A., Alkema L., Black R.E. et al. Guidelines for Accurate and Transparent Health Estimates Reporting: the GATHER statement // *The Lancet*. 2016. 388:e19–e23
35. Stieglitz E., Loh M.L. Genetic predispositions to childhood leukemia // *Therapeutic Advances in Hematology*. 2013. 4:270–290. <https://doi.org/10.1177/2040620713498161>
36. 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: A Cancer Journal for Clinicians* 2021. 71:209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
37. Taylor J., Xiao W., Abdel-Wahab O. Diagnosis and classification of hematologic malignancies on the basis of genetics // *Blood*. 2017. 130:410–423
38. Verovskaya E V., Dellorusso P V., Passequé E Losing Sense of Self and Surroundings: Hematopoietic Stem Cell Aging and Leukemic Transformation. *Trends in Molecular Medicine* 2019. 25:494–515
39. Whitehead T.P., Metayer C., Wiemels J.L. et al. Childhood Leukemia and Primary Prevention. *Current Problems in Pediatric and Adolescent. Health Care*. 2016. 46:317–352. <https://doi.org/10.1016/j.cppeds.2016.08.004>
40. World Health Organization Global health estimates for 2020: deaths by cause, age, sex, by country and by region, 2000-2019 // *Who*, 2020. 1–59.
41. Zhou L., Deng Y., Li N. et al. Global, regional, and national burden of Hodgkin lymphoma from 1990 to 2017: Estimates from the 2017 Global Burden of Disease study // *Journal of Hematology and Oncology*. 2019. 12:107. <https://doi.org/10.1186/s13045-019-0799-1>
42. Zhou Y., Zhang S., Li Z., et al. Maternal benzene exposure during pregnancy and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia: A meta-analysis of epidemiologic studies // *PLoS ONE*. 2014. 9:e110466. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0111046>
43. Zon R.T., Frame J.N., Neuss M.N. et al. American society of clinical oncology policy statement on clinical pathways in oncology // *Journal of Oncology Practice*. 2016. 12:261–266. <https://doi.org/10.1200/JOP.2015.009134>

#### References: [1]

1. Atabaeva A.K., Hismetova Z.A. Epidemiologiya novoobrazovaniy sistemy krovi. Obzor literatury [Epidemiology of neoplasms of the blood system. Literature review]. *Nauka i zdravoohranenie* [Science & Healthcare ] 2021. 5 (V.23). pp.188–197. [in Russian]

#### Контактная информация:

**Атабаева Алия Калметовна** – докторант специальности «Общественное здравоохранение», НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.

**Почтовый адрес:** Республика Казахстан, 071403, г. Семей, ул. Рехтика 41.

**E-mail:** aliya.atabayeva@smu.edu.kz

**Телефон:** 8 775 390 02 69



Received: 11 March 2023 / Accepted: 12 April 2023 / Published online: 30 April 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.2.018

UDK 616-006.036.22:618.19

## BREAST CANCER EPIDEMIOLOGY IN KAZAKHSTAN FOR THE PERIOD 2012-2021

**Gauhar A. Dunenova<sup>1</sup>, Zhanna A. Kalmataeva<sup>1</sup>, Dilyara R. Kaidarova<sup>2</sup>,  
Oxana V. Shatkovskaya<sup>2</sup>, Alma Zh. Zhylkaidarova<sup>2</sup>, Elena A. Marchenko<sup>3</sup>,  
Azhar A. Dyussupova<sup>4</sup>, Raida I. Faizova<sup>4</sup>, Nataliya E. Glushkova<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Al-Farabi Kazakh National University, Faculty of Medicine and Healthcare, Almaty, Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup> Kazakh Research Institute of Oncology and Radiology, Almaty, Republic of Kazakhstan;

<sup>3</sup> Invivo, Medical Laboratory, A Limited Liability Partnership, Almaty, Republic of Kazakhstan;

<sup>4</sup> NJSC «Semey Medical University», Department of General Medical Practice, Semey, Republic of Kazakhstan.

### Abstract

**Background:** Breast cancer (BC) is the most frequent cancer diagnosed in women worldwide, including Kazakhstan. Over the last decade, many factors influenced changes in the epidemiological indicators of BC in Kazakhstan. This study aimed to explore the epidemiological data of BC from 2012 to 2021 in Kazakhstan.

**Materials and methods:** Official statistics on BC were studied for the period 2012-2021 ("Report on patients with malignant diseases", statistical data of the Committee on Statistics of the Ministry of National Economy of the Republic of Kazakhstan). Prevalence, incidence and mortality rates, average growth incidence and mortality rates, the proportion of BC cases detected in the early stage (I) were analyzed retrospectively.

**Results:** The crude incidence rate (CIR) and age-standardized incidence rate (ASIR) of BC were 48.2 and 44.4 per 100,000 female population respectively. The crude mortality rate (CMR) from BC was 13.9 (95% CI 12.7-15.1) in study period, the age-standardized mortality rate (ASMR) from 2017 to 2021 was 11.2 (95% CI 10.1-12.3).

The highest incidence and mortality rates of BC per 100,000 population were in Pavlodar region (39.2±1.8 and 10.7±0.9). The lowest rates of incidence and mortality of BC were amounted in Turkestan region (11.0±1.1 and 3.5±0.06). The mortality incidence coefficient was 0.28 average and varied by region from 0.21 (Karaganda region) to 0.41 (Zhambyl region). From 2017 to 2021 the proportion of patients diagnosed with BC in stage I was 28.8% and in stage II 55.7%.

**Conclusion:** The epidemiological situation of BC in Kazakhstan showed a tendency for improvement, with a decrease in the mortality rate and a rise in the incidence rate. During the study period, the identification of patients with stage II breast cancer prevailed. Substantial variability of epidemiological data among the regions of Kazakhstan indicates the necessity of a detailed study of risk factors of BC and the effectiveness of mammographic screening in the regions in order to take impactful healthcare measures.

**Keywords:** breast neoplasms, breast cancer, incidence, mortality, early diagnosis, Kazakhstan.

### Резюме

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В КАЗАХСТАНЕ ЗА ПЕРИОД 2012-2021 ГГ.

**Гаухар А. Дуненова<sup>1</sup>, Жанна А. Калматаева<sup>1</sup>, Диляра Р. Кайдарова<sup>2</sup>,  
Оксана В. Шатковская<sup>2</sup>, Алма Ж. Жылкайдарова<sup>2</sup>, Елена А. Марченко<sup>3</sup>,  
Ажар А. Дюсупова<sup>4</sup>, Раида И. Фаизова<sup>4</sup>, Наталия Е. Глушкова<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Казахский национальный университет имени Аль-Фараби, Факультет медицины и здравоохранения, Алматы, Республика Казахстан;

<sup>2</sup> Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии, Алматы, Республика Казахстан;

<sup>3</sup> Товарищество с ограниченной ответственностью «Invivo», Алматы, Республика Казахстан;

<sup>4</sup> НАО «Медицинский университет Семей», Кафедра общей врачебной практики, г. Семей, Республика Казахстан.

**Актуальность:** Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее частым онкологическим заболеванием, диагностируемым у женщин во всем мире, в том числе и в Казахстане. За последнее десятилетие на изменение эпидемиологических показателей РМЖ в Казахстане повлияло множество факторов.

**Целью** нашего исследования было изучение основных эпидемиологических показателей РМЖ в Республике Казахстан (РК) за период 2012-2021г.

**Материалы и методы.** Для проведения эпидемиологического анализа использованы данные официальных статистических отчетов за период 2012-2021г («Отчет о больных злокачественными заболеваниями», данные Комитета по статистике Министерства Национальной экономики РК). Изучены показатели распространенности,

заболеваемости, смертности («грубые» и стандартизированные по возрасту), средний прирост заболеваемости и смертности, а также доля случаев РМЖ, выявленных в ранней стадии (I).

**Результаты.** «Грубая» (CIR) и стандартизованная заболеваемость (ASIR) РМЖ составили 48,2 и 44,4 на 100 000 женского населения, соответственно. Средний показатель «грубой» смертности (CMR) за период 2012-2021г составил 13,9 (95% ДИ 12,7-15,1), стандартизованный показатель смертности (ASMR) с 2017 по 2021г. - 11,2 (95% ДИ 10,1-12,3) на 100 000 женского населения. Самые высокие показатели заболеваемости и смертности от РМЖ на 100 000 населения были в Павлодарской области (39,2±1,8 и 10,7±0,9). Самые низкие показатели заболеваемости и смертности от РМЖ отмечены в Туркестанской области (11,0±1,1 и 3,5±0,06). Соотношение смертности и заболеваемости (M/I ratio) в среднем составил 0,28 и варьировал по регионам от 0,21 (Карагандинская область) до 0,41 (Жамбылская область). С 2017 по 2021 г. доля больных с диагнозом РМЖ I стадии составила 28,8%, II стадии – 55,7%.

**Заключение:** эпидемиологическая ситуация по РМЖ в Казахстане демонстрирует тенденцию к улучшению за счет снижения смертности на фоне роста заболеваемости. За изучаемый период превалировало выявление больных со II стадией РМЖ. Существенная вариабельность эпидемиологических данных по регионам Казахстана свидетельствует о необходимости детального изучения факторов риска РМЖ и эффективности маммографического скрининга в регионах для проведения эффективных лечебно-профилактических мероприятий.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, заболеваемость, смертность, ранняя диагностика, Казахстан.

Түйіндеме

## ҚАЗАҚСТАНДАҒЫ 2012-2021 ЖЫЛҒА АРНАЛҒАН СҮТ БЕЗІ ОБЫРЫНЫҢ ЭПИДЕМИОЛОГИЯСЫ

**Гаухар А. Дуненова<sup>1</sup>, Жанна А. Калматаева<sup>1</sup>, Диляра Р. Кайдарова<sup>2</sup>,  
Оксана В. Шатковская<sup>2</sup>, Алма Ж. Жылкайдарова<sup>2</sup>, Елена А. Марченко<sup>3</sup>,  
Ажар А. Дюсупова<sup>4</sup>, Раида И. Фаизова<sup>4</sup>, Наталия Е. Глушкова<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Медицина және денсаулық факультеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup> Қазақ онкология және радиология ғылыми-зерттеу институты, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>3</sup> «Invivo» жауапкершілігі шектеулі серіктестігі, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>4</sup> «Семей Медицина Университеті» КеАҚ, Жалпы дәрігерлік практика кафедрасы, Семей қ., Қазақстан Республикасы.

**Кіріспе.** Сүт безі обыры (СБО) бүкіл әлемде, оның ішінде Қазақстан Республикасында (ҚР) әйелдер халық арасында онкологиялық аурулармен сырқаттанушылық құрылымында жетекші ауру болып табылады. Соңғы онжылдықта ҚР сүт безі обырының эпидемиологиялық көрсеткіштерінің өзгеруіне көптеген факторлар әсер етті.

**Мақсаты:** Біздің зерттеуіміздің мақсаты 2012-2021 жылдар аралығындағы ҚР сүт безі обырының негізгі эпидемиологиялық көрсеткіштерін зерттеу болды.

**Материалдар мен әдістер.** Эпидемиологиялық талдау жүргізу үшін 2012-2021 жылдардағы ресми статистикалық есептердің деректері («Қатерлі аурулармен ауыратын науқастар туралы есеп», Қазақстан Республикасы Ұлттық экономика министрлігі Статистика комитетінің деректері) пайдаланылды. Таралу, сырқаттанушылық және өлім-жітім (өрескел және стандартталған) көрсеткіштері, олардың орташа өсуі, ерте кезеңде (I сатысы) анықталған сүт безі обыры жағдайларының үлесі зерттелді.

**Зерттеу нәтижелері.** Сүт безі обырының өрескел (CIR) және стандартталған сырқаттанушылық (ASIR) 100 000 әйел халыққа шаққанда сәйкесінше 48,2 және 44,4 құрады. 2012-2021 жылдар аралығындағы өрескел өлім-жітімнің орташа коэффициенті (CMR) 13,9 (95% CI 12,7-15,1) 100 000 әйел халыққа шаққанда болды. 2017-2021 жылдарда стандартталған өлім-жітім көрсеткіші (ASMR) 11,2 (95% CI 10,1-12,3) байқалды.

СБО сырқаттанушылық пен өлім-жітімнің 100 000 адамға шаққанда ең жоғары көрсеткіші Павлодар облысында (39,2±1,8 және 10,7±0,9) болды, ең төменгі көрсеткіштері Түркістан облысында (11,0±1,1 және 3,5±0,06) байқалды. Өлім-жітім мен сырқаттанушылық коэффициенті (M/I) орта есеппен 0,28 құрады және аймақтар бойынша 0,21-ден (Қарағанды облысы) 0,41-ге (Жамбыл облысы) дейін өзгерді. 2017-2021 жылдар аралығында сүт безі обырының I сатысы диагнозы қойылған науқастардың үлесі 28,8%, II сатысы – 55,7% құрады.

**Қорытынды.** Қазақстанда СБО эпидемиологиялық жағдайы сырқаттанушылықтың артуы аясында өлім-жітім деңгейінің төмендеуіне байланысты жақсару тенденциясын көрсетеді. Зерттеу кезеңінде сүт безі обырының II сатысы бар науқастарды анықтау басым болды. Қазақстанның аймақтары бойынша эпидемиологиялық деректердің айтарлықтай өзгермелілігі сүт безі қатерлі ісігінің қауіп факторларын егжей-тегжейлі зерттеу қажеттілігін және тиімді емдеу мен алдын алу үшін аймақтарда маммографиялық скринингтің тиімділігін көрсетеді.

**Түйінді сөздер:** сүт безі обыры, сырқаттанушылық, өлім-жітім көрсеткіштері, ерте диагностика, Қазақстан.

**Bibliographic citation:**

Dunenova G.A., Kalmataeva Zh.A., Kaidarova D.R., Shatkovskaya O.V., Zhylkaidarova A.Zh., Marchenko E.A., Dyussupova A.A., Faizova R.I., Glushkova N.E. Breast cancer epidemiology in Kazakhstan for the period 2012-2021 // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 2, pp. 128-137. doi 10.34689/SH.2023.25.2.018

Дуненова Г.А., Калматаева Ж.А., Кайдарова Д.Р., Шатковская О.В., Жылкайдарова А.Ж., Марченко Е.А., Дюсупова А.А., Фаизова Р.И., Глушкова Н.Е. Эпидемиология рака молочной железы в Казахстане за период 2012-2021 гг. // *Наука и здравоохранение*. 2023. 2(Т.25). С. 128-137. doi 10.34689/SH.2023.25.2.018

Дуненова Г.А., Калматаева Ж.А., Кайдарова Д.Р., Шатковская О.В., Жылкайдарова А.Ж., Марченко Е.А., Дюсупова А.А., Фаизова Р.И., Глушкова Н.Е. Қазақстандағы 2012-2021 жылға арналған сүт безі обырының эпидемиологиясы // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2023. 2 (Т.25). Б. 128-137. doi 10.34689/SH.2023.25.2.018

**Introduction**

The burden on the healthcare system is growing globally year to year due to cancer incidence and mortality. This both reflects the aging and growth of the population as well as the presence of risk factors for cancer associated with socioeconomic development [15]. It is expected there will be 28.4 million cases of cancer in 2040, a 47% rise from 2020, with a more considerable increase in low- or medium-income (from 64% to 95%) versus high-income countries (from 32% to 56%) countries due to demographic changes. However, this may be further exacerbated by increasing risk factors associated with globalization and a growing economy [23].

Breast cancer (BC) is the most frequent cancer diagnosed in women worldwide, with 2.3 million cases annually [23]. The incidence of BC in the world over the past decade has enlarged, that is associated with an absolute and relative increase in incidence [17]. By 2040, the burden of BC is predicted to raise to more than 3 million new cases and 1 million deaths annually due to population growth and aging alone [7].

Incidence rates for female BC lead in Australia, New Zealand, Western Europe, North America, and Northern Europe (>80 per 100,000 female population), and the lowest rates are registered in Central America, East, and Middle Africa, South and Central Asia (<40 per 100,000 female population) [18]. However, mortality rates for female BC are considerably higher (by 17%) in low- or medium-income countries versus high-income countries (15.0 vs 12.8 per 100,000) [23]. Interestingly, it was shown in previous studies that in Asian countries, the peak age of BC incidence is between 40 and 50 years old, while in western countries, it is between 60 and 70 years old [16, 19]. Later on, Fan L et al. demonstrated that the age at BC onset has risen over time in Asia, probably because of an increase in life span, the introduction of BC screening in women over age 50, and more risk factors that the later generations being exposed [12]. It was to notes that the mortality-to-incidence ratio (M/I), generally used as a comparative measure to identify inequities in cancer outcomes is higher in Asia (0.32) than the world's average (0.28) [25]. The reason for this can be linked to varied approaches in BC therapy and discrepancy in clinical protocols utilizing in the countries with different economic conditions.. Most Asian countries are low- and middle-income countries, where access to effective care is limited [28].

In Kazakhstan, as in many countries, BC ranks first in the structure of malignant neoplasms in women. On average, about 4,000 women are diagnosed with BC and 1,400 patients succumb from BC annually in the country

[27]. According to *Shatkovskaya O. et al.*, the number of BC cases registered annually has increased by 46.9% from 2014 to 2019 [22]. In 2008 mammographic screening was introduced for women aged 50-60 years old with the biennial frequency of assessment in Kazakhstan [4]. In 2012 international standards were introduced for BC screening (double reading of mammograms, interpretation in accordance with BIRADS system, monitoring of quality indicators, comparison of detected cases of BC with Electronic Registry of Cancer Patients [2]. In 2017 the age groups eligible for this screening was expanded for women aged 40 to 70 years old [3]. The laboratory diagnostics of BC molecular profile (HR and HER2, Ki 67 markers) have been routinely assessed in Kazakhstan since 2012 [22]. The combination therapy of cyclin-dependent kinase inhibitors with endocrine therapy for HR-/HER+ BC was included in Kazakhstan national guidelines for BC therapy in 2019 [22]. All these factors influenced changes in the epidemiological data of BC in the country. Furthermore, the recent pandemic of COVID-19 affected the mortality and morbidity of BC as well because of disruptions to access to cancer-related services for some time.

Nevertheless, as far as we know, the epidemiological data of BC exceeded the 10-year period have not been published in English since 2013 in Kazakhstan. Thus, the aim of this study is to analyze the epidemiological data of BC during the period 2012-2021 to build a sustainable infrastructure for cancer prevention measures under the changing approaches to BC screening and therapy, and mitigate the impact of adverse and unexpected factors, such as pandemics, etc.

**Materials and Methods**

Data from official statistical materials regarding cancer were used: "Report on patients with malignant diseases" (form 7 of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan dated December 22, 2020, No. ҚР DSM-313/2020). The statistical data of the Committee on Statistics of the Ministry of National Economy of the Republic of Kazakhstan on the size and sex-age composition of the population were used as denominators of the female population of Kazakhstan for epidemiological indicators for the study period [1]. Age-specific rates standardized to the world population were estimated utilizing recommendations of the World Health Organization [8]. Standardized indicators were calculated by a direct method for eleven age groups (> 25, 25-29..., 65-69, and ≤70).

The analysis of epidemiological indicators (prevalence, crude and age-standardized incidence rates, crude and age-standardized mortality rates, average growth incidence

and mortality rates, the proportion of BC cases detected in the early stage (I) was carried out using a retrospective study with standard descriptive and analytical methods for periods from 2012 to 2021 (with an interval of 1 year). Extensive, crude and standardized indicators were calculated by utilizing standard techniques according to the generally accepted methodology used in medical statistics.

The annual averages (M), mean error (m), 95% confidence interval (95% CI), and average annual upward/downward rates (T%) of incidence and mortality were calculated.

The main formulas used to calculate epidemiological indicators in this work are described in detail in medical statistical manuals and guidelines [6, 11] and briefly presented below:

$$\begin{aligned} &\text{BC prevalence per 100,000 female population} \\ &= \frac{\text{No. of cases of BC present in the female population at a specified time (year)}}{\text{No. of female population at that specified time}} \\ &\times 100,000 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} &\text{BC incidence rate per 100,000 female population} \\ &= \frac{\text{No. of new cases of BC, diagnosed during a reported year}}{\text{average annual female population}} \times 100,000 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} &\text{Annual growth rate of BC incidence} \\ &= \frac{\text{No. of new cases of BC, diagnosed during reported year} - \text{No. of new cases of BC, diagnosed during previous year}}{\text{No. of new cases of BC, diagnosed during previous year}} \\ &\times 100 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} &\text{BC mortality rate per 100,000 female population} \\ &= \frac{\text{No. of deaths from BC in the reported year (with diagnosed postmortem)}}{\text{average annual female population}} \times 100,000 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} &\text{Annual growth rate of BC mortality} \\ &= \frac{\text{No. of deaths from BC in the reported year} - \text{No. of deaths from BC in the previous year}}{\text{No. of deaths from BC in the previous year}} \times 100 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} &\text{Proportion of St I – II BC, \%} \\ &= \frac{\text{No. of new cases of St I – II BC}}{\text{No. of all cases of BC, diagnosed in the reported year (without diagnosed postmortem)}} \\ &\times 100 \end{aligned}$$

Separation of BC stages I and II was not carried out in statistical forms when identifying new cases of BC and accounting for mortality by age groups until 2017.

*Ethical Approval.* In this study, publicly available statistical data were used, thus the approval of the ethical committee was not required.

**Results.** During the study period, 2012-2021 the female

population increased steadily in Kazakhstan, from 8.6 million in 2012 to 9.7 million в 2021 (the average growth rate of the female population was 1.33%). At the same time, during the study period, the prevalence of BC increased from 314.4 in 2012 to 444.3 in 2021 per 100,000 of the female population (the average growth rate of the prevalence of BC amounted to 3.92%) (Table 1).

Table 1.

**Average growth in the population of female and the prevalence of BC in Kazakhstan, 2012-2021.**

Year	Population of female		Prevalence		
	N	T, %	N	N, per 100,000 female population	T, %
2012	8 632 164		27 137	314.4	
2013	8 751 344	1.38	28 277	323.1	2.78
2014	8 876 242	1.43	29 796	335.7	3.89
2015	9 002 614	1.42	31 352	348.3	3.75
2016	9 128 096	1.39	33 053	362.1	3.98
2017	9 249 736	1.33	34 877	377.1	4.13
2018	9 366 039	1.26	36 817	393.1	4.25
2019	9 482 371	1.24	39 648	418.1	6.37
2020	9 597 645	1.22	41 350	430.8	3.04
2021	9 719 153	1.27	43 187	444.3	3.14
<b>Average growth</b>	<b>120 777</b>	<b>1.33</b>	<b>1 783</b>	<b>14.4</b>	<b>3.92</b>

BC – Breast cancer

From 2012 to 2021, on average, the crude incidence rate (CIR) and age-standardized incidence rate (ASIR) of BC were 48.2 (95% CI 46.1-50.3) and 44.4 (95% CI 42.9-45.9) per 100,000 female population of Kazakhstan

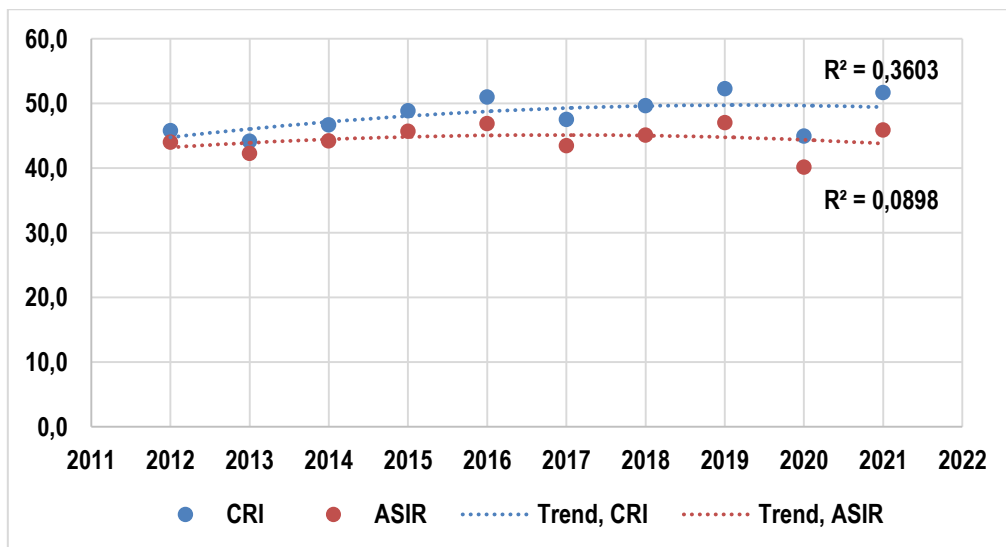
respectively (Table 2). Both CIR and ASIR of BC were the highest in 2019 (52.3 and 12.0 per 100,000 female population) and the lowest in 2020 (44.9 and 11.6) (Fig.1)

Table 2.

Incidence and mortality rate of BC (CR and ASR) in Kazakhstan, 2012-2021.

Rate	Incidence				Mortality			
	per 100,000 female population	95% CI	T,%	R <sup>2</sup>	per 100,000 female population	95% CI	T,%	R <sup>2</sup>
CR	48.2	46.1-50.3	1.69	0.36	13.9	12.7-15.1	-3.05	0.93
ASR	44.4	42.9-45.9	1.30	0.09	11.2*	10.1-12.3	-3.02	0.70

CR – Crude rate; ASR – Age standardized rate; BC – Brest cancer  
\*2017-2021

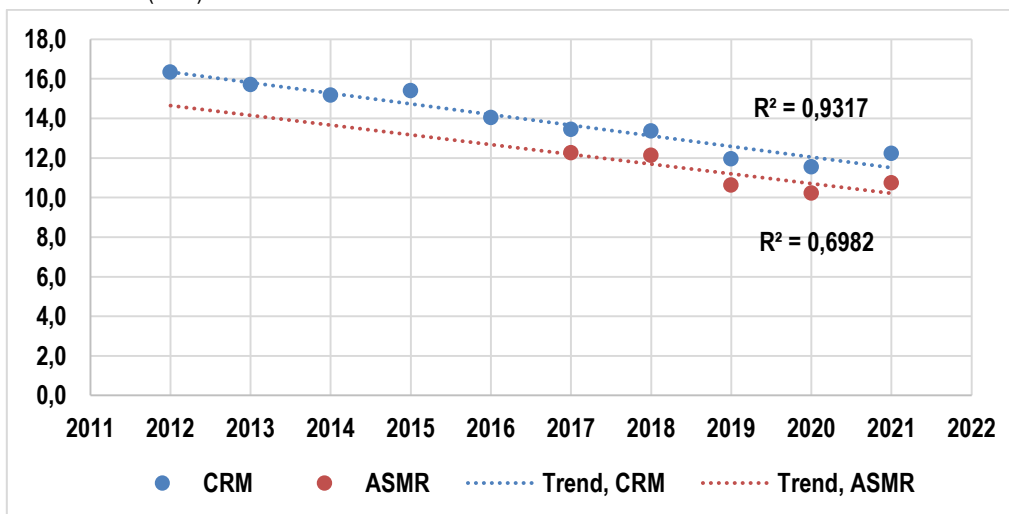


CR – Crude rate; ASR – Age standardized rate; BC – Brest cancer

Figure 1. Dynamics of incidence rate of BC per 100,000 female population in Kazakhstan, CR and ASR in 2012-2021

On average, the crude mortality rate (CMR) from BC was 13.9 (95% CI 12.7-15.1) in the period 2012-2021, the age-standardized mortality rate (ASMR) from 2017 to 2021 was 11.2 (95% CI 10.1-12.3) (Table 1). The highest CMR was registered in 2012 (16.3). Both CMR and ASMR were

the lowest in 2020 (11.6 and 10.2) (Fig.2). The annual growth rate of CMR was negative from 2012 to 2021, as well as ASMR in the period of 2017-2021 amounting to -3.05% and -3.02% respectively.



CR – Crude rate; ASR – Age standardized rate; BC – Brest cancer.

Figure 2. Dynamics of mortality rate of BC per 100,000 female population in Kazakhstan, CR in 2012-2021, ASR in 2017-2021.

Table 3 shows CIR and CMR per 100,000 of the general population from BC in 15 regions and 3 cities (Astana, Almaty, and Shymkent) of Kazakhstan from 2012 to 2021. The average incidence rate of BC in Kazakhstan was 24.7±0.5 (95%, CI 23.8-25.6) per 100,000 of the population, with a positive growth rate of 1.6%. The highest incidence rate of BC was in Pavlodar region (39.2±1.8), followed by North Kazakhstan region (37.8±1.2) and Almaty

(35.8±1.7). The lowest incidence rates of BC in the study period were in Turkestan region, South Kazakhstan region, and Kzyl-Orda region, and amounted to 11.0±1.1, 12.5±0.5, and 14.2±0.4, respectively (Fig.3a). Turkestan region had the biggest average annual growth incidence rate of BC (15.3%). A negative growth incidence rate was in Zhambyl region (-0.4%).

Table 3.

Incidence rate (CR) and mortality rate (CR) from BC by Kazakhstan regions, 2012 -2021.

Regions	Incidence (I), per 100 000 population				Mortality (M), per 100 000 population				M/I
	M ± m	95%, CI	T, %	R <sup>2</sup>	M ± m	95%, CI	T, %	R <sup>2</sup>	
<b>Kazakhstan</b>	<b>24.7 ± 0.5</b>	<b>23.8 - 25.6</b>	<b>1.6</b>	<b>0.35</b>	<b>7.0 ± 0.2</b>	<b>6.5 - 7.5</b>	<b>-1.1</b>	<b>0.74</b>	<b>0.28</b>
Akmola	28.8 ± 1.6	27.1 - 30.4	3.1	0.18	7.4 ± 0.7	6.0 - 7.5	16.7	0.03	0.26
Aktobe	20.9 ± 1.1	18.7 - 23.1	5.2	0.30	5.9 ± 0.3	5.3 - 5.5	6.7	0.07	0.28
Almaty	18.8 ± 1.2	16.4 - 21.2	3.5	0.19	5.6 ± 0.4	4.9 - 6.4	-0.6	0.54	0.30
Atyrau	16.8 ± 0.7	15.5 - 18.1	3.6	0.44	5.8 ± 0.7	4.4 - 5.2	24.1	0.58	0.34
East Kazakhstan	33.5 ± 1.1	31.2 - 35.7	4.4	0.60	9.6 ± 0.5	8.7 - 10.6	-1.5	0.49	0.29
Zhambyl	15.7 ± 0.4	15.0 - 16.5	-0.4	0.08	6.5 ± 0.4	5.6 - 7.3	-0.7	0.68	0.41
West Kazakhstan	27.4 ± 1.2	25.1 - 29.8	1.2	0.02	6.5 ± 0.6	5.4 - 7.6	29.1	0.52	0.24
Karaganda	35.3 ± 1.2	33.0 - 37.6	3.2	0.11	7.6 ± 0.4	6.7 - 8.4	-0.2	0.54	0.21
Kyzylorda	14.2 ± 0.4	13.5 - 14.9	0.1	0.03	4.4 ± 0.4	3.6 - 5.2	7.5	0.40	0.31
Kostanay	32.9 ± 1.2	30.4 - 35.3	1.1	0.10	8.1 ± 0.4	7.2 - 9.0	-2.7	0.72	0.25
Mangystau	15.0 ± 1.1	12.7 - 17.3	8.2	0.43	3.8 ± 0.2	3.3 - 4.2	2.9	0.11	0.25
Pavlodar	39.2 ± 1.8	35.7 - 42.7	3.8	0.39	10.7 ± 0.9	8.8 - 12.5	15.4	0.42	0.27
North Kazakhstan	37.8 ± 1.2	35.5 - 40.1	1.6	0.45	8.6 ± 0.7	7.3 - 9.9	9.9	0.12	0.23
South Kazakhstan*	12.5 ± 0.5	11.4 - 13.6	9.6	0.99	4.4 ± 0.2	3.9 - 4.9	4.4	0.34	0.35
Turkestan*	11.0 ± 1.1	8.8 - 13.2	15.3	0.84	3.5 ± 0.06	3.4 - 3.6	0.1	0.84	0.32
Shymkent city*	19.9 ± 1.8	16.4 - 23.4	4.1	0.53	5.9 ± 1.19	3.5 - 8.3	-10.4	0.65	0.30
Astana city	27.2 ± 0.8	25.6 - 28.8	0.8	0.13	6.8 ± 0.6	5.6 - 7.9	20.9	0.27	0.25
Almaty city	35.8 ± 1.7	32.4 - 39.3	0.8	0.22	10.9 ± 0.5	9.9 - 11.8	-2.7	0.81	0.30

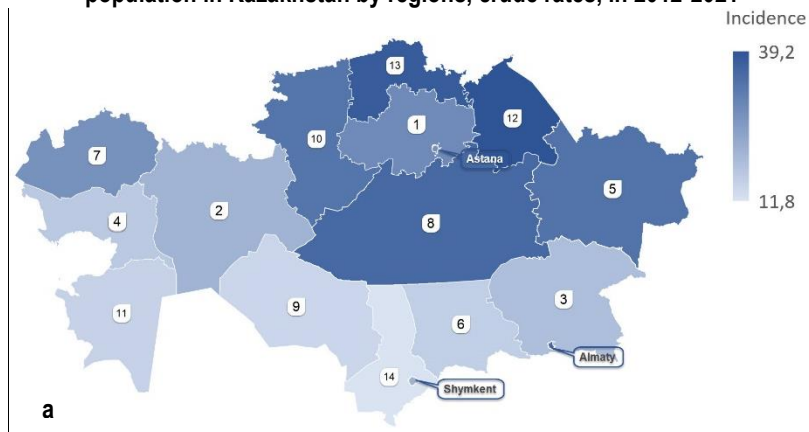
\*From 2017 South Kazakhstan region was divided by 2 regions (Turkestan region and Shymkent city)

The mean mortality from BC was 7.0±0.2 (95%, CI 6.5-7.5) per 100,000 of the population from 2012 to 2021, with a negative growth mortality rate (-1.1%). The highest mortality rates from BC were noted in Almaty (10.9±0.5), Pavlodar region (10.7±0.9), and East Kazakhstan region (9.6±0.5). The lowest mortality rates from BC were in Turkestan region (3.5±0.06) and Mangystau region (3.8±0.2) (Fig.3b). The maximum average growth mortality rate was in West Kazakhstan region (29.1%), and the minimum one was in South Kazakhstan region (-10.4%). The M/I was 0.28 average in Kazakhstan and varies by

region from 0.21 (Karaganda region) to 0.41 (Zhambyl region) (Fig.3c).

The average age of the patients with BC was 58.4 (CI 95% 55.6-61.1). The increase in the incidence of BC began with the age group of 40-44 years old. The highest incidence of BC in the female population occurred in the age group of 65-69 years old (CIR 190.1±7.4) followed by the group of 60-64 years old (CIR 162.1±4.1) (Fig.4). In these age groups and in the group of 40-44 years old, the highest average growth incidence rates of BC were noted, 2.87%, 2.62%, and 2.74%, respectively (Table 4).

Figure 3. Incidence (a), mortality (b), and M/I coefficient (c) of BC per 100,000 population in Kazakhstan by regions, crude rates, in 2012-2021



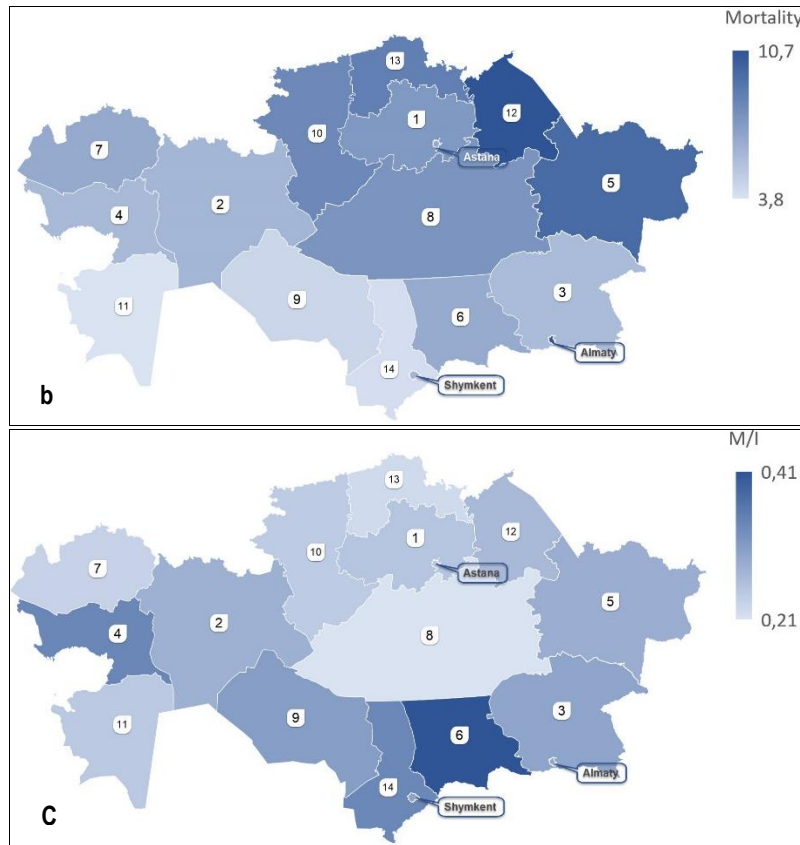
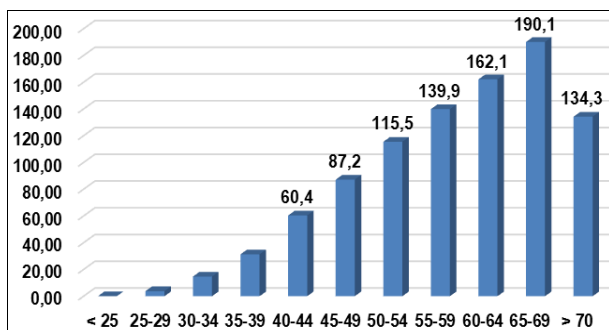


Table 4.

Incidence rate (CR\*) of BC per 100,000 female population according to age group in Kazakhstan, in 2012-2021.

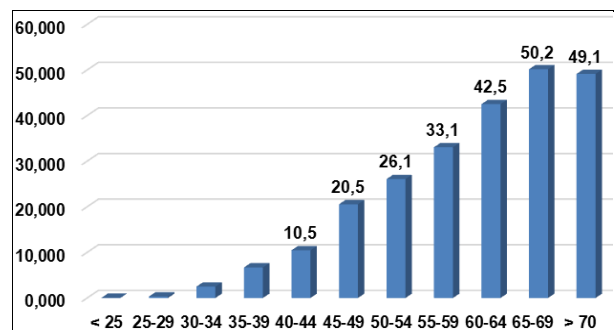
Age groups	M ± m	95%, CI	T, %	R <sup>2</sup>	Rank
<25	0.9 ± 0.2	0.6 - 1.4	-	-	11
25-29	3.8 ± 0.4	3.1 - 4.5	0.54	0.36	10
30-34	14.7 ± 0.5	13.6 - 15.8	2.35	0.18	9
35-39	31.4 ± 0.9	29.6 - 33.2	2.17	0.34	8
40-44	60.4 ± 5.9	56.6 - 64.1	2.74	0.42	7
45-49	87.2 ± 1.5	84.3 - 90.1	0.88	0.07	6
50-54	114.5 ± 5.4	104.8 - 126.2	-0.31	0.21	5
55-59	139.9 ± 4.9	130.1 - 149.7	-1.85	0.38	3
60-64	162.1 ± 4.1	153.9 - 170.4	2.87	0.35	2
65-69	190.1 ± 7.4	175.4 - 204.8	2.62	0.19	1
> 70	134.3 ± 3.2	127.9 - 140.6	1.80	0.07	4

\*Crude rate



\*Crude rate

Figure 4. Incidence rate (CR\*) of BC per 100,000 female population according to age group in Kazakhstan, in 2012-2021



\*Crude rate

Figure 5. Mortality rate (CR\*) from BC per 100,000 female population according to age group in Kazakhstan, in 2012-2021.

The highest mortality rate in the female population registered in the age group of 65-69 years old (CMR 50.2 ± 2.6) and among patients over age 70 (CMR 49.1 ± 1.1)

(Fig.5). In age groups of 35-39 and 40-44 the highest average growth mortality rates were observed, 3.01%, and 2.74%, respectively (Table 5).

Table 5.

Mortality rate (CR\*) from BC per 100,000 female population according to age group in Kazakhstan, in 2017-2021.

Age groups	M ± m	95%, CI	T, %	R <sup>2</sup>	Rank
<25	0.03 ± 0.04	0.0 - 0.1	-	0.47	11
25-29	0.30 ± 0.03	0.2 - 0.4	-0.06	0.12	10
30-34	2.5 ± 0.2	2.1 - 2.9	0.30	0.10	9
35-39	6.7 ± 0.6	5.5 - 7.9	3.01	0.71	8
40-44	10.5 ± 0.9	8.7 - 12.2	2.74	0.13	7
45-49	20.5 ± 1.3	18.0 - 23.1	-2.16	0.57	6
50-54	26.1 ± 1.2	23.7 - 28.5	-1.39	0.52	5
55-59	33.1 ± 2.2	28.7 - 37.4	-5.79	0.79	4
60-64	42.5 ± 1.4	39.8 - 45.3	-2.32	0.67	3
65-69	50.2 ± 2.6	44.9 - 55.4	-2.46	0.82	1
> 70	49.1 ± 1.1	47.0 - 51.2	-0.74	0.72	2

\*Crude rate

As it is shown in table 6 there was an increase in the proportion of BC patients who had stage I-II the moment of diagnosis since 2012 (from 76.4% to 84.6% in 2021). In the period of 2017-2021 the proportion of patients with BC stage I was 28.8% and with stage II 55.7% (Fig.6). The highest annual growth rate in the detection of BC stage I was in 2018 (44.0%). At the same time in that year, the

lowest annual growth rate was in the detection of BC stage III (-18.1%). In 2020, there was a considerable decrease in the annual growth rate of detection of BC stages I-II (-15.4%), followed by increasing to its maximum (16.1%) in 2021. The highest annual growth rate in the detection of BC stage III and IV was registered in 2021, 6.8% and 29.2% respectively.

Table 6.

Staging of new BC cases in Kazakhstan, 2012-2021.

Year	I-II Stage		I Stage*		II Stage*		III Stage		IV Stage	
	N (%)	T, %	N (%)	T, %	N (%)	T, %	N (%)	T, %	N (%)	T, %
2012	2998 (75.9)	-	-	-	-	-	698 (17.7)	-	218 (5.5)	-
2013	2943(76.2)	-1.8	-	-	-	-	678 (17.6)	-2.9	188 (4.9)	-13.8
2014	3297 (79.6)	12.0	-	-	-	-	593 (14.3)	-12.5	192 (4.6)	2.1
2015	3483 (79.2)	5.6	-	-	-	-	593 (13.5)	0.0	204 (4.6)	6.3
2016	3817 (82.2)	9.6	-	-	-	-	569 (12.2)	-4.0	197 (4.2)	-3.4
2017	3677 (83.7)	-3.7	1001 (22.8)	-	2676 (60.9)	-	486 (11.1)	-14.6	162 (3.2)	-17.8
2018	4031 (86.7)	9.6	1441 (31.0)	44.0	2590 (55.7)	-3.2	398 (8.6)	-18.1	167 (3.6)	3.1
2019	4255 (85.9)	5.6	1553 (31.4)	7.8	2702 (54.5)	4.3	411 (8.3)	3.3	206 (4.2)	23.4
2020	3599 (83.6)	-15.4	1261 (29.3)	-18.8	2338 (54.3)	-13.5	428 (9.9)	4.1	212 (4.9)	2.9
2021	4177 (83.2)	16.1	1481 (29.5)	17.4	2696 (53.7)	15.3	457 (9.1)	6.8	274 (5.5)	29.2
Average	36277 (81.8)	4.2	6737 (28.8)	50.4	13002 (55.7)	0.7	5311 (12.0)	-4.2	2020 (4.6)	3.6

BC – Breast cancer; \*registration started in 2017

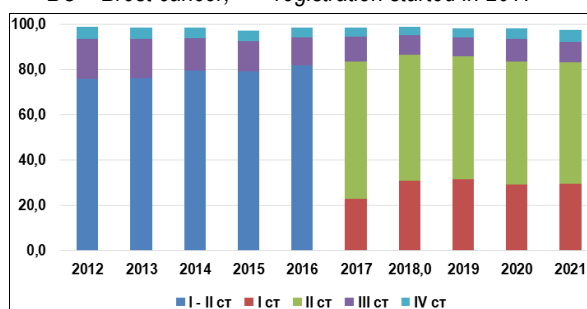


Figure 6. Staging of new BC cases in Kazakhstan, 2012-2021.

### Discussion

This study reported the epidemiological characteristics of BC in Kazakhstan in the period 2012-2021. The study demonstrated notable changes in the epidemiological indicators of BC in ten years period, reflecting the effectiveness of BC preventing measures and implementation of new approaches in BC therapy in recent years in the country.

The results showed a greater average annual growth rate of BC prevalence compared with the average annual growth rate of the female population in Kazakhstan (1.33 vs 3.92) in last decade. This trend is in line with world data and could be

explained by the effectiveness of the BC screening program [23]. The BC ASIR in Kazakhstan (44.4) is at the level of BC ASIR in Western (46.6) and Eastern (43.3) Asia regions, but higher than in South Central Asia (26.2) [26]. At the same time, there was a downward trend in mortality during the study period. Meanwhile the CMR was considerably higher in the age groups of 65-69 and ≥70 compared to other age groups, and the ASMR was highest among women over 70 years old. This data was in accordance with data showed by Lima et al. who demonstrated a statistically significant increase in the global mortality rate from BC in the age group over 70 years old [21]. Another study demonstrated that in most countries and regions, the ASIR of BC was the highest among the population over 70 years old and will increase in all age groups until 2035 [20]. The study results demonstrated a prominent decrease in the incidence and mortality of BC in 2020 compared with the relatively stable epidemiological situation of BC since 2012. This decrease was probably a consequence of the COVID-19 pandemic, when access to mammographic screening programs was limited and the processes of timely provision of cancer-related services were hindered due to strict quarantine measures. It is assumed, that in some cases the cause of death of BC patients in 2020 could be complications associated



with COVID-19, which led to registering this death as COVID-19 mortality that brought to decrease in BC mortality rate. These findings comply with the observations in other countries made by Breast Screening Working Group [13].

The analysis of the epidemiological indicators of BC in the regions of Kazakhstan showed considerable heterogeneity in incidence and mortality rates, as well as in the M/I in different regions. Thus, in Pavlodar region, with 71% of the urban population [5], the highest incidence and mortality rates and almost the same M/I as the average republican M/I. In Zhambyl region, with 60% of the rural population, the indicators showed a low incidence and mortality, however, the M/I was the highest in the country. In Karaganda region, with 80% of the urban population, there was one of the highest incidence rates in the country (35.3) with a middle mortality rate (7.6) and the lowest M/I (0.21). Among three cities Almaty had the highest incidence and mortality rate, and M/I equal to the average in the country.

In the previous study, *Beysbaev E. et al.* observed relatively the same results in the period of 1999-2013, the highest incidence rate was in Almaty (49.7), Astana (46.8) cities, and Pavlodar region (44.3), the highest mortality rate was registered in Pavlodar region (17.9) and Almaty city (20.1), whereas M/I were comparably equal in all regions of Kazakhstan [9].

The higher level of BC incidence rates in the cities and regions with the majority of urban populations can be aligned with better access to mammography screening in urban areas. As well lower M/I in urban regions can testify that in cities the better oncological services are provided. However, this assumption requires more detailed study of risk factors and their influences.

The identification of truly early stages (0-I), causing favorable clinical outcomes, is still a very important issue to improve survival and longer-term quality of life for patients with BC in Kazakhstan. The study demonstrated that the diagnosis of BC at stages I-II was 81.8% among all new cases, and the detection of BC at stage I increased by 8% to 29.5% since 2017. However, *Kaidarova D. et al.* demonstrated that the proportion of stage I BC detected as a result of the BC screening program increased more than 2 times, from 21.1% to 45.4% within the period 2008-2019 [2]. This contradiction can be explained by the fact that this study was focused on all primary diagnosed BC cases, but not only those detected by mammographic screening. Thus, the results of this study revealed that BC detection in Kazakhstan most often occurs at stage II, despite the population-based screening program and imaging capabilities being implemented in the country. It might be because not all the eligible women get mammographic screening due to various reasons (low health literacy, busy lifestyle of modern women, temporal/periodical problems with mammography in primary healthcare organizations, etc.). As was pointed out by *Kaidarova D. et al.*, actual screening coverage in Kazakhstan is less than the WHO recommended 70% of the assigned female population. However, early diagnosis of the disease is critical for improving clinical outcomes in patients with BC [14, 24]. Stage II is not always considered as early diagnostic because stage II is a heterogeneous group ranges from T1a (cancer less than 5 mm) to T3 (tumor >50 mm in greatest dimension) [10].

Taking into account the aging and growing population in the country, in line with the global trends, and the increasing prevalence of risk factors in the female population, a further substantial increase in the incidence of BC can be expected in

Kazakhstan. Thus, the healthcare strategies need to be tailored according to the burden of BC, like an improvement of health literacy and acceptance of mammographic screening, and availability of medical resources for cancer patients in challenging periods for the healthcare system such as the pandemic.

There are a few limitations in this study. First, official information on the distribution of mortality by the age groups and division between the I and II stages of primarily diagnosed BC was not available until 2017. Second, crude incidence and mortality rates from BC by regions were calculated per 100,000 of the total population without division by sexes. There was a territorial and administrative division of the South Kazakhstan region (into the Turkestan region and Shymkent city), and it is still difficult to analyze objectively the indicators of this region.

Thus, according to the results of the study for the period of 2012-2021, the epidemiological situation of BC in Kazakhstan showed a tendency for improvement, demonstrating a decrease in the mortality rate (CMR 13.9 per 100,000 female population) when compared to the steadily rising incidence rate (CIR 48.2 per 100,000 female population). The identification of patients with stage II breast cancer prevailed. The proportion of stage I BC, which cause favorable clinical outcomes, was 28.8%, and it is still a crucial issue in improving survival and longer-term quality of life for patients with BC in Kazakhstan. Substantial variability of epidemiological data among the regions of Kazakhstan indicates the necessity of a detailed study of risk factors of BC and the effectiveness of mammographic screening in the regions in order to take impactful healthcare measures.

#### Acknowledgement

**Declaration of conflicting interests:** The authors declare that there is no conflict of interest in the present study.

**Funding:** None.

**Author contribution statement:** All authors were equally involved.

#### Literature:

1. Бюро национальной Статистики Агентства по Стратегическому развитию и реформам. Демографическая статистика РК. Численность населения РК по полу и отдельным возрастным группам. <https://stat.gov.kz/official/industry/61/statistic/5>. (дата обращения: 12.01.2023).
2. *Кайдарова Д., Жылкайдарова А., Сактаганов М.* Оценка влияния реализации маммографического скрининга на динамику эпидемиологических показателей рака молочной железы в казахстане // Вестник КазНМУ. 2020. (4). С. 156–161.
3. Об утверждении целевых групп лиц, подлежащих скрининговым исследованиям, а также правил, объема и периодичности проведения данных исследований, №174, 2020. <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2000021572> (дата обращения: 12.01.2023).
4. Об утверждении Правил проведения профилактических медицинских осмотров целевых групп населения, №685, 2009. [https://adilet.zan.kz/rus/archive/docs/V090005918\\_/10.11.2009](https://adilet.zan.kz/rus/archive/docs/V090005918_/10.11.2009) (дата обращения: 11.01.2023).
5. Статистикалық жиақтар. URL: <https://stat.gov.kz/edition/publication/collection> (дата обращения: 23.01.2023).

6. *Сущевич В.В.* Расчет и определение репрезентативности показателей заболеваемости. Учебно-методическое пособие. 2004. 56 с.
7. *Arnold M., Morgan E., Rumgay H.* Current and future burden of breast cancer: Global statistics for 2020 and 2040 // *Breast (Edinburgh, Scotland)*. 2022. (66). С. 15–23
8. *Ahmad O., Boschi-Pinto C., Lopez A.* Age standardization of rates: a new WHO standard // *World Health Organization*. 2001. С. 10.
9. *Beysebayev E., Bilyalova Z., Kozhakeeva L.* Spatial and Temporal Epidemiological Assessment of Breast Cancer Incidence and Mortality in Kazakhstan, 1999–2013. // *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*. 2015. № 15 (16). С. 6795–6798.
10. *Brierley J.D., Gospodarowicz M.K., Wittekind C.* TNM Classification of Malignant Tumours, 8 th edition // *Union for International Cancer Control*. 2017. С. 1–272.
11. *Celentano D., Szklo M.* *Gordis epidemiology*, 6th edition, 2019, 410 p.
12. *Fan L., Goss P. E., Strasser-Weippl K.* Current Status and Future Projections of Breast Cancer in Asia // *Breast care (Basel, Switzerland)*. 2015. № 6 (10). С. 372–378.
13. *Figueroa J., Gray E., Pashayan N.* The impact of the Covid-19 pandemic on breast cancer early detection and screening // *Preventive medicine*. 2021. (151). С. 106585.
14. *Fujimoto R., Koifman R., Silva I.* Survival rates of breast cancer and predictive factors: a hospital-based study from western Amazon area in Brazil // *Ciencia & saude coletiva*. 2019. № 1 (24). С. 261–273.
15. *Gersten O., Wilmoth J. R.* The Cancer Transition in Japan since 1951 // *Demographic Research*. 2002. (7). С. 271–306.
16. *Green M., Raina V.* Epidemiology, screening and diagnosis of breast cancer in the Asia-Pacific region: Current perspectives and important considerations // *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*. 2008. № Suppl. 3 (4). С. 5–13.
17. *Grimm L., Avery C., Hendrick E.* Benefits and Risks of Mammography Screening in Women Ages 40 to 49 Years // *Journal of primary care & community health*. 2022. (13). С. 21501327211058320.
18. *Heer E., Harper A., Escandor N.* Global burden and trends in premenopausal and postmenopausal breast cancer: a population-based study // *The Lancet. Global health*. 2020. № 8 (8). С. e1027–e1037.
19. *Leong S., Shen Zh., Liu T.* Is breast cancer the same disease in Asian and Western countries? // *World journal of surgery*. 2010. № 10 (34). С. 2308–2324.
20. *Li Y., Zheng J., Deng Y.* Global Burden of Female Breast Cancer: Age-Period-Cohort Analysis of Incidence Trends From 1990 to 2019 and Forecasts for 2035 // *Frontiers in oncology*. 2022. (12). С. 891824.
21. *Lima S., Kehm R., Terry M.* Global breast cancer incidence and mortality trends by region, age-groups, and fertility patterns // *EClinicalMedicine*. 2021. (38). С. 100985.
22. *Shatkovskaya O., Kaidarova D., Dushimova Z.* Trends in incidence, molecular diagnostics, and treatment of patients with breast cancer in Kazakhstan, 2014–2019 // *Oncologia i radiologia Kazakhstana*. 2022. № 4 (62). С. 16–23.
23. *Sung H., Ferlay J., Siegel R.* *Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries* // *CA: a cancer journal for clinicians*. 2021. № 3 (71). С. 209–249.
24. *Tabár L., Chen T. H.-H., Yen A. M.-F.* Early detection of breast cancer rectifies inequality of breast cancer outcomes // *Journal of medical screening*. 2021. № 1 (28). С. 34–38.
25. The Global Cancer Observatory. Breast cancer incidence, age standardized (World) rates, 2020, all ages, Asia.
26. The Global Cancer Observatory. Breast cancer incidence, age standardized (World) rates, 2020, all ages. A global overview.
27. The Global Cancer Observatory. Breast cancer incidence, age standardized (World) rates, 2020, all ages, Kazakhstan
28. *Yip C.H.* *Breast cancer in Asia* // *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)*. 2009. (471). С. 51–64.

#### References: [1-6]

- Byuro natsional'noi Statistiki Agenstva po Strategicheskomu razvitiyu i reformam. Demograficheskaya statistika RK. Chislennost' naseleniya RK po polu i otdel'nym vozrastnym gruppam [Bureau of National Statistics of the Agency for Strategic Development and Reform. Demographic statistics of the Republic of Kazakhstan. Population of the Republic of Kazakhstan by sex and individual age groups]. <https://stat.gov.kz/official/industry/61/statistic/5>. (accessed: 12.01.2023).
- Kajdarova D., Zhylkajdarova A., Saktaganov M. Otsenka vliyanija realizatsii mammograficheskogo skrininga na dinamiku epidemiologicheskikh pokazatelei raka molochnoi zhelezy v Kazakhstane [Evaluation of the impact of the implementation of mammographic screening on the dynamics of epidemiological indicators of breast cancer in Kazakhstan]. *Vestnik KazNMU [Bulletin of KazNMU]*. 2020. (4). С. 156–161. [in Russian]
- Ob utverzhdenii tselevykh grupp lits, podlezhashih skringovym issledovaniyam, a takzhe pravil, ob'ema i periodichnosti provedeniya dannykh issledovaniy [On approval of target groups of persons subject to screening studies, as well as the rules, scope and frequency of these studies] №174, 2020. <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2000021572> (accessed: 12.01.2023).
- Ob utverzhdenii Pravil provedeniya profilakticheskikh meditsinskih osmotrov tselevykh grupp naseleniya [On approval of the Rules for conducting preventive medical examinations of target population groups] №685, 2009. [https://adilet.zan.kz/rus/archive/docs/V090005918\\_/10.11.2009](https://adilet.zan.kz/rus/archive/docs/V090005918_/10.11.2009) (accessed: 11.01.2023).
- Statisticheskie sborniki [Statistical reports]. <https://stat.gov.kz/edition/publication/collection> (accessed: 23.01.2023). [in Kazakh and Russian]
- Sushhevich V.V. Raschet i opredelenie reprezentativnosti pokazatelei zaboлеваemosti [Calculation and determination of the representativeness of morbidity indicators]. *Uchebno-metodicheskoe posobie [Study guide]*. 2004, 56 p. [in Russian]

#### Corresponding author:

**Gauhar Dunenova**, PhD student, Public Health, Al-Farabi Kazakh National University

**Address:** 050040, Al-Farabi Avenue 71, Almaty, Republic of Kazakhstan.

**E-mail:** gauhar.dunenova@gmail.com

**Phone:** +77017662680

Получена: 10 Марта 2022 / Принята: 24 Апреля 2023 / Опубликовано online: 30 Апреля 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.2.019

ӘЖ: 618.19-006.6(574.1)

## ШЫҒЫС ҚАЗАҚСТАН ОБЛЫСЫ ТҰРҒЫНДАРЫНЫҢ СҮТ БЕЗІ ҚАТЕРЛІ ІСІГІ ТУРАЛЫ АҚПАРАТТАНУЫ

**Ерзат Н. Аймухамбетов<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-9597-470X>

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

**Зайтуна Г. Хамидуллина<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-5324-8486>

**Думан Берікұлы<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-9738-7453>

**Назым С. Искакова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-5631-5499>

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

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

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

### Түйін

**Кіріспе.** Дүние жүзінде сүт безі қатерлі ісігі әйелдер арасында жиі кездесетін екінші орындағы індет және Қазақстан Республикасындағы өлім-жітімнің негізгі себептерінің бірі болып табылады. Сүт безі қатерлі ісігі туралы ақпараттануды арттыру - қауіп-қатер тобындағы әйелдерге ауру бойынша медициналық көмекке жүгінуге көмектесу үшін маңызды. Бұл зерттеудің мақсаты Шығыс Қазақстан облысы әйелдерінің сүт безі қатерлі ісігінің даму қауіп факторлары, кедергілер және оларға деген көзқарасы туралы білім деңгейін кешенді зерттеу болды.

**Материалдар мен әдістер:** Бұл популяцияға негізделген көлденең зерттеу 767 әйелді қамтыды және сүт безі қатерлі ісігінен хабардар болу сауалнамасын жүргізді. Категориялық тәуелділіктер мен предикторлар арасындағы кез келген байланыстарды анықтау үшін сипаттама статистикасы (жиілік) және хи-квадрат сынақтары орындалды. Статистикалық маңыздылық альфа -0,05 деңгейінде белгіленді. Деректерді талдау SPSS 26.0 нұсқасының көмегімен орындалды (IBM, Армонк, Нью-Йорк, АҚШ).

**Нәтижелері:** Зерттеуге қатысқан респонденттердің туыстарының 14%-да сүт безі қатерлі ісігі болған. Жауап берушілердің 40%-дан астамы сүт безі қатерлі ісігінің қауіп-қатер факторлары туралы білімдерінің жеткіліксіздігін көрсетті. Қатысушылардың 15,0% өз-өзін тексеру тәсілдерін білмейтінін, ал 25,4% білсе де жүргізбейтіндерін атап көрсетті.

**Қорытынды:** Бұл зерттеудің нәтижесі сүт безі қатерлі ісігі туралы хабардар ету науқандарының жеткіліксіздігін немесе сүт безі қатерлі ісігі туралы хабардар ету науқандарының жоқтығын көрсетуі мүмкін. Бұл нәтижелер халықты хабардар ету және оқыту үшін қосымша білім беру бағдарламалары қажет екенін көрсетеді.

*Түйінді сөздер:* сүт безі қатерлі ісігі, ақпараттану, сүт безі қатерлі ісігі қауіп-қатер факторлары

### Резюме

## ИНФОРМИРОВАННОСТЬ НАСЕЛЕНИЯ ВОСТОЧНО- КАЗАХСТАНСКОЙ ОБЛАСТИ О РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**Ерзат Н. Аймухамбетов<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-9597-470X>

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

**Зайтуна Г. Хамидуллина<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-5324-8486>

**Думан Берікұлы<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-9738-7453>

**Назым С. Искакова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-5631-5499>

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

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

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

**Введение.** Во всем мире рак молочной железы занимает второе место по распространенности среди женщин и является ведущей причиной смертности в Республике Казахстан. Повышение осведомленности о раке молочной железы особенно важно для того, чтобы помочь женщинам из группы риска обратиться за медицинской помощью по поводу этого заболевания. Целью этого исследования было всесторонне изучить уровень знаний женщин Восточно-Казахстанской области о факторах риска развития рака молочной железы, барьерах и отношении к ним.

**Материалы и методы:** В популяционном перекрестном исследовании приняли участие 767 женщин, было проведено анкетирование по информированности о раке молочной железы. Для определения любых ассоциаций

между категориальными зависимостями и предикторами были проведены описательная статистика (частота) и тесты хи-квадрат. Статистическая значимость была установлена на уровне альфа -0,05. Анализ данных проводился с использованием SPSS версии 26.0 (IBM, Армонк, Нью-Йорк, США).

**Результаты:** У 14% родственников респондентов, участвовавших в исследовании, был диагностирован рак молочной железы. Более 40% респондентов указали на недостаточные знания о факторах риска рака молочной железы. 15,0 % участников ответили, что не знают методов самообследования молочной железы, а 25,4 %, если и знают, то не проводят его.

**Выводы:** Результат этого исследования может отражать неадекватность кампаний по повышению осведомленности о раке молочной железы или отсутствие кампаний по повышению осведомленности о раке молочной железы. Эти результаты показывают, что необходимы дополнительные образовательные программы, направленные на повышение осведомленности и просвещение населения.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, информированность, факторы риска рака молочной железы.

#### Abstract

## AWARENESS EAST KAZAKHSTAN REGION POPULATION ABOUT BREAST CANCER

**Yerzat N. Aymuhambetov<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-9597-470X>

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

**Zaituna G. Khamidullina<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-5324-8486>

**Duman Berikuly<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-9738-7453>

**Nazym S. Iskakova<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-5631-5499>

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

<sup>1</sup> NCJSC «Semey medical university», Semey c., Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup> NCJSC «Astana medical university», Astana c., Republic of Kazakhstan.

**Background:** Worldwide, breast cancer is the second most common among women and is the leading cause of death in the Republic of Kazakhstan. Raising awareness about breast cancer is especially important to help at-risk women seek medical care for the disease. The purpose of this study was to comprehensively study the level of knowledge of women in the East Kazakhstan region about the risk factors for developing breast cancer, barriers and attitudes towards them.

**Materials and Methodology:** This population-based cross-sectional study administered the breast cancer awareness scale to 767 women. Samples were selected in rural and urban combinations from three provinces by stratified random sampling. All data were collated and subject to quality assurance. The data were reviewed and cleaned before they were analyzed. Data were collected followed organizational safeguarding policies including encrypted storage and anonymous analysis. Descriptive statistics (frequency) and chi-squared tests were performed to determine any associations between categorical dependents and predictors. Statistical significance was established at alpha -0.05. Data analysis was conducted using SPSS version 26.0 (IBM, Armonk, NY, USA).

**Results:** Breast cancer was diagnosed in 14% of the respondents' relatives who participated in the study. More than 40% of respondents indicated insufficient knowledge about breast cancer risk factors. 15.0% of the participants answered that they do not know the methods of self-examination of the breast, and 25.4%, if they do know, they do not conduct it.

**Conclusion:** Urban women had a poorer level of knowledge of breast cancer risk factors compared to women living in more rural areas. The result of this study may reflect inadequate breast cancer awareness campaigns or a lack of breast cancer awareness campaigns. These findings suggest that additional education programs aiming to increase awareness and educate the public are needed.

**Keywords:** breast cancer, awareness, risk factors for breast cancer.

#### Библиографическая ссылка:

Аймухамбетов Е.Н., Хисметова З.А., Хамидуллина З.Г., Берікұлы Д., Исакова Н.С., Серикова-Есенгельдина Д.С. Шығыс Қазақстан облысы тұрғындарының сүт безі қатерлі ісігі туралы ақпараттануы // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2023. 2 (Т.25). Б. 138-142. doi 10.34689/SH.2023.25.2.019

Aymuhambetov Ye.N., Khismetova Z.A., Khamidullina Z.G., Berikuly D., Iskakova N.S., Serikova-Esengeldina D.S. Awareness East Kazakhstan region population about breast cancer // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 2, pp. 138-142. doi 10.34689/SH.2023.25.2.019

Аймухамбетов Е.Н., Хисметова З.А., Хамидуллина З.Г., Берікұлы Д., Исакова Н.С., Серикова-Есенгельдина Д.С. Информированность населения Восточно-Казахстанской области о раке молочной железы // Наука и Здоровье. 2023. 2(Т.25). С. 138-142. doi 10.34689/SH.2023.25.2.019

### Кіріспе

Сүт безінің қатерлі ісігі барған сайын алаңдаушылық туғызып отыр және жағандық денсаулық сақтаудың басты ауыртпалығы болып табылады. Сүт безінің қатерлі ісігі қатерлі ісік ауруының екінші себебі болып табылады, ол 2020 жылы бүкіл әлем бойынша әйелдер арасындағы барлық жаңа қатерлі ісік жағдайларының 11,7% құрайды [9]. Сонымен қатар, сүт безі қатерлі ісігі табысы төмен және орташа елдердегі әйелдерде ең көп кездеседі. Сүт безі қатерлі ісігінің кеш пайда болуы оның нашар болжамына және өлім-жітімнің жоғары деңгейіне ықпал етеді деп саналады [11, 6]. Маммография скринингі қазір жақсы жолға қойылған және Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымы ұсынған. Бұл әдіс денсаулық сақтау инфрақұрылымы жақсы дамыған елдерде үнемді және орындалатын әдіс болып саналады. Сүт безінің қатерлі ісігі туралы хабардарлықты арттыру әсіресе қауіп тобындағы әйелдерді сүт безін «өзін-өзі тексеру» кезінде анықтай алатын кез келген өзгерістермен танысуға ынталандыру үшін маңызды. [11]. Бірнеше эпидемиологиялық зерттеулер әртүрлі популяциялардағы сүт безі қатерлі ісігі туралы ақпараттануды бағалады. Бұрынғы зерттеулердің көпшілігі кейбір Батыс және Азия елдерінде хабардарлық деңгейі төмен екенін көрсетті [10, 2]. Сүт безі қатерлі ісігінің қауіп факторлары, сондай-ақ әртүрлі скрининг әдістері туралы ақпараттанудың төмен деңгейі білім деңгейі төмен әйелдер арасында жиі байқалды [4]. Ақпараттың болмауына ықпал ететін басқа факторларға, әсіресе ауылдық жерлерде [7, 10, 3], оқшауланған жерлерде және денсаулық сақтау инфрақұрылымы жеткіліксіз аймақтарда тұратын әйелдерге арналған шектеулі медициналық білім беру бағдарламалары жатады [1, 5]. Кейбір зерттеулер Батыс, Азия [8] және Африка елдерінде сүт безі қатерлі ісігі туралы хабардар болу деңгейін зерттегенімен, бұл нақты популяцияларда жүргізілді. Валидталған шараларды қолдануға қарамастан, бұл шаралар сүт безі қатерлі ісігіне тән емес. Біздің білуімізше, расталған шараларды қолдана отырып, сүт безі қатерлі ісігі туралы хабардар болу деңгейін бағалау біздің ел сияқты Азия елдеріндегі популяцияға негізделген үлгілерде негізінен зерттелмеген. Сондықтан Шығыс Қазақстан әйелдері арасында үлкен популяцияға негізделген сауалнама жүргізудің **мақсаты** сүт безі қатерлі ісігінің скринингімен байланысты қауіп факторлары, кедергілер, көзқарастар және денсаулық мінез-құлқына қатысты сүт безі қатерлі ісігі туралы хабардар болу деңгейін кешенді бағалау болды.

### Материалдары мен әдістері

#### *Зерттеу дизайны және қатысушылар*

Бұл популяцияға негізделген көлденең зерттеу Шығыс Қазақстан облысындағы 18 бен 80 жас аралығындағы 767 әйел арасында 2022 жылдың маусым-желтоқсан айлары аралығында жүргізілді. Іріктеу популяциясына арнайы сауалнаманы өз бетінше толтыру ұсынылды. Барлық қатысушылар стратифика-

цияланған кездейсоқ іріктеуді қолдану арқылы ауылдық және қалалық аудандардан таңдалды.

*Қосу критерийлері.* 18 жастан асқан, сауалнамаға қатысуға келісім берген әйел адамдар.

*Алып тастау критерийлері.* 18 жасқа толмаған, сауалнамаға қатысудан бас тартқан әйел адамдар.

#### *Этикалық мәселелер*

Біздің зерттеуіміздің ауызша және жазбаша мақұлдауын Семей медицина университетінің жергілікті этика комитеті берді (№4 хаттама, 20.12.2021ж). Сондай-ақ осы зерттеуге қатысқан барлық адамдардан ақпараттандырылған келісім алынды. Зерттеудің шынайы екенін және әрбір қатысушы сауалнамадағы әрбір тармақты түсінетініне көз жеткізу үшін сауалнама сұрақтарын сынақтан өткізу мақсатымен 20 әйел пилоттық сауалнамаға қатысты. Сауалнама қауіп факторларын білу (7 пункт), ауру белгілері мен көріністерін білу (2 пункт) және сүт безі қатерлі ісігінің скринингіндегі кедергілер (6 пункт) сұрақтарынан тұрды. Сүт безі обыры туралы білім категориялық жауап шкаласы (иә/жоқ) арқылы бағаланды.

#### **Нәтижелері**

Зерттеуге қатысқан респонденттердің орташа жасы 40,2 құрады. Қатысушылардың білім деңгейіне келетін болсақ, жартысына жуығында жоғары білімі бар (n=363, 47,3%) жоғары білім, одан кейін орта білім (n=324, 42,2%), жоғарыдан кейін (n=67, 8,7%), және аяқталмаған орта білім деп (n=13, 1,7%) көрсетті. Респонденттердің 87,6% (n=672) қала тұрғыны, ал 12,4% (n=95) ауыл тұрғындары болды. Жартысынан астам сауалнама қатысушысы мемлекеттік қызметте (n=391, 51,0%) жұмыс атқаратындарын көрсетті. Қатысушылардың толық сипаттамасын 1-кестеде көрсетілген.

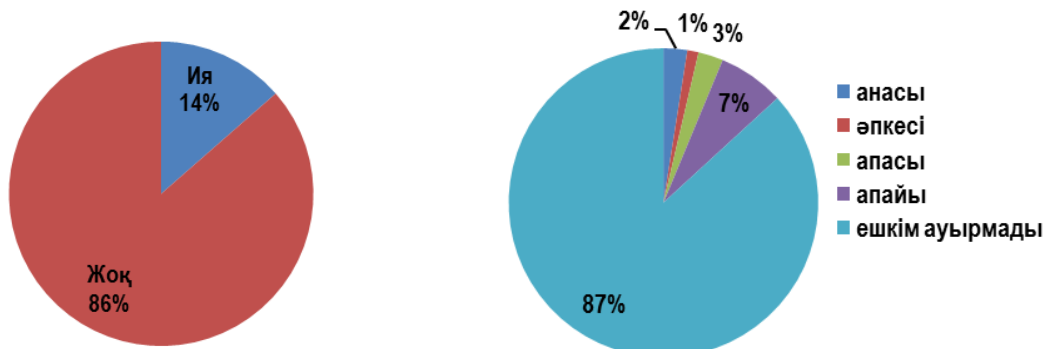
Сауалнама қатысушыларына отбасында сүт безі қатерлі ісігі болды ма, болған жағдайда қай туысынызға деген сұрақ қойылған болатын. Барлық қатысушылардың 14% (n=104) «Иә» деп жауап берсе, 86% (n=663) «Жоқ» деген жауап қайтарды. Сүт безі қатерлі ісігі ең жиі апайларында, апаларында, анасында және әпкелерінде кездескен (Сурет 1,2).

Келесі сұрақтар тобы сүт безі қатерлі ісігі қауіп-қатер факторларына байланысты қойылды. Келесідей қауіп-қатер факторларына «Иә/Жоқ» деп жауап беру сұралды: ұзақ уақыт бойы гормонды препараттарды қабылдау, омырауынан жарақат алу, омыраумен емізбеу, кеш босану. Жалпы бағалағанда сүт безі қатерлі ісігі қауіп-қатер факторлары жайында респонденттердің 60%нан астамы жақсы білім көрсетіп отыр. Қауіп-қатер факторлары туралы ақпараттану деңгейін 3 суреттен көруге болады.

Сүт безі қатерлі ісігін ерте диагностикалау – өте маңызды болып табылады. Осы мақсатта әйелдер өз-өзін зерттеу әдісін білгені өте дұрыс. Осы орайда зерттеу қатысушыларына өздігіңізден сүт безін тексеру тәсілдерін білесіз бе деген сұрақ қойылды. Қатысушылардың 59,6% (n=457) білетіндерін және жиі жүргізіп тұратындарын, 25,4% (n=195) және 15,0% (n=115) білмеймін және жүргізбеймін деп жауап қайтарды.

Кесте 1. Зерттеуге қатысушылар сипаттамасы. (Table 1. Participant characteristics).

Қатысушылар сипаттамасы		Жалпы жауап саны (n=767)		Стандартты ауытқу (SD)
		N	%	
<b>Білім деңгейі</b>	Бастапқы	0	0	,665
	Толық емес орташа	13	1,7	
	Орта	324	42,2	
	Жоғарғы	363	47,3	
	Жоғарғы оқу орнынан кейінгі	67	8,7	
<b>Тұрғылықты мекен-жайы</b>	Қала	672	87,6	,330
	Ауыл	95	12,4	
<b>Қызмет түрі</b>	Жұмыссыз	7	,9	2,338
	Білім алушы	76	9,9	
	Үй шаруасындағы әйел	23	3,0	
	Зейнеткер	15	2,0	
	Мемлекеттік қызметкер	391	51,0	
	Ауыл шаруашылығы қызметкері	4	,5	
	Мемлекеттік қызметші	185	24,1	
	Кәсіпкер	10	1,3	
	Кәсіби спортшы	1	,1	
	Ауыр физикалық еңбектегі қызметкер	18	2,3	
<b>Балаларының болу/болмауы</b>	Иә	606	79,0	,408
	Жоқ	161	21,0	
<b>Балалар саны</b>	Жоқ	160	20,9	1,191
	1	179	23,3	
	2	267	34,8	
	3	116	15,1	
	4	30	3,9	
	5	13	1,7	
	6	1	,1	

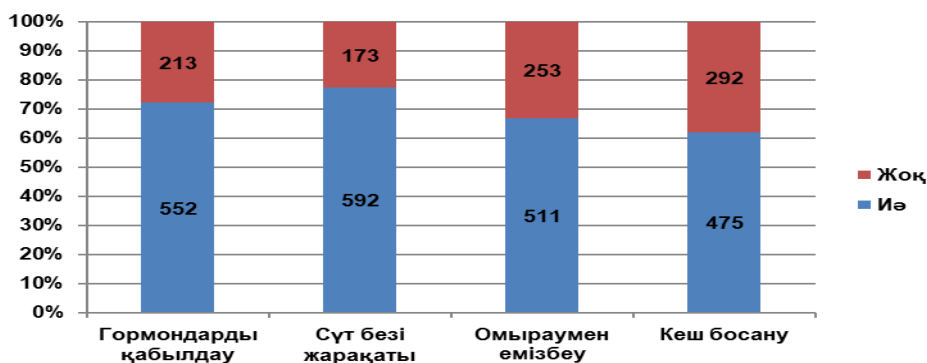


Сурет 1. Туыстарында сүт безі қатерлі ісігінің болуы.

(Figure 1. Relative with breast cancer).

Сурет 2. Сүт безі қатерлі ісігі болған туыстық қатынасы.

(Figure 2. Family connection).



Сурет 3. Сүт безі қатерлі ісігі қауіп-қатер факторлары туралы білімі.

(Figure 2. Knowledge about breast cancer risk factors).

**Талқылау**

Зерттеу нәтижелері сүт безі қатерлі ісігі туралы хабардарлықтың жеткіліксіздігі және соның салдарынан скринингтік қызметтерді жеткіліксіз пайдалану әлі де бар екенін көрсетті. Бұл сонымен қатар кейбіреулерін ерекше атап өтті. Нәтижелер Сауд Арабиясында жүргізілген зерттеу нәтижелеріне сәйкес келеді [9], онда скринингтік қызметтер жеткіліксіз дәрежеде және негізінен сүт безінің зақымдануын диагностикалау үшін қолданылатыны атап өтілді. Скринингтік қызметтер медициналық сақтандыру аясында кеңінен қол жетімді БАӨ-де шынында да, кейбір мекемелер тегін шолуды ұсынады. Өкінішке орай, әйелдер бұл мекемелерге тексеруге жіберілмейді. Жалпы, араб әйелдері дәрігерлердің кеңселерін, клиникаларын және басқа да медициналық мекемелерді адам өзін нашар сезінгенде немесе симптомдар пайда болған кезде ғана баруға болатын орын ретінде қарастырады [9]. Сонымен қатар, әйелдердің 38% (N = 94) емдеуші дәрігерден сүт безі қатерлі ісігі туралы ақпарат алды. Шамамен 18% (n = 44) маммография ауырсыну немесе қабыну сияқты белгілер болған кезде ғана жасалады деп есептеді. Демек, мұндай қабылдау жоғары қатысу көрсеткіштеріне қол жеткізуге бағытталған денсаулықты нығайтуға кедергі ретінде қызмет етеді. Бұл ағымдағы скринингтік бағдарламалардың тиімділігі мен табыстылығына әсер етеді. Нәтижелер скрининг нәтижелерінің айтарлықтай жақсарғанын көрсетті.

**Қорытынды**

Зерттеудің ағымдағы нәтижелері Шығыс Қазақстанда сүт безі қатерлі ісігіне қатысты білім мен көзқарастың жақсарғанын білдіреді, дегенмен жақсартуға айтарлықтай мүмкіндіктер бар. Қатысушылардың сүт безі қатерлі ісігін анықтау қабілеті туралы және олардың сүт безі қатерлі ісігінің жеке белгілері мен симптомдарын нақты тануы арасында сәйкессіздік бар. Сүт безі қатерлі ісігінің скринингнен өтуге шақыру түсінуді жақсартуда өте тиімді. Скринингті ұлттық бағдарламаның бір бөлігі ретінде пайдалану және жастар арасында ертерек анықтау мүмкіндігін қарастыру керек.

**Авторлар үлесі:**

Аймухамбетов Е.Н. – зерттеу бағдарламасы мен жоспарын әзірлеу, материал жинау;

Хисметова З.А. – ғылыми нұсқаулық, жоба нұсқасына ескертулер енгізу, қорытынды нұсқаны бекіту;

Хамидуллина З.Г. – ресми талдау, тұжырымдама;

Искакова Н.С. – статистикалық өңдеу және деректерді визуализациялау;

Серикова-Есенгельдина Д.С., Беріқұлы Д. – деректер жиынтығы, журналдың редакциясымен хат алмасу.

**Қаржыландыру:** үшінші тарап ұйымдары қаржыландыруды жүзеге асырмады.

**Мүдделер қақтығысы:** авторлар мүдделер қақтығысының жоқтығын мәлімдейді.

**Жарияланым туралы мәліметтер:** бұл материал басқа басылымдарда жарияланбаған және басқа баспаларда қаралмайды.

**Literature:**

1. Akram M., Iqbal M., Daniyal M. Awareness and current knowledge of breast cancer // Biological research. 2017. №1 (50), P. 1-23.

2. Elobaid Y.E., Aw T.C. Breast cancer screening awareness, knowledge, and practice among arab women in the United Arab Emirates: a cross-sectional survey // PloS one. 2014. № 9 (9), p.1-6

3. Gupta A., Shridhar K., Dhillon P.K. A review of breast cancer awareness among women in India: Cancer literate or awareness deficit? // European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2015. № 14 (51). C. 2058–2066.

4. Hvidberg L., Pedersen A.F.u dp.]. Cancer awareness and socio-economic position: results from a population-based study in Denmark // BMC cancer. 2014. № 1 (14), P.1-13.

5. Kisiangani J., Baliddawa J. Determinants of breast cancer early detection for cues to expanded control and care: the lived experiences among women from Western Kenya // BMC women's health. 2018. № 1 (18), P.1-9.

6. Liu L.Y. Wang F, et al. Breast cancer awareness among women in Eastern China: a cross-sectional study // BMC public health. 2014. № 1 (14), P.1-8.

7. Norhaili A.A. [u dp.]. Breast cancer awareness of rural women in Malaysia: is it the same as in the cities? // Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP. 2013. № 12 (14). C. 7161–7164.

8. Rahman S.A., Al-Marzouki M. Awareness about Breast Cancer and Breast Self-Examination among Female Students at the University of Sharjah: A Cross-Sectional Study // Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP. 2019. № 6 (20). C. 1901–1908.

9. Sung H. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries // CA: a cancer journal for clinicians. 2021. № 3 (71). C. 209–249.

10. Tazhibi M., Feizi A. Awareness levels about breast cancer risk factors, early warning signs, and screening and therapeutic approaches among Iranian adult women: a large population based study using latent class analysis // BioMed research international. 2014. №2014,P.1-9.

11. Youlden D.R. [u dp.]. Incidence and mortality of female breast cancer in the Asia-Pacific region // Cancer biology & medicine. 2014. № 2 (11). C. 101–115.

**Байланыс ақпарат:**

**Аймухамбетов Ерзат** – «Қоғамдық денсаулық сақтау»мамандығы бойынша докторант, КеАҚ «Семей медицина университеті», Семей қ, Қазақстан Республикасы.

**Почтовый адрес:** Қазақстан Республикасы, 071400, Семей қ, Абай көшесі 103.

**E-mail:** ayмухамбетове@mail.ru

**Телефон:** 8 775 190 81 81

Received: 10 March 2023 / Accepted: 28 April 2023 / Published online: 30 April 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.2.020

UDK 614.2-88

## ANALYSIS OF THE STAFFING AND STRUCTURE OF THE AMBULANCE SERVICE IN THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

**Assylzhan M. Messova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5373-0523>

**Lyudmila M. Pivina**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8035-4866>

**Diana G. Ygieva**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8391-8842>

**Almas A. Dyusupov**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2086-8873>

**Gulnara B. Batenova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3198-1860>

**Agzam Sh. Zhumadilov**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3835-2269>

**Kuat D. Akimzhanov**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1886-0538>

**Oxana A. Yurkovskaya**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6251-5574>

**Saltanat M. Adilgozhina**<sup>1</sup>,

**Arman S Bayanbaev**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6016-4304>

**Ayaulym E. Akhmetova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4593-9404>

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

<sup>2</sup> RSE on REM «National Coordinating Centre of Emergency assistance», Astana, Republic of Kazakhstan.

### Abstract

**Objectives.** The ambulance service is a crucial component of any healthcare system, providing life-saving care to those in need. The problem of staffing the ambulance service today is of the most acute importance. The state of the ambulance service is now seen as a factor of national security. To study the organization of emergency medical care, a comprehensive characterization of the quality of the personnel potential of an institution and the conditions for its development is of great importance.

**The aim** of this study is to analyze the staffing of emergency medical care in Kazakhstan.

**Materials and methods.** An analysis of the personnel of the ambulance service of the Republic of Kazakhstan for 2018-2021 was carried out.

**Results.** An increase in the number of paramedic teams and decrease in the number of doctor's teams was shown. The percentage of categorization for doctors increased to 68.7%, for nurses to 46.2% in 2021. The coefficient of part-time work in all years remained equal to 1.1. The percentage of staffing for 2018-2021 decreased in all categories in 2021.

**Conclusion.** The Republic of Kazakhstan's ambulance service is still developing in terms of both staffing and organizational structure. Despite a large growth in recent years in the number of ambulance stations, there is still a lack of trained medical people to staff them. One of the measures taken by the government to solve this issue is the expansion of training programs and simulation centers.

**Keywords:** structure, ambulance service, Kazakhstan, staffing, emergency medicine.

### Резюме

## АНАЛИЗ ШТАТОВ И СТРУКТУРЫ СЛУЖБЫ СКОРОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН

**Асылжан М. Месова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5373-0523>

**Людмила М. Пивина**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8035-4866>

**Диана Г. Ыгиева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8391-8842>

**Алмас А. Дюсупов**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2086-8873>

**Гулнара Б. Батенова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3198-1860>

**Агзам Ш. Жумадилов**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3835-2269>

**Кuat Д. Акимжанов**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1886-0538>

**Оксана А. Юрковская**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6251-5574>

**Салтанат М. Адильгожина**<sup>1</sup>,

**Арман С. Баянбаев**, <https://orcid.org/0000-0001-6016-4304>

**Аяулым Е. Ахметова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4593-9404>



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

<sup>2</sup> РГП на ПХВ «Национальный координационный центр экстренной медицины» МЗ РК, г.Астана, Республика Казахстан

**Введение.** Службы неотложной помощи являются важным компонентом любой системы здравоохранения, оказывая жизненно важную помощь тем, кто в ней нуждается. Вопрос кадрового обеспечения службы скорой медицинской помощи является наиболее актуальным на сегодняшний день. Качественное оказание неотложной помощи в настоящее время считается важнейшим фактором национальной безопасности. Для изучения организации скорой медицинской помощи большое значение имеет комплексная характеристика качества кадрового потенциала и условий его развития.

**Целью** данного исследования является анализ кадрового состава скорой медицинской помощи в Казахстане.

**Материалы и методы.** Проведен анализ кадрового состава службы скорой медицинской помощи Республики Казахстан за 2018-2021 годы.

**Результаты** показали увеличение количества фельдшерских бригад и уменьшение количества врачебных бригад. В 2021 году процент категоризации для врачей увеличился до 68,7%, для медсестер до 46,2%. Коэффициент совместительства был равен 1,1 во все годы. Процент укомплектованности кадрами в 2018-2021 годы снизился в 2021 году по всем категориям.

**Заключение.** Численность и структура службы скорой медицинской помощи в Республике Казахстан пока находятся на начальной стадии развития. Хотя количество станций скорой помощи значительно увеличилось за последние годы, по-прежнему ощущается нехватка квалифицированного медицинского персонала для их обеспечения. Правительство усиливает ряд мер, направленных на решение этой проблемы, включая организацию симуляционных центров и программ подготовки кадров.

**Ключевые слова:** структура, скорая помощь, Казахстан, штаты, неотложная медицина.

Түйіндеме

## ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНДАҒЫ ЖЕДЕЛ ЖӘРДЕМ ҚЫЗМЕТІНІҢ ШТАТТЫҚ ҚҰРАМЫ МЕН ҚҰРЫЛЫМЫН ТАЛДАУ

**Асылжан М. Месова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5373-0523>

**Людмила М. Пивина**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8035-4866>

**Диана Г. Ығиева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8391-8842>

**Алмас А. Дюсупов**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2086-8873>

**Гульнара Б. Батенова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3198-1860>

**Агзам Ш. Жумадилов**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3835-2269>

**Куат Д. Акимжанов**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1886-0538>

**Оксана А. Юрковская**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6251-5574>

**Салтанат М. Адильгожина**<sup>1</sup>,

**Арман С. Баянбаев**, <https://orcid.org/0000-0001-6016-4304>

**Аяулым Е. Ахметова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4593-9404>

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

<sup>2</sup> «Шұғыл медицина жөніндегі ұлттық үйлестіру орталығы» ШЖҚ МРК, Астана Қазақстан.

**Кіріспе.** Жедел жәрдем қызметі кез-келген денсаулық сақтау жүйесінің маңызды құрамдас бөлігі болып табылады, ол мұқтаж адамдардың өмірін сақтап қалады. Жедел жәрдем қызметін кадрлармен қамтамасыз ету мәселесі бүгінгі таңда ең өзекті болып отыр. Жедел жәрдем қызметінің жағдайы қазіргі уақытта ұлттық қауіпсіздік факторы ретінде қарастырылуда. Жедел медициналық көмекті ұйымдастыруды зерттеу үшін мекеменің кадрлық әлеуетінің сапасын және оны дамыту жағдайларын жан-жақты сипаттаудың үлкен маңызы бар.

**Зерттеудің мақсаты** – Қазақстандағы жедел медициналық көмектің кадрлық құрамын талдау.

**Материалдар мен әдістер.** Қазақстан Республикасы жедел жәрдем қызметінің 2018-2021 жылдарға арналған жеке құрамына талдау жүргізілді.

**Нәтижелер:** Фельдшерлік бригадалар санының көбеюі және дәрігерлік бригадалар санының азаюы анықталды. 2021 жылы категориясы бар дәрігерлердің пайызы 68,7%-ға, медбикелер үшін 46,2%-ға дейін өсті. Толық емес жұмыс уақыты коэффициенті барлық жылдары 1,1-ге тең болды. 2018-2021 жылдарға арналған кадрлармен қамтамасыз ету пайызы 2021 жылы барлық санаттар бойынша төмендеді.

Қорытынды Қазақстан Республикасында жедел жәрдем қызметінің штаттық саны мен құрылымы әлі де дамудың бастапқы сатысында. Соңғы жылдары жедел жәрдем станцияларының саны айтарлықтай өскенімен, оларды қамтамасыз ететін білікті медициналық кадрлар әлі де жетіспейді. Үкімет осы мәселені шешуге бағытталған бірқатар шараларды, соның ішінде симуляциялық орталықтар мен кадрларды даярлау бағдарламаларын көбейтуде.

**Түйінді сөздер:** құрылымы, жедел жәрдем, Қазақстан, штаттар, шұғыл медицина.

**Bibliographic citation:**

Messova A.M., Pivina L.M., Ygieva D.G., Dyusupov A.A., Batenova G.B., Zhumadilov A.Sh., Akimzhanov K.D., Yurkovskaya O.A., Adilgozhina S.M., Bayanbaev A.S., Akhmetova A.E. Analysis of the staffing and structure of the ambulance service in the Republic of Kazakhstan // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 2, pp. 143-149. doi 10.34689/SH.2023.25.2.020

Месова А.М., Пивина Л.М., Ыגיעва Д.Г., Дюсупов А.А., Батенова Г.Б., Жумадилов А.Ш., Акимжанов К.Д., Юрковская О.А., Адильгожина С.М., Баянбаев А.С., Ахметова А.Е. Анализ штатов и структуры службы скорой медицинской помощи в Республике Казахстан // *Наука и Здравоохранение*. 2023. 2(Т.25). С. 143-149. doi 10.34689/SH.2023.25.2.020

Месова А.М., Пивина Л.М., Ыגיעва Д.Г., Дюсупов А.А., Батенова Г.Б., Жумадилов А.Ш., Акимжанов К.Д., Юрковская О.А., Адильгожина С.М., Баянбаев А.С., Ахметова А.Е. Қазақстан Республикасындағы жедел жәрдем қызметінің штаттық құрамы мен құрылымын талдау // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2023. 2 (Т.25). Б. 143-149. doi 10.34689/SH.2023.25.2.020

**Introduction**

At present, the problem of rational use of human resources of the organization is of particular relevance. The most problematic in the personnel sphere are the issues of proper planning of human resources, their staffing, coverage of disproportions in the distribution of qualified personnel. The number of errors in the provision of ambulance depends on the staffing of the ambulance teams and the level of their training [3,4].

Kazakhstan is a country that ranks ninth in the world in terms of territory, so there is a high need for personnel using a scientific and sound system of material incentives, as well as benefits that, first of all, require attracting young professionals where they will be most in demand.

The ambulance service is an essential component of any healthcare system, providing emergency medical care to those in need. In Kazakhstan, the ambulance service is managed by the Ministry of Health, and the primary responsibility for providing pre-hospital care falls on the ambulance crews [8].

The aim of this study is to analyze the staffing and structure of the ambulance service in the Republic of Kazakhstan and compare it with other countries..

**Materials and methods:** An analysis of the personnel of the ambulance service of the Republic of Kazakhstan for 2018-2021 was carried out. Study design: descriptive,

population-based study of the work of ambulance in the Republic of Kazakhstan. All data provided by the ambulance stations of 16 regions of the Republic Kazakhstan.

Statistical analysis of the data was carried out using SPSS version 20.0 (IBM Ireland Product Distribution Limited, Ireland).

**Results**

**The structure of the ambulance service in the Republic of Kazakhstan**

The Emergency medical care in Kazakhstan is provided by paramedics and specialized (doctor) brigades. Depending on the category of call urgency, the composition of the paramedic team includes: 1) one paramedic; paramedic (or) driver 2) two paramedics and driver. The specialized (medical) team includes: doctor, paramedic, paramedic (or) driver [7].

As shown in Table 1, the number of ambulance stations and substations increased from 213 to 285, from 86 to 130 in 2018-2021. The population served also increased from 18,311,803 to 19,448,251 people. The GPS navigation coverage rate reached 100% in 2021. The number of ambulance brigades also increased from 1,355 to 1,484. There is an increase in paramedic teams from 962 to 1,193 and a decrease in the number of physician teams from 392 in 2,018, to 290 brigades in 2021.

Table 1.

**The structure of the ambulance service in the Republic of Kazakhstan.**

	2018	2019	2020	2021
Number of independent ambulance stations	19	18	18	18
Number of ambulance stations	213	210	241	285
Number of ambulance substations	86	113	121	130
Number of population served	18,311,803	18,868,520	19,146,512	19,448,251
% equipped with GPS navigation	84.9	100.0	95.0	100.0
Number of EM brigades available per day, total (absolute)	1,355	1,351	1,470	1,484
Paramedical EM brigades	962	1,025	1,163	1,193
Doctor's EM brigades	392	326	307	290
Average daily load (hours)	15,8	15,5	13,3	13,7

According to Table 2, when analyzing the staffing in 2021, there is an increase in paramedics (from 9,507 to 11,812) and a decrease in the number of doctors (1,849 to 1,424) and people without medical education. An increase in the number of paramedic teams and an decrease in the

number of doctor's teams associated with the reform of the emergency care system in Kazakhstan [7]. In general, there is an increase in the number of medical workers from 19,003 people in 2018 to 21,553 people in 2021.

Table 2.

Staffing with doctors and paramedical workers for the period 2018-2021 in the Republic of Kazakhstan.

	2018	2019	2020	2021
Staff, total (rates):	22,617.2	25,072.8	24,951.5	26,411.0
Doctors	2,421.0	2,121.5	2,037.0	2,074.3
Paramedics (nursing staff)	10,998.3	12,810.0	13,394.0	14,732.3
Junior medical staff (without medical education)	2,114.5	1,307.8	854.0	806.5
Others	7,083.5	8,833.5	8,666.5	8,798.0
Occupied, total:	21,001.9	23,603.8	23,759.5	23,546.6
Doctors	2,144.6	1,816.0	1,743.8	1,656.5
Paramedics (nursing staff)	10,256.8	12,102.5	12,872.8	12,934.0
Junior medical staff (without medical education)	1,959.3	1,199.3	833.8	729.0
Others	6,641.3	8,486.0	8,309.3	8,227.1
Individuals, total:	19,003	20,680	21,357	21,551
Doctors	1,849	1,506	1,527	1,424
Paramedics (nursing staff)	9,507	10,655	11,585	11,812
Junior medical staff (without medical education)	1,698	985	695	613
Others	5,949	7,534	7,550	7,702

Figure 1 reveals a decrease in the percentage of staffing for 2018-2021, according to which there is a decrease in all categories in 2021, which is most likely associated with the covid-19 pandemic.

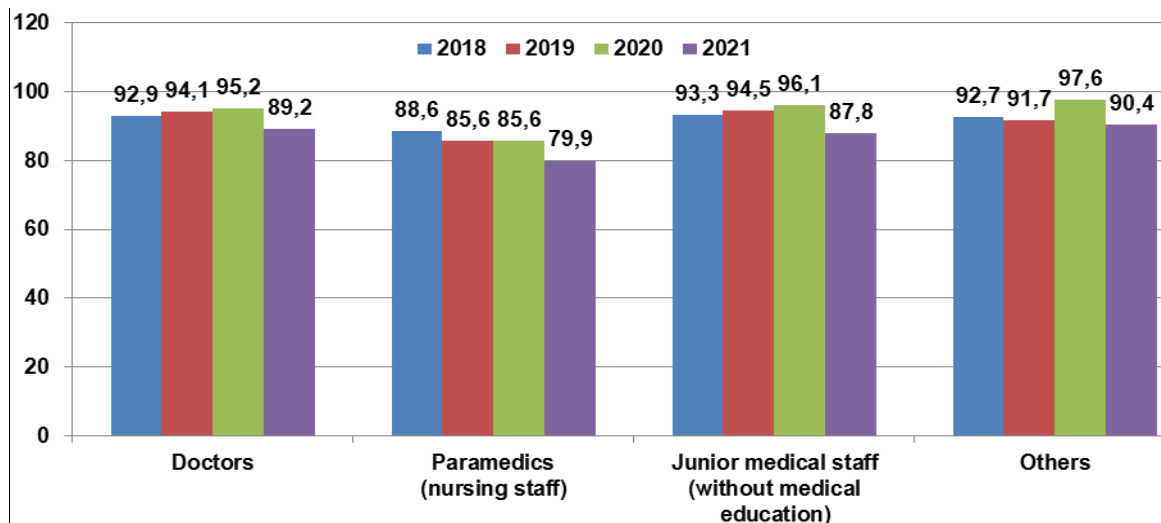


Figure 1. Ambulance staffing dynamics 2018-2021 (%).

The coefficient of part-time work in all years remained equal to 1.1, for doctors 1.2, for nurses 1.1 (Figure 2). In Russia, the coefficient of part-time work is significantly higher for doctors - 1.71 and for nurses - 1.71[4].

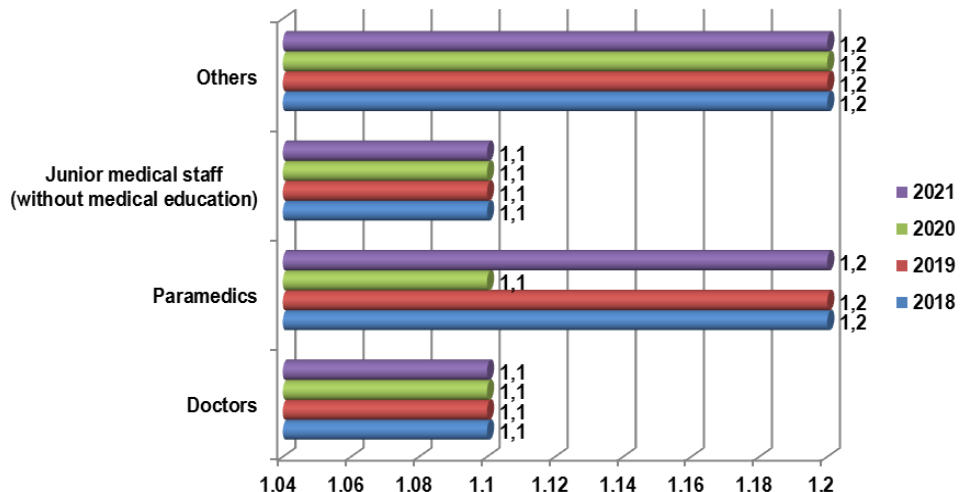


Figure 2. Part-time coefficient in Kazakhstan during 2018-2021.

The state and future development of health care largely depend on the preparation, professional medical staff and supply of them to the health care system as main health resource. The level of qualified specialists depends on competence of the personnel. This indicator can be a relative rating by professional category. Table 3 shows the categories of doctors and nurses. The percentage of categorization of doctors and paramedical personnel has a positive trend. The percentage of categorization for doctors

increased to 68.7%, for nurses to 46.2% in 2021. It should be noted that this indicator must be increased for the quality of emergency care (table 3). On the other hand, the category of medical workers depends on from the number of years worked. The difficult working conditions of medical workers, the state of health sometimes forces workers to change jobs. The low percentage of categorization seems to be associated with high staff turnover.

Table 3.

**Categorization of doctors and nursing staff.**

	2018	2019	2020	2021
<b>% categorization of doctors</b>	52.8	53.9	65.0	68.7
Number of doctors with a category (absolute)	977.1	812	993	978
From which the number of doctors with the highest category (absolute)	439	411	499	499
Number of doctors with the first category (absolute)	333	275	330	314
Number of doctors with the second category (absolute number)	205	126	164	165
<b>% categorization of nursing staff (NS):</b>	41.9	33.3	46.1	45.2
The number of NS with a category (absolute)	3,979	3,543	5,340	5,337
From which the number of NS with the highest category (absolute)	1,946	1,805	2,636	2,538
The number of NS with the first category (absolute)	1,092	1,001	1,594	1,560
The number of NS with the second category (absolute)	941	737	1,110	1,239

**Discussion Structure**

In the Republic of Kazakhstan, the ambulance service is structured as a centralized system under the Ministry of Healthcare, with emergency medical services (EMS) provided by the Republican Center of Ambulance (RCA) [6,10]. The ambulance service in Kazakhstan is organized hierarchically, with the RCA at the top overseeing the operations of regional ambulance stations. The RCA is responsible for the management, planning, and coordination of ambulance services across the country. The regional ambulance stations provide EMS to the population of their respective regions.

The structure of the ambulance service in Kazakhstan is similar to that of many other countries, with a three-tier system comprising ambulance stations, ambulance teams, and dispatch centers. However, there are some differences in the structure of the ambulance service between Kazakhstan and other countries. For example, in some countries, such as the United Kingdom and the United States, the ambulance service is organized on a regional or national basis, with a single organization responsible for providing ambulance services across the entire country [3].

In Kazakhstan, the ambulance service is organized on a local basis, with each region responsible for providing ambulance services in its area. This can lead to variations in the quality and availability of ambulance services between different regions. To address this issue, the government has introduced a number of measures aimed at improving the coordination and management of ambulance services across the country.

At present, the ambulance service has been modernized in the Republic of Kazakhstan medical care, including the improvement of emergency medical care in accordance with the best international practices. Launched in July 2017 modernization implies the introduction of a two-level system for providing emergency medical care, the use of a differentiated approach to the provision of emergency

medical care and the introduction of a unified call management information system in the regions, which made it possible to speed up and optimize the processes of receiving and call processing. Ambulance calls have been optimized and grouped by category of urgency. All ambulances in the country brought to the unified republican standard [7].

In order to improve the quality of emergency medical care, a new training system has been introduced service specialists skills in providing emergency medical care in accordance with international standards. On an ongoing basis, practical skills are being developed specialists of regional and city ambulance stations to provide emergency medical care on the basis of simulation rooms of regional and city ambulance stations medical care, as well as during participation in the annual Republican competitions ambulance.

**Comparison with other countries**

Compared to other countries, the ambulance service in Kazakhstan is still in the early stages of development. For example, in the United Kingdom, the ambulance service is provided by the National Health Service (NHS), which is one of the largest employers in the world, with over 1.5 million employees. The NHS ambulance service employs over 20,000 staff, including paramedics, emergency medical technicians, and ambulance care assistants [9].

In the United States, the ambulance service is provided by a mix of public and private organizations. There are over 21,000 ambulance services in the US, ranging from large public organizations to small private companies. The total number of ambulance personnel in the US is estimated to be around 260,000, including paramedics, emergency medical technicians, and ambulance drivers [4].

The staffing of the ambulance service in Russia is governed by the Ministry of Health, which sets minimum staffing requirements for ambulance stations. Each ambulance station should have at least one physician, one nurse, and one driver. However, as in Kazakhstan, staffing

levels can vary depending on the availability of qualified personnel [11,7].

Ambulance stations in Russia are equipped with basic medical supplies and equipment, including stretchers, oxygen tanks, and first aid kits. Advanced medical equipment, such as defibrillators, is also available on ambulances, which are staffed by a physician and a nurse.

The staffing and structure of the ambulance service in Kazakhstan are similar to those in Russia. Both countries have a hierarchical system with centralized management and regional ambulance stations responsible for providing EMS. The minimum staffing requirements and equipment available at ambulance stations are also similar in both countries. However, the availability of qualified personnel can be a challenge in both countries, which can impact staffing levels and the quality of care provided.

Emergency medical care for citizens of the Republic of Kazakhstan at the prehospital stage is provided by doctors (21%) and paramedic (79%) of ambulance stations medical care. From knowledge and the skills of medical specialists depend on health, and often the life of the patient. In order for these knowledge and skills were of high quality and time demands, an efficient education system is needed. Since 2017 in the Republic of Kazakhstan active training of ambulance specialists started medical care to international standards providing emergency medical care [1].

The process of training ambulance specialists to international standards contributes to a decrease in performance prehospital mortality, an increase successful resuscitation and increase. According to the results of the first half 2021 in the Republic of Kazakhstan from those subject to train 12,104 medical workers trained: 10,026 BLS (82.8%), 9,982 ACLS (82.5%), 9,631 for PALS (79.6%) and 9,552 for PhTLS (78.9%) [2].

The number of ambulance stations in Kazakhstan has increased significantly over the past decade, with the total number of stations and substations now exceeding 400. However, there is a shortage of qualified medical personnel, including doctors, paramedics, and nurses, to staff these stations. The shortage of medical personnel is a common problem in many countries, and Kazakhstan is no exception. To address this issue, the government has increased the number of simulation centers and training programs, with the aim of producing more qualified medical personnel.

### Conclusion

Compared to other countries, the ambulance service in Kazakhstan is still relatively small, and there is a need for further development and expansion. However, the government's commitment to improving the coordination and management of ambulance services across the country is a positive step towards improving the quality and availability of emergency medical care for the people of Kazakhstan.

**Financing.** *The work was carried out within the framework of the project: "IRN AP14871609 "Optimization of the structure and improvement of the efficiency of the service of emergency medicine in Kazakhstan by conducting training of persons without medical education (medical technicians)", financed by the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan. The authors assure the editors that the materials presented in this article have not been published or submitted to the editors of other printed publications.*

**Conflict of interest.** *The authors declare that they do not have conflicts of interest*

### Literature:

1. *Азғыбаев Г.Р., Тайбеков Б.К., Колотилов Е.А.* Опыт и перспективы использования симуляционных технологий при обучении специалистов скорой медицинской помощи // *Материалы международной научно-практической конференции «Современные концепции и перспективы развития медицинской авиации, Наука и здравоохранение. 2021. Р. 29-31.*

2. *Азғыбаев Г.Р., Тасмаганбетова Л.С., Кусаинова Д.С.* Обучение специалистов скорой медицинской помощи международным стандартам с использованием симуляционных технологий. Опыт и перспективы использования симуляционных технологий при обучении специалистов скорой медицинской помощи // *Материалы международной научно-практической конференции «Современные концепции и перспективы развития медицинской авиации», Наука и здравоохранение. 2021. Р.29-31.*

3. *Габидулаев Ф.А.* Научное обоснование системы организации и повышения качества оказания скорой медицинской помощи взрослому городскому населению: диссерт. канд.мед наук. М., 2012, 24 с.

4. *Фатыхов А.М., Шулаев А.В., Смирнов А.О.* Управление службой скорой и неотложной медицинской помощи в условиях дефицита в условиях дефицита врачебных кадров и реализации целевых программ // *Современные проблемы науки и образования. 2013. №6. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=10871> (дата обращения: 05.03.2023).*

5. *Ambulance care in Europe Organization and practices of ambulance services in 14 European countries. Ambulance care in Europe, NIVEL. 2015. 46p.*

6. *Barsukova I.M.* Kiselgof personnel Question in the emergency medical service // *Organization of emergency medical care. 2013. P. 53-56.*

7. *Emergency medical services in the United States. [https://en.wikipedia.org/wiki/Emergency\\_medical\\_services\\_in\\_the\\_United\\_States#Staffing](https://en.wikipedia.org/wiki/Emergency_medical_services_in_the_United_States#Staffing) (Accessed 09.03.2023)*

8. *Messova A.M., Pivina L.M., Ygiyeva D.G., Abilov G.N., Dyussupov A.A., Batenova G.B., Bayanbaev A.S., Akhmetova A.E., Serikbaev A.S., Ygiyev G.Z.* Comparison of emergency medical services in different countries. Literature review // *Science & Healthcare. 2022, Vol.24. N 5, P. 212-219.*

9. *"NHS ambulance services". NHS Choices. Archived from the original on 30 October 2009. 2015. P 17. (Accessed 28 September 2022)*

10. *On approval of the rules for the provision of emergency medical care, including with the involvement of medical aviation // Order of the Minister of Health of the Republic of Kazakhstan dated November 30, 2020 No. ҚР ДСМ-225/2020. Registered with the Ministry of Justice of the Republic of Kazakhstan on December 2, 2020 No. 21713. <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2000021713#z289> (Accessed 09.01.2023)*

11. *Order of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan No. 450 dated July 3, 2017 On the executive rules of the Rules for the provision of emergency medical care in the Republic of Kazakhstan//*

[https://pharmnewskz.com/ru/legislation/prikaz-mz-rk--450-ot-3-iyulya-2017-goda\\_1771](https://pharmnewskz.com/ru/legislation/prikaz-mz-rk--450-ot-3-iyulya-2017-goda_1771) (Accessed 05.03.2023)

**References: [1-4]**

1. Agybaev G.R., Tajbekov B.K., Kolotilov E.A. Opyt i perspektivy ispol'zovaniya simulyatsionnykh tekhnologii pri obuchenii spetsialistov skoroi meditsinskoj pomoshhi (Experience and prospects for the use of simulation technologies in the training of emergency medical professionals). *Materialy mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii «Sovremennye koncepcii i perspektivy razvitiya medicinskoj aviatsii»*. Nauka i zdravoohranenie (Materials of the international scientific-practical conference "Modern concepts and prospects for the development of medical aviation." Science and Healthcare). 2021. C. 29-31. [in Russian]

2. Agybaev G.R., Tasmaganbetova L.S., Kusainova D.S. Obuchenie spetsialistov skoroi meditsinskoj pomoshhi mezhdunarodnym standartam s ispol'zovaniem simulyatsionnykh tekhnologij. Opyt i perspektivy ispol'zovaniya simulyatsionnykh tekhnologij pri obuchenii spetsialistov skoroi meditsinskoj pomoshhi (Training of ambulance specialists to international standards using simulation technologies. Experience and prospects for the use of simulation technologies in the training of emergency

medical professionals). *Materialy mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferencii «Sovremennye kontseptsii i perspektivy razvitiya meditsinskoj aviatsii»*. Nauka i zdravoohranenie. [Materials of the international scientific-practical conference "Modern concepts and prospects for the development of medical aviation." Science and Healthcare]. 2021. P. 29-31. [in Russian]

3. Gabibulaev F.A. Nauchnoe obosnovanie sistemy organizatsii i povysheniya kachestva okazaniya skoroi meditsinskoj pomoshhi v zrosloму gorodskomу naseleniyu (Scientific substantiation of the system of organizing and improving the quality of emergency medical care for the adult urban population): dissert. kand. med nauk. M., 2012, 24 p. [in Russian]

4. Fatyhov A.M., Shulaev A.V., Smirnov A.O. Upravlenie sluzhboi skoroi i neotlozhnoi meditsinskoj pomoshhi v usloviyakh defitsita vrachebnykh kadrov i realizatsii tselevykh program [Management of the ambulance and emergency medical service in conditions of shortage in conditions of shortage of medical personnel and the implementation of targeted programs]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern problems of science and education]. 2013. №6. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=10871> (accessed: 03.03.2023). [in Russian]

**Corresponding author:**

**Messova Assylzhan Makhmudovna** - candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Emergency Medicine, NJSC "MUS".

**Post address:** Kazakhstan, 071400, Semey, Abaya st. 103.

**E-mail:** [assylzhan2006@mail.ru](mailto:assylzhan2006@mail.ru);

**Phone:** +7 (777) 213 83 07

Получена: 05 Февраля 2023 / Принята: 10 Апреля 2023 / Опубликовано online: 30 Апреля 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.2.021

УДК 616.31:616.9-022-08-06:616-051

## ИЗУЧЕНИЕ И ОЦЕНКА ИНФОРМИРОВАННОСТИ МЕДИЦИНСКОГО ПЕРСОНАЛА ПО ВОПРОСАМ ИНФЕКЦИОННОГО КОНТРОЛЯ И ИНФЕКЦИОННОЙ БЕЗОПАСНОСТИ ПРИ ОКАЗАНИИ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ

**Жанна Ж. Төлегенова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8174-2193>

**Шолпан Е. Токанова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0304-4976>

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

**Жанар М. Жуманбаева**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-8941-862X>

**Нуржанат Б. Хайдарова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1364-1945>

**Алтынай М. Досбаева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0554-2680>

**Асель М. Искакова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0003-0144-6100>

**Куралай Е. Калиханова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5995-3362>

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

### Резюме

**Введение.** В соответствии с политикой государства в области здравоохранения Республики Казахстан и программы «Здоровая нация», приоритетным направлением развития здравоохранения является формирование современной системы эпидемиологического прогнозирования и реагирования, а также эпидемиологического надзора за инфекционными заболеваниями.

Одним из направлений эпидемиологического надзора за инфекционными заболеваниями является инфекционный контроль стоматологических клиник. Как показала пандемия, коронавирусная инфекция повлияла на все сферы деятельности, включая стоматологическую помощь. Во время пандемии стоматологическая помощь по объективным причинам не могла быть полностью приостановлена. Работа в это не простое время показала недостатки организационных, законодательных и исполнительных мер по соблюдению инфекционного контроля в стоматологии.

Основной причиной необходимости соблюдения строгого инфекционного контроля в стоматологии является регулярный контакт врачей с острыми инструментами, которые работают с достаточно высокой скоростью в полости рта, и соприкасаются со слюной и кровью пациентов, поэтому стоматологи подвержены повышенному риску заражения такими инфекционными заболеваниями как вирус гепатита В (HBV), вирус гепатита С (HCV), ВИЧ и COVID-19.

**Цель исследования.** Изучить и оценить информированность медицинского персонала по вопросам инфекционного контроля и инфекционной безопасности при оказании стоматологической помощи.

**Материалы и методы:** одномоментное поперечное исследование проведено в стоматологических учреждениях Восточно-Казахстанской области и области Абай (г. Усть-Каменогорск, г. Семей, г. Зайсан, г. Аягуз, г. Курчум, военный госпиталь г. Семей). **Объект исследования:** медицинские работники всех специальностей (врачи, средний и младший медицинский персонал) из 11 стоматологических клиник и кабинетов. Выборка составила 100 медицинских работников стоматологических клиник и кабинетов. Анкетирование проведено онлайн с использованием платформы Google Анкеты и в оффлайн формате. Для статистического анализа качественных данных использован критерий Хи 2 Пирсона и критерий Фишера при помощи программы IBM SPSS 20.0. Результаты считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Более 1/3 части опрошенных медицинских работников считают свои знания об инфекционных заболеваниях не достаточными и не получали надлежащую подготовку в области инфекционного контроля и безопасности. При этом различий по полу и стажу работы не обнаружено. Каждый 4-ый из 5 медицинских работников получали травму во время оказания стоматологических услуг (раны, царапины, проколы) за последние 6 месяцев. Многие врачи не интересуются у пациента о его инфекционном статусе. И не смотря на вероятность заражения, 65 (65%) респондентов не смогут отказать в лечении пациенту, даже если известно о его заболевании инфекционным заболеванием. В то же время соблюдение санитарно-гигиенических норм для профилактики заражения является не достаточным.

**Выводы.** В результате проведенного исследования было установлено недостаточный уровень знаний медицинских работников стоматологических клиник об инфекционной безопасности и инфекционного контроля, что может привести к увеличению риска заражения инфекционными заболеваниями. Необходимо периодически проводить мониторинг знаний и тренинги, обучение по вопросам инфекционной безопасности и инфекционного контроля.

**Ключевые слова:** инфекционный контроль, инфекционная безопасность в стоматологии, знания врачей стоматологов, стоматологические клиники.

## Abstract

**STUDY AND ASSESSMENT OF INFORMED MEDICAL PERSONNEL  
ON QUESTIONS OF INFECTION CONTROL  
AND INFECTION SAFETY IN DENTAL CARE****Zhanna Zh. Tolegenova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8174-2193>**Sholpan E. Tokanova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0304-4976>**Assel Zh. Baibussinova**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-3447-6245>**Zhanar M. Zhumanbayeva**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-8941-862X>**Nurzhanat B. Khaidarova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1364-1945>**Altynay M. Dosbayeva**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0554-2680>**Assel M. Iskakova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0003-0144-6100>**Kuralay E. Kalikhanova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5995-3362><sup>1</sup> NJSC «Semey Medical University», Semey, Republic of Kazakhstan.

**Introduction:** In accordance with the state policy in the field of healthcare of the Republic of Kazakhstan and the Healthy Nation program, the priority direction for the development of healthcare is the formation of a modern system of epidemiological forecasting and response, as well as epidemiological surveillance of infectious diseases.

One of the areas of epidemiological surveillance of infectious diseases is the infection control of dental clinics. As the coronavirus pandemic has shown, it has affected all areas of activity, including dental care. During the pandemic, dental care, for objective reasons, could not be completely suspended. Work in this difficult time has shown the shortcomings of organizational, legislative and executive measures to comply with infection control in dentistry.

The main reason for the need for strict infection control in dentistry is the regular contact of doctors with sharp instruments that work at a sufficiently high speed in the mouth, and come into contact with the saliva and blood of patients, so dentists are at increased risk of contracting infectious diseases such as hepatitis B virus (HBV), hepatitis C virus (HCV), HIV and COVID-19.

**The purpose of the study:** To study and evaluate the awareness of medical personnel on infection control and infection safety in the provision of dental care.

**Materials and methods:** cross-sectional study. The research was carried out in dental institutions of the East Kazakhstan region and the Abai region (Ust-Kamenogorsk, Semey, Zaisan, Ayaguz, Kurchum, Semey military hospital). *Object of study:* medical workers of all specialties (doctors, nurses and junior medical personnel) from 11 dental clinics and offices. The sample consisted of 100 medical workers of dental clinics and offices. The survey was conducted online using the Google Questionnaire platform and offline. For statistical analysis of qualitative data, Pearson's Chi 2 test and Fisher's test were used using the IBM SPSS 20.0 program. The results were considered statistically significant at  $p < 0.05$ .

**Results:** More than 1/3 of the surveyed medical workers consider their knowledge of infectious diseases insufficient and did not receive proper training in the field of infection control and safety. At the same time, but differences were found by gender and work experience. Every 4th out of 5 medical workers received an injury during the provision of dental services (wounds, scratches, punctures) in the last 6 months. Many doctors are not interested in the patient about his infectious status. And despite the likelihood of infection, 65 (65%) respondents will not be able to refuse treatment to a patient, even if they are known to have an infectious disease. At the same time, compliance with sanitary and hygienic standards for the prevention of infection is not sufficient.

**Conclusions:** As a result of the study, an insufficient level of knowledge of medical workers in dental clinics about infection safety and infection control was established, which can lead to an increase in the risk of contracting infectious diseases. It is necessary to conduct periodic monitoring of knowledge and training, education on infection safety and infection control.

**Keywords:** *infection control, infection safety in dentistry, knowledge of dentists, dental clinics.*

## Түйіндеме

**СТОМАТОЛОГИЯЛЫҚ КӨМЕК КӨРСЕТУ КЕЗІНДЕ МЕДИЦИНАЛЫҚ  
ҚЫЗМЕТКЕРЛЕРДІҢ ИНФЕКЦИЯЛЫҚ БАҚЫЛАУЫН ЖӘНЕ  
ИНФЕКЦИЯЛЫҚ ҚАУІПСІЗДІГІН САҚТАУ СҰРАҚТАРЫ БОЙЫНША  
ХАБАРДАРЛЫҒЫН ЗЕРДЕЛЕУ ЖӘНЕ БАҒАЛАУ****Жанна Ж. Төлегенова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8174-2193>**Шолпан Е. Токанова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0304-4976>**Асель Ж. Байбусинова**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-3447-6245>**Жанар М. Жуманбаева**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-8941-862X>



**Нуржанат Б. Хайдарова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-1364-1945>

**Алтынай М. Досбаева<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-0554-2680>

**Асель М. Искакова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0009-0003-0144-6100>

**Куралай Е. Калиханова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-5995-3362>

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

**Кіріспе.** Қазақстан Республикасының денсаулық сақтау саласындағы мемлекеттік саясатына және «Салауатты ұлт» бағдарламасына сәйкес денсаулық сақтауды дамытудың басым бағыты қазіргі заманғы эпидемиологиялық болжау және ден қою жүйесін қалыптастыру, сондай-ақ жұқпалы ауруларды эпидемиологиялық қадағалау.

Жұқпалы ауруларды эпидемиологиялық қадағалау бағыттарының бірі стоматологиялық емханалардың инфекциялық бақылауы болып табылады. Коронавирустық пандемия көрсеткендей, ол қызметтің барлық салаларына, соның ішінде стоматологиялық күтімге де әсер етті. Пандемия кезінде стоматологиялық көмекті объективті себептермен толығымен тоқтату мүмкін болмады. Осы қиын кезеңдегі жұмыс стоматологиядағы инфекциялық бақылауды сақтау бойынша ұйымдастырушылық, заңнамалық және атқарушылық шаралардың кемшіліктерін көрсетті.

Стоматологияда қатаң инфекциялық бақылау қажеттілігінің негізгі себебі - дәрігерлер науқастардың ауыз қуысындағы сілекейімен және қанымен байланыста болатын жеткілікті жоғары жылдамдықпен жұмыс істейтін өткір құралдармен үнемі байланыста болуы, сондай-ақ стоматологтар В гепатиті вирусы (HBV), С гепатиті вирусы (HCV), АИТВ және COVID-19 сияқты жұқпалы ауруларды жұқтыру қаупі жоғары.

**Зерттеу мақсаты:** Медицина қызметкерлерінің стоматологиялық көмек көрсету кезінде инфекциялық бақылауын және инфекциялық қауіпсіздігін сақтау сұрақтары бойынша хабардарлығын зерделеу және бағалау.

**Материалдар мен әдістер:** бірауақытта көлденең зерттеу. Зерттеу жұмыстары Шығыс Қазақстан облысы мен Абай ауданының стоматологиялық мекемелерінде (Өскемен, Семей, Зайсан, Аягөз, Күршім, Семей әскери госпиталінде) жүргізілді. *Зерттеу нысаны:* 11 стоматологиялық клиникалар мен кабинеттердің барлық мамандықтарының медицина қызметкерлері (дәрігерлер, орта және кіші медициналық қызметкерлер). Іріктеме стоматологиялық емханалар мен кабинеттердің 100 медицина қызметкерінен құралды. Сауалнама Google Сауалнама платформасы арқылы онлайн және офлайн режимде жүргізілді. Сапалық деректерді статистикалық талдау үшін IBM SPSS 20.0 бағдарламасының көмегі арқылы Пирсонның Хи 2 тесті және Фишер тесті қолданылды. Нәтижелер  $p < 0,05$  статистикалық маңызды деп саналды.

**Нәтижелері:** Сауалнамаға қатысқан медицина қызметкерлерінің 1/3 бөлігінен астамы жұқпалы аурулар бойынша білімін жеткіліксіз деп санайды, яғни инфекциялық бақылау және қауіпсіздік саласында тиісті дайындықтан өтпеген. Бұл ретте жынысы мен жұмыс тәжірибесі бойынша айырмашылықтар табылмады. Соңғы 6 айда стоматологиялық қызмет көрсету кезінде (жаралар, сызаттар, пункциялар) әрбір 5 медицина қызметкерінің 4-і жарақат алған.

Көптеген дәрігерлерді науқастың жұқпалы жағдайы туралы қызықтырмайды. Ал 65 (65%) респондент жұқпалы аурумен ауыратыны белгілі болса да, жұқтыру ықтималдығына қарамастан, науқасты емдеуден бас тарта алмайды. Сонымен қатар, инфекцияның алдын-алу үшін санитарлық-гигиеналық нормаларды сақтау жеткіліксіз.

**Қорытынды:** Зерттеу нәтижесінде стоматологиялық клиникалардағы медицина қызметкерлерінің инфекциялық қауіпсіздік және инфекциялық бақылау туралы білімінің жеткіліксіз деңгейі анықталды, бұл жұқпалы ауруларды жұқтыру қаупінің артуына әкелуі мүмкін. Білімнің кезеңді мониторингін жүргізу, инфекциялық қауіпсіздік және инфекциялық бақылау бойынша оқытуды жүргізу, тренингтер өткізіп отыру қажет.

**Түйінді сөздер:** инфекциялық бақылау, стоматологиядағы инфекциялық қауіпсіздік, стоматологтардың білімі, стоматологиялық клиникалар.

#### Библиографическая ссылка:

Телегенова Ж.Ж., Токанова Ш.Е., Байбусинова А.Ж., Жуманбаева Ж.М., Хайдарова Н.Б., Досбаева А.М., Искакова А.М., Калиханова К.Е. Изучение и оценка информированности медицинского персонала по вопросам инфекционного контроля и инфекционной безопасности при оказании стоматологической помощи // Наука и Здравоохранение. 2023. 2(Т.25). С. 150-159. doi 10.34689/SH.2023.25.2.021

Tolegenova Zh.Zh., Tokanova Sh.E., Baibusinova A.Zh., Zhumanbayeva Zh.M., Khaidarova N.B., Dosbayeva A.M., Iskakova A.M., Kalikhanova K.E. Study and assessment of informed medical personnel on questions of infection control and infection safety in dental care // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 2, pp. 150-159. doi 10.34689/SH.2023.25.2.021

Телегенова Ж.Ж., Токанова Ш.Е., Байбусинова А.Ж., Жуманбаева Ж.М., Хайдарова Н.Б., Досбаева А.М., Искакова А.М., Калиханова К.Е. Стоматологиялық көмек көрсету кезінде медициналық қызметкерлердің инфекциялық бақылауын және инфекциялық қауіпсіздігін сақтау сұрақтары бойынша хабардарлығын зерделеу және бағалау // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2023. 2 (Т.25). Б. 150-159. doi 10.34689/SH.2023.25.2.021

**Введение:**

В соответствии с политикой государства в области здравоохранения Республики Казахстан и программы «Здоровая нация», приоритетным направлением развития здравоохранения является формирование современной системы эпидемиологического прогнозирования и реагирования, а также эпидемиологического надзора за инфекционными заболеваниями [1].

Одним из направлений эпидемиологического надзора за инфекционными заболеваниями является инфекционный контроль стоматологических клиник. Как показала пандемия, коронавирусная инфекция повлияла на все сферы деятельности, включая стоматологическую помощь. Во время пандемии стоматологическая помощь по объективным причинам не могла быть полностью приостановлена. Работа в это не простое время показала недостатки организационных, законодательных и исполнительных мер по соблюдению инфекционного контроля в стоматологии [7].

Исследование в Японии показало, что знания и отношение к необходимости соблюдения инфекционного контроля оказывают наибольшее влияние на соблюдение инфекционного контроля и являются предикторами его соблюдения в будущем [14].

Основной причиной необходимости соблюдения строгого инфекционного контроля в стоматологии является регулярный контакт врачей с острыми инструментами, которые работают с достаточно высокой скоростью в полости рта, и соприкасаются со слюной и кровью пациентов, поэтому стоматологи подвержены повышенному риску заражения такими инфекционными заболеваниями как вирус гепатита В (HBV), вирус гепатита С (HCV), ВИЧ и COVID-19 [11].

Для профилактики заражения инфекционными заболеваниями контактным путем рекомендуется техника ношения двойных перчаток в стоматологии, так как качество современных перчаток ухудшается из-за использования дезинфицирующих средств, спирта и др. Технология двойного надевания перчаток привела к снижению частоты перфораций во внутренних перчатках, и это уменьшило передачу инфекционных заболеваний контактным путем [15].

Центр по контролю и профилактики заболеваний (CDC) рекомендует в качестве профилактических мер иммунизацию, обучение и защиту стоматологического персонала, а также в дополнение обеззараживание водопроводных труб, дезинфекцию оборудования и стерилизацию инструментов [4].

По данным Всемирной организации здравоохранения, в общей сложности 3 миллиона из 35 миллионов медицинских работников (HCW) во всем мире ежегодно подвергаются чрезмерному воздействию передаваемых с кровью патогенов, из которых 2 миллиона - HBV, 0,9 миллиона - HCV и 0,17 миллиона - ВИЧ [7]. Кроме того, эти инфекции могут привести к снижению качества жизни или, что еще хуже, к сокращению продолжительности жизни инфицированного человека, а также к значительным затратам в долгосрочной перспективе [14].

В современной стоматологической практике врачи используют инструменты с системами водяного охлаждения и воздушно-водяные шприцы, которые при

распылении в виде спрея или аэрозоля крупные капли воды, загрязняются слюной, кровью пациентов микроорганизмами, что являются потенциально опасными в случае заболевания пациентов [8].

Поэтому очень важно осматривать пациента перед входом в стоматологический кабинет/клинику и выявить возможность наличия инфекционных заболеваний. Одним из методов осмотра может быть предварительный опрос по телефону о состоянии здоровья пациента при уточнении записи [2].

Изучение вопросов инфекционного контроля и инфекционной безопасности медицинских работников при оказании стоматологической помощи является актуальным вопросом для организаторов здравоохранения, необходимо не только изучение этого вопроса, но разработка комплекса мер по повышению знаний и компетенций медицинских работников по соблюдению инфекционного контроля и безопасности на рабочем месте.

**Цель исследования:** изучить и оценить информированность медицинского персонала по вопросам инфекционного контроля и инфекционной безопасности при оказании стоматологической помощи.

**Материалы и методы исследования:**

Одномоментное поперечное исследование проведено в стоматологических учреждениях Восточно-Казахстанской области (ВКО) и области Абай (г. Усть-Каменогорск, г. Семей, г. Зайсан, г. Аягуз, г. Курчум, военный госпиталь г. Семей). Время проведения исследования: с 1 апреля по 17 июня 2022 года.

При выборе стоматологических учреждений был использован метод случайной выборки, отобраны 20 стоматологических учреждений. В исследование были включены все стоматологические клиники, которые дали согласие на проведение исследования. Всем 20 организациям были направлены официальные письма с запросом о разрешении на проведение исследования. В исследование были включены 11 стоматологических учреждений, давших согласие.

**Критерии для отбора участников исследования:**

**Критерии включения:** Стоматологические учреждения, давшие согласие на участие в исследовании и медицинские работники всех специальностей (врачи, средний и младший медицинский персонал) стоматологических клиник и кабинетов.

**Критерии исключения:** стоматологические учреждения и медицинские работники, отказавшиеся от участия в исследовании.

**Этические вопросы проведения исследования**

Все участники исследования были ознакомлены с целями и задачами исследования. Вмешательства в организм человека не планировалось. Пациентам гарантировалось соблюдение конфиденциальности и безопасности личных данных. Все материалы, полученные в ходе исследования были использованы только в научных целях. Материалы исследования прошли экспертизу в Локальном комитете по биоэтике при НАО «Медицинский университет Семей» (№5 от 25.01.2022)

Для сбора данных использована анкета «Изучение вопросов инфекционного контроля и инфекционной безопасности медицинских работников при оказании

стоматологической помощи». Данная анкета разработана авторами самостоятельно, и включала данные о стаже работы, специальности, а также общие вопросы о знаниях в области инфекционной безопасности, прописанные в нормативных документах. Анкета состояла из 62 вопросов закрытого типа. Анкеты составлены как на русском, так и на казахском языке. Проведено пилотное исследование для валидации анкеты. Пилотное исследование проведено в одной стоматологической клинике г. Семей, анкета заполнялась врачами, средним и младшим медицинским персоналом. Количество респондентов в пилотном исследовании было 20. В результате пилотного исследования в несколько вопросов были внесены корректировки, и 2 вопроса были исключены из анкеты. Среднее время для заполнения анкеты составило 15 минут. При анализе валидности значение критерия надежности по  $\alpha$ -Кронбаху составил 0,761. Результаты пилотного исследования не были включены в общую базу для статистического анализа.

Исследование проводилось в 2 городах областного значения и 3 небольших городах области Абай и ВКО. Отбор городов проводился до разделения ВКО на Абайскую и Восточно-Казахстанскую область, поэтому соотношение количества по областям не соблюдено.

Анкетирование проведено онлайн с использованием платформы Google Анкеты и в оффлайн формате. В исследование включены 100 анкет медицинских работников всех специальностей (врачи, средний и младший медицинский персонал) из 11 стоматологических учреждений. В онлайн формате заполнили анкету 57 респондентов, каждый вопрос был помечен как обязательный, поэтому имелись ответы на все вопросы, ответы респондентов, не ответивших на

все вопросы анкеты не сохранялись. В оффлайн формате было распространено 175 анкет, из которых полностью заполненными вернулось 43 анкеты. Количество анкет с пропущенными ответами составило 53, они были исключены из исследования.

Для сбора данных главным врачам стоматологических клиник были отправлены письма с информацией об исследовании и просьбой содействия в сборе данных для научного исследования. В связи с тем, что основная часть медицинских организаций частная, анкету заполнили только те врачи и медицинский персонал, кто дал согласие принять участие в исследовании.

Данная работа выполнена в рамках диссертационной работы на тему: «Изучение и оценка качества обеспечения инфекционной безопасности медицинского персонала и пациентов при оказании стоматологической помощи».

Для статистического анализа качественных данных использован критерий Хи 2 Пирсона и критерий Фишера при помощи программы IBM SPSS 20.0. Результаты считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты

В исследовании приняло участие 100 работников стоматологических учреждений. Среди них 63 (63%) составили женщины и 37 (37%) мужчины. По возрасту распределение составило до 30 лет – 7 (7%), от 31 до 40 лет – 26 (26%), от 41 до 50 лет – 38 (38%), от 51 до 60 лет – 27 (27%) и старше 60 лет – 2 (2%). По стажу работы 32 (32%) работают 6-10 лет, 27 (27%) – 11-15 лет, 20 (20%) работников стоматологии имеют стаж – от 16 до 20 лет, стаж более 20 лет имеют лишь 9 (9%) ответивших, наиболее малочисленными были работники со стажем 1-5 лет и до года по 6 (6%) ответивших.

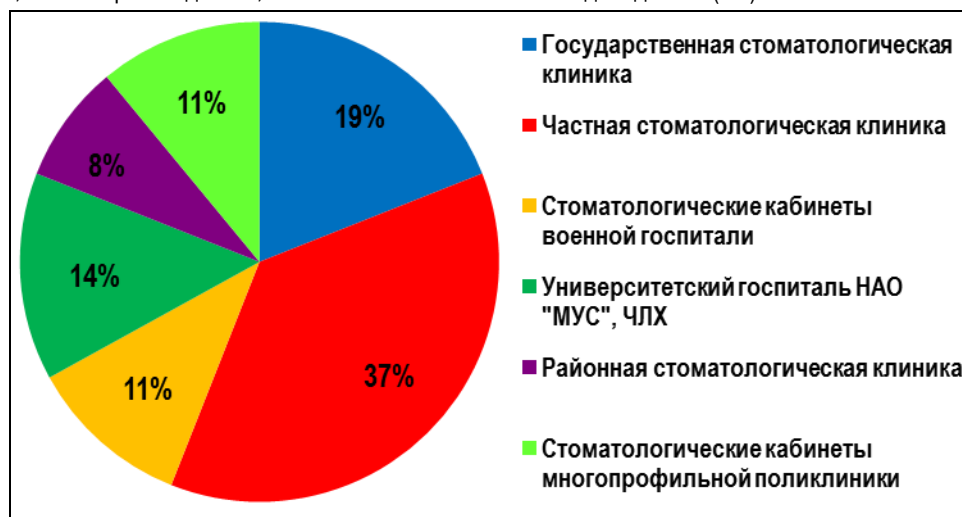


Рисунок 1. Место работы респондентов.

(Figure 1. Place of work of respondents).

Большая часть респондентов работает в частных стоматологических клиниках – 37 (37%), в государственной стоматологической клинике работают 19 (19%), в стоматологических кабинетах военного госпиталя – 11 (11%), в университетском госпитале НАО «Медицинский университет Семей» – 14 (14%), в районной стоматологической клинике – 8 (8%) и стоматологических кабинетах многопрофильной

поликлиники – 11 (11%).

В исследовании приняли участие не только врачи, но и средний медицинский персонал, при этом большая часть составили врачи терапевтического профиля – 22 (22%), врачи-хирургического профиля – 21 (21%), стоматологи общей практики – 15 (15%), ортопеды – 11 (11%), ортодонты – 5 (5%), врачи челюстно-лицевой хирургии – 8 (8%), детские стоматологи – 6 (6%), 2 (2%)

дантистов и 10 (10%) среднего и младшего персонала стоматологических клиник.

Несмотря на достаточно большой стаж работы только 81 (81%) респондентов проходили обследование на наличие ВИЧ – инфекции, 19 (19%) опрошенных этот анализ не сдавали, исследования на наличие гепатитов В и С проходили еще меньшее количество респондентов, 72 (72%), и 28 (28%) респондентов не проходили данные обследования.

Интересным является тот факт, что 34 (34%) медицинских работников считают свои знания об инфекционных заболеваниях не достаточными, 42 (42%) медицинских работников не получали надлежащую подготовку в области инфекционного контроля и безопасности. При этом различий по полу не обнаружено, 12 (32,4%) мужчин и 22 (34,9%) женщин отметили не достаточность знаний (p=0,8). По стажу работы ответы респондентов также не различались, 2 (5,9%) респондентов со стажем работы до 1 и 2 (5,9%) - до 5 лет считают знания не достаточными, 10 (29,4%) респондентов со стажем от 6 до 10 и такое же количество 10 (29,4%) со стажем от 11 до 15 лет считают свои знания также не достаточными, меньшее количество респондентов – 6 (17,6%) со стажем от 16 до 20 лет и 4 (11,8%) - со стажем более 20 лет считают свои знания об

инфекционной безопасности недостаточными (p=0,977). Получили надлежащую подготовку в области инфекционного контроля и безопасности 23 (62,2%) врачей-мужчин и 35 (55,6%) врачей – женщин (p=0,518).

При оценке знаний медицинских работников о соблюдении инфекционного контроля на рабочем месте, ответы респондентов различались. На вопрос о возможности передачи ВИЧ, гепатита В, С, COVID-19 в стоматологических клиниках ответили положительно 88 (88%), а 12 (12%) респондентов ответили отрицательно. Считают возможным путем передачи ВИЧ, гепатита В, С, COVID-19 через брызги и разлив биологических жидкостей в стоматологических клиниках лишь 79 (79%), остальная часть 21 (21%) считают, что это невозможно. С чрезожным путем передачи ВИЧ, гепатита В, С, COVID-19 в стоматологических клиниках согласны 59 (59%) респондентов, и отрицают это 41 (41%) медицинских работников. Мнение о возможности передачи данных инфекций в условиях стоматологической клиники среди мужчин-врачей составило 34 (91,9%), а среди женщин – врачей – 54 (85,7%), различия были статистически не значимы (p=0,359). При этом 25 (67,6%) мужчин и 34 (54%) женщин считают, что ВИЧ, СПИД, гепатиты В и С, COVID-19 передаются чрезожно (p=0,182).

Таблица 1.

**Нарушение целостности кожи во время лечения пациентов за последние 6 месяцев.**

(Table 1. Violation of the integrity of the skin during the treatment of patients in the last 6 months).

Нарушение целостности кожи во время лечения пациентов за последние 6	Получали травмы (царапины, раны, проколы) во время лечения пациентов		p	Попала кровь или другие биологические жидкости на слизистые оболочки носа, глаза, рта во время лечения		p
	Женский пол	Мужской пол		Женский пол	Мужской пол	
Не получал	16(25,4%)	8 (21,6%)	0,869	15(23,8%)	5(13,5%)	0,471
1-3 раза	18 (46%)	18(48,6%)		17 (27%)	8 (21,6%)	
4-6 раз	11(17,5%)	7 (18,9%)		15(23,8%)	9 (24,4%)	
7-10 раз	4 (4,8%)	3(8,1 %)		15(23,8%)	13(35,1%)	
Более 10 раз	4 (6,3%)	1 (2,7%)		1 (1,6%)	2 (5,4%)	

Каждый 4-ый из 5 медицинских работников стоматологии получали травмы (раны, царапины, проколы) во время лечения пациентов за последние 6 месяцев – 47 (47%) получали 1-3 раза, 18 (18%) получили от 4 до 6 раз травмы, 6 (6%) - от 7 до 10 раз, и 5 (5%) более 10 раз. Никогда не получали травм лишь 24 (24%) медицинских работников, среди них 16 (25,4%) женщин и 8 (21,6%) мужчин (p=0,869) (таблица 1).

Медицинские работники отметили, что иногда кровь или другие биологические жидкости попадали на слизистые оболочки глаза, носа и рта во время лечения пациентов за последние 6 месяцев 1-3 раза – 23 (23%) ответивших, 4-6 раз – 26 (26%), 7-10 и более – 31 (31%), и никогда не встречались с такой ситуацией лишь – 20 (20%) респондентов. Распределение по полу показано в таблице 1, попадание биологических жидкостей на слизистые оболочки медицинского работника не зависят от пола (p=0,471).

В случае получения травмы (раны, царапины, пореза) 13 (13%) респондентов ничего не предпринимают, 42 (42%) следуют предписанному протоколу постконтактных мер, 22 (22%) обращаются к врачу-специалисту и принимают лечение, 9 (9%) респондентов

самостоятельно покупают лекарства в аптеке и 14 (14%) направляют пациента на сдачу анализов ВИЧ, гепатит В и С, и после этого при необходимости принимают соответствующие препараты.

При попадании зараженного материала на кожу 16 (16%) ответили, что ничего не предпринимают, 44 (44%) промывают кожу теплой водой с мылом и 40 (40%) обрабатывают дезинфицирующим раствором.

Действия медицинских работников при попадании биологических жидкостей показаны в таблице 2.

Как видно из таблицы 2, действия медицинских работников при попадании биологических жидкостей на слизистые похожи, чаще всего обрабатывают слизистые раствором альбуцида в необходимых концентрациях.

При попадании биологических жидкостей на халат, одежду или обувь 14 (14%) респондентов ничего не делают, 49 (49%) снимают одежду и помещают в пластиковый мешок и 37 (37%) снимают одежду и погружают в дезинфицирующий раствор. А при попадании крови на оборудование и поверхности столов 11 (11%) по-прежнему, ничего не предпринимают, 47 (47%) обрабатывают поверхность водой и 42 (42%) протирают салфеткой, смоченной в дезинфицирующем растворе.

Таблица 2.

**Действия медицинских работников при контакте с биологическими жидкостями пациентов.**

(Table 2 - Actions of medical workers in contact with the biological fluids of patients)

Действия	На слизистую носа	На слизистую рта	На слизистую глаза
Ничего	3 (3%)	5 (5%)	9 (9%)
Промываю нос, рот, глаза и др. водой	45 (45%)	48 (48%)	43 (43%)
Обрабатываю раствором альбцида	52 (52%)	47 (47%)	48 (48%)

Наиболее важным вопросом является доступность информации об инфекционном заболевании пациентов. Большая часть медицинских работников 67 (67%) не в курсе об инфекционном статусе пациента, лишь 33 (33%) имеют данную информацию. Различий по полу нет, 45 (71,4%) женщин и 22 (59,5%) мужчин не знают инфекционный статус пациентов ( $p=0,216$ ).

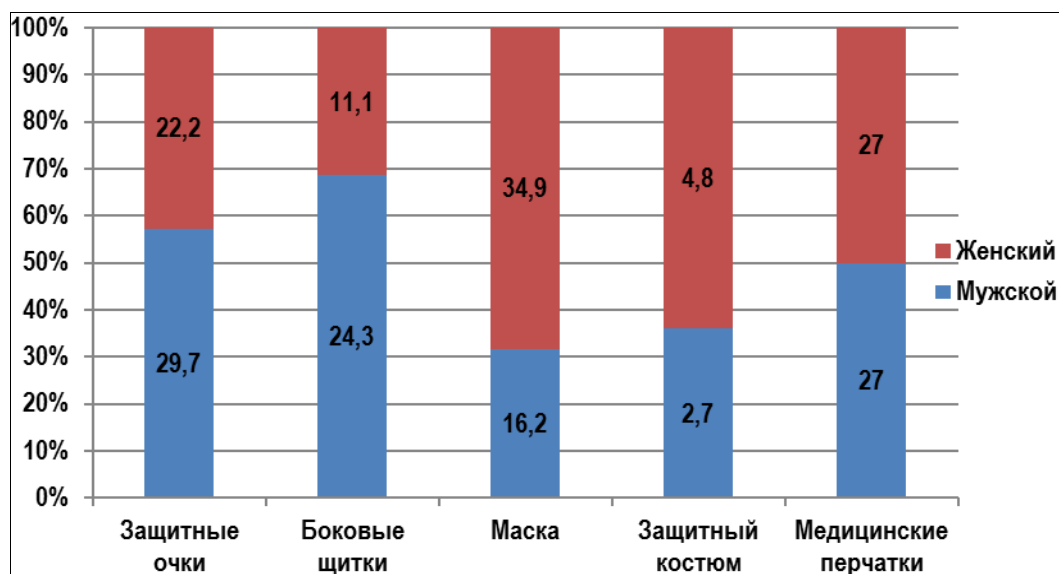
Мнение медицинских работников разделились в вопросе о необходимости лечить пациентов с ВИЧ, СПИД, гепатитов В и С и COVID-19, 59 (59%) ответили отрицательно и 41 (41%) положительно.

По мнению 65 (65%) медицинских работников они не имеют право отказать в лечении пациентам с инфекционными заболеваниями. При этом отказывают пациентам с установленным инфекционным заболеванием 36 (36%) работников, остальные 64 (64%) готовы лечить пациентов вне зависимости от

инфекционного статуса.

При этом соблюдают меры по профилактике заражения инфекционными заболеваниями не все опрошенные, так лишь 54 (54%) надевают вторую пару перчаток при лечении пациента с инфекционным заболеванием, 46 (46%) одевают одну пару перчаток. Какие же средства индивидуальной защиты используют чаще всего? Среди опрошенных 25 (25%) используют защитные очки, 16 (16%) - боковые щитки, 28 (28%) маску, 4 (4%) защитный костюм и 27 (27%) медицинские перчатки. Регулярно использую слюноотсос и пылеотсос 55 (55%) респондентов, при одонтопрепарировании используют бутилированную воду 50 (50%).

Различий по полу в частоте использования средств индивидуальной защиты нет ( $p=0,183$ ) (рисунок 2).

**Рисунок 2. Частота использования СИЗ по полу, %.**

(Figure 2. Frequency of use of PPE by gender, %)

При опросе о методах стерилизации инструментов 29 (29%) опрошенных только замачивают инструменты в дезинфицирующем растворе, 19 (19%) всегда проводят предстерилизационную очистку, 41 (41%) проводят стерилизацию и 11 (11%) подвергают инструменты ультразвуковой обработке с применением дезинфицирующего средства.

Тревожным является повторное использование игл для анестезии после стерилизации – 42 (42%). Также 41 (41%) медицинских работников используют одну и ту же карпулу с анестетиком для нескольких пациентов. Радует, что дезинфицируют оттиски зубов от пациентов 75 (75%) медицинских работников, при этом 24 (25%) все-таки их не дезинфицируют, возможно, это связано с отсутствием необходимости снимать оттиски.

Используют крафт-пакеты для хранения

стерилизованного материала 65 (65%) медицинских работников.

Повторно используют одноразовые перчатки после стерилизации 27 (27%) медицинских работников, хотя одноразовые перчатки не предназначены для повторного использования.

Регулярно используют дезинфицирующие средства для рук (спрей, гель) на основе спирта 77 (77%) респондентов, оставшиеся 23 (23%) не всегда выполняют эти меры.

Большая часть 84 (84%) опрошенных выбрасывают использованные иглы, проволоки, скальпель и другие острые предметы в специальный контейнер. И после стерилизации таких отходов 53 (53%) респондентов их выбрасывают с обычными отходами.

На вопрос о необходимости промывания

дистиллированной водой инструментов после погружной стерилизации ответили положительно 72 (72%) респондентов, и 28 (28%) не видят в этом необходимости.

На вопрос «По Вашему мнению, дезинфекция поверхностей между приемами пациентов является излишней, если используются одноразовые защитные покрытия на поверхности, и они не имеют видимых загрязнений?» ответили утвердительно 49 (49%) и отрицательно 51 (51%) респондентов.

Считают необходимым проводить стерилизацию таких инструментов как боры, эндодонтический инструментарий между приемами пациентов лишь 66 (66%) респондентов, высокоскоростные наконечники бормашины- 88 (88%) респондентов.

Какими же средствами необходимо проводить стерилизацию, 48 (48%) считают достаточным автоклав, 33 (33%) - сухожаровой шкаф, и 19 (19%) - гласперленовый стерилизатор.

Почти одинаковое количество респондентов 48 (48%) не считают дистиллированную воду стерильной, 43 (43%) считают ее стерильной и 9 (9%) затруднились ответить на вопрос. При этом все же используют дистиллированную воду как стерильную 39 (39%), и не используют 51 (52%), затруднились ответить 9 (9%).

Большая часть ответили, что считают этиловый спирт стерилизующим средством. – 66 (66%), ответили отрицательно – 26 (26%) и 8 (8%) затруднились ответить.

О соблюдении инфекционного контроля в их учреждениях сообщили 64 (64%) респондента и отметили о несоблюдении 36 (36%) респондентов. При этом имеется План инфекционного контроля соблюдения санитарных правил и санитарно-противоэпидемических мероприятий в организациях у 43 (43%) респондентов, отсутствует такой план у 43 (43%) и затруднились ответить 8 (8%) респондентов.

О проведении регистрации и анализа заболеваемости внутрибольничной инфекцией (ВБИ) в своей организации ответили утвердительно 52 (52%) респондента, не отрицательно - 39 (39%) и затруднились ответить 9 (9%).

На вопрос «Имеются ли действующие зоны гигиены рук (то есть наличие спиртосодержащего жидкого антисептика или мыла, воды и чистых одноразовых полотенец) во всех местах оказания медицинской помощи/ухода за пациентами» ответили положительно 69 (69%) респондентов, но при этом отметили, что эти зоны не всегда укомплектованы, зоны имеются и всегда укомплектованы 9 (9%), и отсутствуют данные зоны- 22 (22%) респондентов.

Доступность одноразовых предметов (шприцов, игл, перчаток) отметили 61% респондентов, всегда имеется доступ - 20% и 19% респондентов - одноразовые инструменты не доступны.

Предпочитают избегать пациентов с подозрением на COVID-19 64% респондентов, и 36% продолжают оказание стоматологических услуг, несмотря на заболевание. 94% респондентов знают к кому обратиться в случае контакта с пациентами с подозрением или заболеванием COVID-19.

Действия медицинских работников при наличии у пациента COVID-19 в стоматологии распределились

следующим образом: 30% откажутся от лечения пациента и попросят покинуть клинику, 48% окажут стоматологическую услугу и попросят лечь в больницу, и 22% направят пациента в больницу без оказания стоматологической услуги. Опасения, что могут заразить родных и близких выразили 87% респондентов.

На вопрос «Знакомы ли с руководящими принципами ВОЗ по контролю за перекрестными инфекциями в отношении COVID-19» 87% респондентов ответили положительно. 53% респондентов считают, что наличие медицинской маски достаточно для предотвращения заражения COVID-19 от пациента, при этом 76% считают, что маску N-90 следует носить регулярно.

80% респондентов регулярно соблюдают все меры предосторожности по инфекционной безопасности пациента. 87% моют руки с мылом и водой до и после лечения пациента, остальные 13% не всегда выполняют этих рекомендации. При этом более ответственно к этому вопросу относятся женщины – врачи (93,7%), по сравнению с мужчинами-врачами (75,7%) ( $p=0,010$ ) моют руки с мылом и водой и очищают средства до и после лечения пациентов.

#### Обсуждение результатов

Одной из важнейших мер соблюдения инфекционной безопасности и инфекционного контроля является ношение перчаток во время оказания стоматологических услуг. В исследовании, проведенном в Нигерии, 93,2% медицинских работников регулярно носили перчатки, при их наличии [17]. Стоматологи в Ливане показали практически такие же результаты, 89,1% постоянно носят маску, 90,1% моют руки перед и после лечения пациента, 92,4% носят перчатки, 97,5% меняют перчатки после каждого пациента, при этом лишь 45,7% носят защитные очки, 34,7% одноразовый халат и 28,2% головной убор [5]. В нашем исследовании лишь 25% опрошенных используют защитные очки, 16% - боковые щитки, 28% медицинскую маску, 4% защитный костюм и 27% медицинские перчатки. Возможно, такие различия связаны с нехваткой обеспечения или другими причинами.

Меры инфекционного контроля и безопасности в разных странах незначительно отличаются, основным фактором не соблюдения этих мер является недостаточное снабжение стоматологических учреждений необходимыми одноразовыми материалами, инструментами и оборудованием.

Важно отметить, что многие стоматологи готовы оказывать стоматологические услуги пациентам с инфекционными заболеваниями, такими как гепатит В, С, ВИЧ и СПИД. Практически каждый стоматолог в Грузии (90%) готов лечить пациентов инфицированных ВГС и ВГВ и 76,6% готовы лечить пациентов с ВИЧ и СПИД [10]. Интересуются ВИЧ статусом пациентом при этом лишь 70% врачей стоматологов в Грузии. Наши данные согласуются с результатами проведенного исследования. В проведенном исследовании 67% медицинских работников не спрашивают об инфекционном статусе пациентов и 64% врачей готовы лечить пациентов вне зависимости от инфекционного статуса. Оказание стоматологических услуг пациентам с инфекционными заболеваниями несет определенные

риски как для врача, так и для других пациентов. Поэтому должны соблюдаться меры инфекционного контроля и инфекционной безопасности в каждой стоматологии на постоянной основе.

Ученые из Германии провели анализ заболеваемости врачей стоматологов инфекционными заболеваниями, они назвали их профессиональными заболеваниями. Данные были получены от страховой компании в Германии. За период с 2006 по 2019 год всего было подтверждено 112 случаев инфекционного заболевания среди врачей стоматологов [12]. Возможно, это не полные данные, часть врачей могли не обращаться в страховую компанию, а получить лечение по поводу инфекционного заболевания на платной основе. Но, тем не менее, лучшим способом уменьшить заболеваемость врачей инфекционными заболеваниями на рабочем месте является повышение знаний врачей-стоматологов по соблюдению санитарно-эпидемиологического режима, инфекционной безопасности, а также общие вопросы об инфекционных заболеваниях, путях передачи и мерах профилактики. В исследовании, проведенном в Нигерии, только 3,6% стоматологов считают свои знания не достаточными в отношении ВИЧ инфекции [17]. Систематический обзор знаний иранских стоматологов об инфекционном контроле показал, что хорошими знаниями обладают лишь 50% врачей стоматологов [13]. Знания о перекрестных инфекциях среди стоматологов также не достаточны, многие врачи не дают рекомендации для пациентов, например по утилизации загрязненной кровью тампонов после операций на ротовой полости. Многие стоматологи не уделяли достаточно внимания этому вопросу. Поэтому необходимо повышать уровень знаний врачей – стоматологов не только после окончания университета, но и на протяжении всей клинической деятельности [6].

Большой проблемой для стоматологов всех стран является частые травмы в виде проколов и порезов при оказании стоматологических услуг. С острыми инцидентами столкнулись более половины практикующих врачей и/или их ассистентов (55,2%). Только 27,4% вели учет таких происшествий, а 54,1% имели соответствующий протокол для управления ими [5]. Стоматологи в Грузии отметили, что 65,1% из них получили травму в виде пореза иглой за последние 6 месяцев, 48,3% сообщили о случайном попадании крови в глаза, нос или рот, и 35,1% о порезе загрязненными инструментами (35,1%), также 20,4% сообщили о случайных порезах во время процедуры [10]. В проведенном нами исследовании за последние 6 месяцев от 1 до 3 раз получали травмы в виде порезов и царапин – 47% респондентов, от 4 до 6 раз травмы были у 18%, от 7 до 10 раз – 6%, и более 10 раз 5% врачей стоматологов. Никогда не получали травм лишь 24% медицинских работников, среди них 25,4% (n=16), женщин и 21,6% (n=8) мужчин (p=0,869). Данные вызывают тревогу за инфекционную безопасность стоматологических клиник. Поэтому другим важным вопросом для соблюдения инфекционной безопасности является знание врачом об инфекционном статусе пациента.

Для повышения осведомленности врачей об инфекционном статусе пациентов с целью профилактики распространения инфекционных

заболеваний в некоторых странах в пилотном режиме внедряются программы по скринингу на инфекционные заболевания в стоматологических клиниках. Врачи стоматологи из Саудовской Аравии положительно оценили и сообщили о готовности проводить медицинские осмотры в своей практике. Но также врачи отмечают, что они очень ограничены по времени [9]. В некоторых странах предлагают проводить в условиях стоматологии экспресс диагностику на ВИЧ инфекцию. И готовность различалась в разных странах, например в Австралии готовы к скринингу 61,5% населения, в США – 56,7% во Вьетнаме – 90%, в Китае – 91,2%, в Индии – 79,9%, и Корее – 88% [16].

Исследование в Саудовской Аравии показало, что пациенты готовы пройти скрининг в условиях стоматологической клиники – анализ крови (89%), артериальную гипертензию (85,7%) обсуждение результатов лабораторных исследований (83,1%), пройти биопсию (54%) и скрининг на гепатит (67,6%) [3]. В связи с тем, что в Казахстане инфекционный статус пациента в стоматологической клинике чаще всего не известен, возможность прохождения скрининга на инфекционные заболевания является не плохим решением данной проблемы.

#### Выводы

1. При оценке знаний в области инфекционного контроля и инфекционной безопасности 34% медицинских работников считают свои знания об инфекционных заболеваниях не достаточными, 42% медицинских работников не получали надлежащую подготовку в области инфекционного контроля и безопасности. При этом 12% медицинских работников считают, что инфекционные заболевания не передаются в условиях стоматологических клиник. Вызывает беспокойство, что получили травмы при оказании стоматологических услуг 76% медицинских работников и лишь 14% респондентов направляют пациентов на сдачу соответствующих анализов для определения инфекционных заболеваний.

2. Не имеют информации об инфекционном статусе пациентов 67% врачей. Большая часть медицинских работников (65%) считают, что не имеют права отказать пациентам с инфекционным заболеванием в оказании стоматологической услуги.

3. Почти половина стоматологических клиник (43%) не имеют «Плана инфекционного контроля соблюдения санитарных правил и санитарно-противоэпидемических мероприятий в учреждении». Не обрабатывают руки до и после стоматологических услуг 13% работников стоматологических учреждений. Данные показывают необходимость повышения знаний медицинских работников о соблюдении инфекционного контроля и инфекционной безопасности в стоматологических клиниках. Необходимо повышать осведомленность о путях профилактики инфекционных заболеваний и алгоритме оказания стоматологических услуг зараженным пациентам. По мнению некоторых авторов, при соблюдении всех необходимых мер предосторожности, инфекционные заболевания не представляют опасности для персонала, и услуга оказывается в штатном режиме.

**Вклад авторов:** Работа выполнена в рамках докторской диссертации по теме: «Изучение знаний и приверженности медицинского персонала по вопросам соблюдения инфекционного контроля и инфекционной безопасности при оказании стоматологической помощи». Все авторы принимали участие при написании данной статьи.

**Конфликт интересов:** Конфликт интересов не заявлен.

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

**Финансирование:** при проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами

### Литература:

1. Постановление Правительства Республики Казахстан от 12 октября 2021 года № 725. «Об утверждении национального проекта "Качественное и доступное здравоохранение для каждого гражданина "Здоровая нация". [Электронный ресурс] URL: <https://adilet.zan.kz/rus/docs/P2100000725>. (Дата обращения 11.03.2023 г).

2. Amato A., Caggiano M., Amato M., Moccia G., Capunzo M., De Caro F. Infection Control in Dental Practice During the COVID-19 Pandemic // International Journal of Environmental Research and Public Health. 2020; 17(13):4769. <https://doi.org/10.3390/ijerph17134769>. (Дата обращения 11.03.2023 г).

3. Bin Mubayrik A., Al Dosary S., Alshawaf R., Alduweesh R., Alfurayh S., Alojaymi T., Tuwaym M., et al. Public Attitudes Toward Chairside Screening for Medical Conditions in Dental Settings // Patient Prefer Adherence. 2021 Feb 2. 15:187-195. doi: 10.2147/PPA.S297882. PMID: 33564229; PMCID: PMC7866954.

4. Centers for Diseases Control and Prevention. Guidelines for Infection Control in Dental Health-Care Settings—2003 // Centers for Diseases Control and Prevention: Atlanta, GA, USA, 2003. pp. 1–76.

5. Dagher J., Sfeir C., Abdallah A., Majzoub Z. Infection Control Measures in Private Dental Clinics in Lebanon // Int J Dent. 2017;2017:5057248. doi: 10.1155/2017/5057248. Epub 2017 May 31. PMID: 28642792; PMCID: PMC54700496.

6. Dai J., Zhang Y.P., Wang W.M., Luo X.M., Zhuo W.J., Yang W.J., Zhang L.Z. A survey on the disposal of blood-contaminated tampon after dental extraction // Springerplus. 2016 Sep 7. 5(1):1498. doi: 10.1186/s40064-016-3210-5. PMID: 27652071; PMCID: PMC5014768.

7. Ge Z.Y., Yang L.M., Xia J.J., Fu X.H., Zhang Y.Z. Possible aerosol transmission of COVID-19 and special precautions in dentistry // J Zhejiang Univ Sci B. 2020 May. 21(5):361-368. doi: 10.1631/jzus.B2010010. Epub 2020 Mar 16. PMID: 32425001; PMCID: PMC7089481.

8. Harrel S.K., Molinari J. Aerosols and splatter in dentistry: A brief review of the literature and infection control implications // J. Am. Dent. Assoc. 2004. 135, 429–437.

9. Kassim S., Othman B., AlQahtani S., Kawthar A.M., McPherson S.M., Greenberg B.L. Dentists' attitudes towards chairside medical conditions screening in a dental setting in Saudi Arabia: an exploratory cross-sectional Study // BMC Oral Health. 2019 Aug 6;19(1):179. doi:10.1186/s12903-019-0870-x. PMID: 31387573; PMCID: PMC6685149.

10. Kochlamazashvili M., Kamkamidze G., McNutt L.A., De Hovitz J., Chubinishvili O., Butashvili M. Knowledge, attitudes and practice survey on blood-borne diseases among dental health care workers in Georgia // J Infect Dev Ctries. 2018 Oct 31;12(10):864-870. doi: 10.3855/jidc.9911. PMID: 32004155.

11. Mahboobi N., Porter S.R., Karayiannis P., Alavian S.M. Dental treatment as a risk factor for hepatitis B and C viral infection. A review of the recent literature // J Gastrointestin Liver Dis. 2013. 22:79-86.

12. Malsam R., Nienhaus A. Occupational Infections among Dental Health Workers in Germany-14-Year Time Trends // Int J Environ Res Public Health. 2021 Sep 27. 18(19):10128. doi: 10.3390/ijerph181910128. PMID: 34639430; PMCID: PMC8508029.

13. Moradi Kh.B., Jamali Z., Pournaghi A.F., Naghavi Behzad M., Azami-Aghdash S. Knowledge, Attitude, Practice, and Status of Infection Control among Iranian Dentists and Dental Students: A Systematic Review // J Dent Res Dent Clin Dent Prospects. 2013;7(2):55-60. doi: 10.5681/joddd.2013.010. Epub 2013 May 30. PMID: 23875081; PMCID: PMC3713861.

14. Tada A., Watanabe M., Senpuku H. Factors affecting changes in compliance with infection control practices by dentists in Japan // Am J Infect Control. 2015; 43: 95- 97.

15. Tanner J., Parkinson H. Double gloving to reduce surgical crossinfection // Cochrane Database Syst Rev 2006. (3):CD003087. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003087.pub2>

16. Santella A.J., Conway D.I., Watt R.G. The potential role of dentists in HIV screening // Br Dent J. 2016 Mar 11;220(5):229-33. doi: 10.1038/sj.bdj.2016.172. PMID: 26964593.

17. Uti O.G., Agbelusi G.A., Jeboda S.O., Ogunbodede E. Infection control knowledge and practices related to HIV among Nigerian dentists // J Infect Dev Ctries. 2009 Sep 15;3(8):604-10. doi: 10.3855/jidc.552. PMID: 19801803.

### References: [1]

1. Postanovlenie Pravitel'stva Respubliki Kazakhstan ot 12 oktyabrya 2021 goda № 725. «Ob utverzhenii natsional'nogo proekta "Kachestvennoe i dostupnoe zdravoookhranenie dlya kazhdogo grazhdanina "Zdorovaya natsiya". [Decree of the Government of the Republic of Kazakhstan dated October 12, 2021 No. 725. "On approval of the national project "Quality and affordable healthcare for every citizen" "Healthy Nation"] <https://adilet.zan.kz/rus/docs/P2100000725>. [Date of access 11.03. 2023].

### Контактная информация:

**Телегенова Жанна Жумағазықызы** – докторант 3 года обучения по специальности «Общественное здравоохранение» НАО «Медицинский университет Семей» г.Семей, Республика Казахстан.

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

**E-mail:** zhanna.tolegenova@smu.edu.kz

**Телефон:** +77754667414



Received: 21 February 2023 / Accepted: 10 April 2023 / Published online: 30 April 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.2.022

UDK 578.825:616.98-053.2

## HERPESVIRUS INFECTION IN CHILDREN IN THE ETIOLOGY OF HEMORRHAGIC VASCULITIS

**Zhamilya Issanguzhina**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-7557-8486>

**Marziya Mamyrbayeva**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3138-4628>

**Svetlana Kim**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0145-9150>

**Galina Zhumagaliyeva**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5448-072X>

**Akmanat Shilmanova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3139-1193>

**Gulmira Ismambetova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9451-3621>

**Natalya Pukhovikova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3830-749X>

**Gulmira Kuldeyeva**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0081-0700>

**Zhadyra Zhalgasbayeva**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2579-2633>

<sup>1</sup> West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University, Aktobe, Republic of Kazakhstan.

### Abstract

**Relevance.** There is no predominant agent in the etiological structure of hemorrhagic vasculitis; instead, several factors play a role, including the activation of herpesvirus infections in the disease development. The objective of the study is determined by contradictory data and a lack of coordinated agreement regarding the etiology of hemorrhagic vasculitis.

**Objective:** To identify the role of herpesvirus infection in the etiology of hemorrhagic vasculitis in children.

**Materials and methods.** A cross-sectional study was conducted for 25 children aged from 2 months to 18 years with hemorrhagic vasculitis, who were on inpatient treatment at Medical Center "Children's Hospital" in Aktobe. All children underwent an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for herpesviruses: herpes simplex virus types I, II, (HSV-I, II), Epstein - Barr virus (EBV), cytomegalovirus (CMV), human herpesvirus type 6 (HHV - 6). The received data is processed by descriptive statistics, STATISTICS 10.0.

**Results** The herpesvirus infection was confirmed in 100% of the examined children, with herpes simplex virus I and II types being discovered in 25.9% of cases, Epstein-Barr virus in 28.46% of cases, cytomegalovirus (CMV) in 29.6% of cases, and human herpesvirus 6 (HHV-6) in 16% of cases. Moreover, they did not occur as mono-infections but rather in conjunction with the cytomegalovirus: CMV+ HSV-I, II (16 %); CMV+ EBV (8%); CMV+ HHV-6 (4%); CMV+ EBV+ HHV-6 (32%); CMV+ HSV-I, II + EBV+ HHV-6 (40%). A low concentration of herpesvirus antibodies in the blood of patients with hemorrhagic vasculitis was detected by ELISA anti-CMV IgG (11.62 U / ml), anti-HHV-6 IgG (6.82 U/ml), which indicates unstable immunity, the risk of activation of viral infection and recurrent hemorrhagic vasculitis.

**Conclusion.** According to the study, herpesvirus infections can lead to hemorrhagic vasculitis in children. If vasculitis recurs, it is advised to check for the presence of antibodies to herpesvirus antigens; if so, an infectious neurologist's consultation and etiotropic antiviral therapy are advised.

**Key words:** children, hemorrhagic vasculitis (HV), herpes simplex virus types I, II (HSV-I, II), Epstein-Barr virus (EBV), cytomegalovirus (CMV), human herpes virus type 6 (HHV-6).

### Резюме

## ГЕРПЕСВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ У ДЕТЕЙ В ЭТИОЛОГИИ ГЕМОМРАГИЧЕСКОГО ВАСКУЛИТА

**Жамиля Исангузина**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-7557-8486>

**Марзия Мамырбаева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3138-4628>

**Светлана Ким**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0145-9150>

**Галина Жумагалиева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5448-072X>

**Акманат Шильманова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3139-1193>

**Гульмира Исмаметова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9451-3621>

**Наталья Пуховикова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3830-749X>

**Гульмира Кулдеева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0081-0700>

**Жадыра Жалгасбаева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2579-2633>

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

**Актуальность.** В этиологической структуре геморрагического васкулита нет преобладания какого-либо одного агента, а играет роль совокупность нескольких факторов, в том числе активация герпесвирусных инфекций в развитии болезни. Противоречивые данные, отсутствие единого мнения об этиологии геморрагического васкулита определяет цель исследования.

**Цель.** Определить роль герпесвирусной инфекции в этиологии геморрагического васкулита у детей.

**Материалы и методы.** Одномоментное поперечное исследование проведено 25 детям с диагнозом геморрагический васкулит в возрасте от 2 мес. до 18 лет, которые находились на стационарном лечении в Актюбинском Медицинском Центре «Детском стационаре» г. Актобе. Всем детям проводился иммуноферментный анализ (ИФА) на герпесвирусы: вирус простого герпеса I, II-го типов, (HSV- I, II), вирус Эпштейна – Барр (EBV), цитомегаловирус (CMV), вирус герпеса человека 6-го типа (HHV-6). Полученные данные обработаны описательной статистикой, СТАТИСТИКА 10.0.

**Результаты.** Герпесвирусная инфекция у обследуемых детей подтверждена в 100% случаев, из них вирус простого герпеса I, II-го типов выявлен в 25,9%, вирус Эпштейна – Барр – 28,46%, цитомегаловирус (CMV) – 29,6%, вирус герпеса человека 6-го типа (HHV-6) – 16% случаев. И они не встречались как моноинфекции, а в виде ассоциации с цитомегаловирусом: CMV+ HSV-I, II (16 %); CMV+ EBV (8%); CMV+ HHV-6 (4%); CMV+ EBV+ HHV-6 (32%); CMV+ HSV-I, II + EBV+ HHV-6 (40 %). Выявлено малая концентрация антител герпесвирусов в крови больных с геморрагическим васкулитом методом ИФА анти-CMV IgG (11,62 ЕД/мл), анти-HHV-6 IgG (6,82 ЕД/мл), что свидетельствует о неустойчивом иммунитете, риске активации вирусной инфекции и рецидивирующим течением геморрагического васкулита.

**Заключение.** Исследование показало роль герпесвирусной инфекций в развитии геморрагического васкулита у детей и при рецидивирующем васкулите рекомендуется обследование на наличие антител на антигены герпесвирусов и при их положительном результате рекомендуется консультация инфекциониста о решении этиотропной противовирусной терапии.

**Ключевые слова:** дети, геморрагический васкулит (ГВ), вирус простого герпеса I, II типа (ВПГ-1,2), вирус Эпштейна-Барра (ВЭБ), цитомегаловирус (ЦМВ), вирус герпеса человека 6 типа (ВГЧ-6).

Түйіндеме

## ГЕМОМРАГИЯЛЫҚ ВАСКУЛИТ ЭТИОЛОГИЯСЫНДАҒЫ БАЛАЛАРДАҒЫ ГЕРПЕС ВИРУСТЫ ИНФЕКЦИЯСЫ

**Жамиля Исангужина**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-7557-8486>

**Марзия Мамырбаева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3138-4628>

**Светлана Ким**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0145-9150>

**Галина Жумагалиева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5448-072X>

**Ақманат Шильманова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3139-1193>

**Гульмира Исмамбетова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9451-3621>

**Наталья Пуховикова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3830-749X>

**Гульмира Кулдеева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0081-0700>

**Жадыра Жалгасбаева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2579-2633>

<sup>1</sup> Марат Оспанов атындағы Батыс-Қазақстан медициналық университеті, Ақтөбе, Қазақстан Республикасы.

**Өзектілігі.** Геморрагиялық васкулиттің этиологиялық құрылымында бір агент басым болмайды, бірақ бірнеше факторлардың жиынтығы, соның ішінде аурудың дамуындағы герпесвирустық инфекциялардың белсендірілуі маңызды рөл атарады. Қарама-қайшы дәлелдер, геморрагиялық васкулиттің этиологиясы туралы бірдей тұжырымның болмауы зерттеу мақсатын анықтайды.

**Мақсаты.** Балалардағы геморрагиялық васкулиттің этиологиясындағы герпесвирустық инфекцияның рөлін анықтау.

**Материалдар мен әдістер.** Ақтөбе қаласының Ақтөбе Медициналық орталығы Балалар стационарында" геморрагиялық васкулитпен стационарлық ем қабылдаған 2айдан 18 жасқа дейінгі 25 балаға бір мезгілде көлденең зерттеу жүргізілді. Барлық балаларға герпесвирустарға иммуноферменттік талдау (ИФА) жүргізілді: I, II типті қарапайым герпес вирусы, (HSV-I, II), Эпштейн - Барр вирусы (EBV), цитомегаловирус (CMV), 6 типті адамның герпес вирусы (HHV-6). Алынған мәліметтер сипаттамалық статистикамен өңделді, СТАТИСТИКА 10.0.

**Нәтижелері.** Зерттелген балалардағы герпесвирустық инфекция 100% жағдайда расталды, оның ішінде I, II типті қарапайым герпес вирусы 25,9%, Эпштейн – Барр вирусы – 28,46%, цитомегаловирус (CMV) – 29,6%, 6 типті (HHV-6) адамның герпес вирусы -16% жағдайлар анықталды. Олар моноинфекция ретінде емес, цитомегаловируспен байланыс ретінде пайда болды: CMV+ HSV-I, II (16 %); CMV+ EBV (8%); CMV+ HHV-6 (4%); CMV+ EBV+ HHV-6 (32%); CMV+ HSV-I, II + EBV+ HHV-6 (40 %). Геморрагиялық васкулитпен ауыратын науқастардың қанында герпесвирус антиденелерінің төмен концентрациясы анти-CMV IgG (11,62 бірл/мл), анти-

HHV-6 IgG (6,82 бірл/мл) ИФА әдісімен анықталды, бұл тұрақсыз иммунитетті, вирустық инфекцияны белсендіру қаупін және геморрагиялық васкулиттің қайталанатын ағымын көрсетеді.

**Қорытынды.** Зерттеу балалардағы геморрагиялық васкулиттің дамуындағы герпесвирустық инфекциялардың рөлін көрсетті және қайталанатын васкулит кезінде герпесвирус антигендеріне антиденелердің болуын тексеру ұсынылады және олардың оң нәтижесі болған кезде этиотропты вирусқа қарсы терапияны шешу үшін инфекционистпен кеңес жүргізу ұсынылады.

**Түйінді сөздер:** балалар, геморрагиялық васкулит (ГВ), I, II типті қарапайым герпес вирусы (HSV-I, II), Эпштейн-Барр вирусы (EBV), цитомегаловирус (CMV), 6 типті адамның герпес вирусы (HHV-6).

#### **Bibliographic citation:**

Issanguzhina Zh., Mamyrbayeva M., Kim S., Zhumagaliyeva G., Shilmanova A., Ismambetova G., Pukhovikova N., Kuldeyeva G., Zhalgasbayeva Zh. Herpes viral infection in children in the etiology of hemorrhagic vasculitis // *Nauka i Zdravookhraneniye* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 2, pp. 160-165. doi 10.34689/SH.2023.25.2.022

Исанғужина Ж., Мамырбаева М., Ким С., Жумағалиева Г., Шильманова А., Исмамбетова Г., Пуховикова Н., Кулдеева Г., Жалғасбаева Ж. Герпесвирусная инфекция у детей в этиологии геморрагического васкулита // *Наука и Здравоохранение*. 2023. 2(Т.25). С. 160-165. doi 10.34689/SH.2023.25.2.022

Исанғужина Ж., Мамырбаева М., Ким С., Жумағалиева Г., Шильманова А., Исмамбетова Г., Пуховикова Н., Кулдеева Г., Жалғасбаева Ж. Геморрагиялық васкулит этиологиясындағы балалардағы герпес вирусы инфекциясы // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2023. 2 (Т.25). Б. 160-165. doi 10.34689/SH.2023.25.2.022

#### **Introduction**

Hemorrhagic vasculitis is characterized by perivascular edema, neutrophil-infiltrating cells, and systemic inflammation of tiny capillaries, arterioles, and arteries [20]. The prevalence in childhood is 13 to 20 incidents per 100,000 individuals [20,24,27]. The causes and conditions contributing to the onset of the disease are still unclear. There are various clinical manifestations, however, the etiologically significant agent and pathogenesis remain not fully elucidated. There are provocative, “resolving” and mediated (stressful) factors. The provocative factors include cytomegalovirus, hepatitis B and C viruses, HIV, beta-hemolytic streptococcus group A, staphylococci, mycoplasma, klebsiella, yersinia, salmonella, and parasitic infestations. The “resolving” factors include preventive vaccinations, the introduction of immunoglobulins, and other drug loads. Mediated (stressful) factors include cooling, overheating, physical injuries, surgical interventions, insect bites, etc.

It is believed that within the etiological framework of hemorrhagic vasculitis, there is no predominance of any particular agent, but a combination of several factors plays a role, including the activation of herpesvirus infections in the development of the disease. Herpesvirus infects more than 90% of people, and in 20% of cases, it results in major health issues. There are currently more than 80 different serotypes of herpes viruses identified. The most prevalent diseases in children are caused by cytomegalovirus (CMV) or human herpes virus type 5, Epstein-Barr virus (EBV), herpes simplex virus (HSV I, II), and human herpesvirus type 6-HHV6. In 80-90% of children, undetected cytomegalovirus infection has no symptoms, and the infection may survive for a lifetime. Between 20 and 70% of children become carriers of the Epstein-Barr virus by the age of 3 [1,6,7,9,13,19]. The formation of circulating immune complexes (CIC) is crucial in the mechanism of hemorrhagic vasculitis development, and an abundance of them activates the complement system (C). The result is the formation of a sizable immunological complex (AG+AT+C), settling on the vascular endothelium and harming it. Platelet-activating factors and proteases are created when the tumor necrosis factor is damaged, this causes a rise in the

adhesion and aggregation of platelets, platelet clot formation, and the development of local hypercoagulation. Vasculitis, an immune inflammatory condition, develops in the vascular wall of the microvasculature, increasing vascular permeability of the vessels by allowing plasma and erythrocytes to depart and enter the tissues [5,10,16-18, 24,26].

It's vital to note that viruses can cause cytopathic effects by demonstrating a tropism for blood vessels. Vascular damage in EBV is captured in 7-30% of cases, and in CMV – in 8% [2,5,8,10]. The role of herpesvirus infection in the etiology of hemorrhagic vasculitis is obvious, but there are also opposing opinions. Contradictory data and the lack of consensus on the etiology of hemorrhagic vasculitis require further investigation [11,14,15,22,23,25].

**The objective of the study** is to identify the role of herpesvirus infection in the etiology of hemorrhagic vasculitis in children.

**Material and methods. Research design.** The fragment of the work was carried out in accordance with the intra-university project “Characteristics of the clinical course and approaches of hemorrhagic vasculitis in children with herpesvirus infections” № 0113 RK 00438, 2019-2021. During the scientific project, the principles of scientific ethics were observed in accordance with the “Code on People’s Health and System of Healthcare of the Republic of Kazakhstan” of 07.07.2020. The children were examined with parental permission and issuing of an «Informed Consent Sheet», which reflects the validity of the research methods. The theme of the research was approved at the meeting of the Ethics Committee, Protocol № 12/4-1-17/133 of 30.01.2019. The management of the institution is informed of the research progress and has no objection to publishing the results of the study in the public press.

The children that we observed were in inpatient treatment at the Aktobe Medical Center “Children's Hospital” in Aktobe with a hemorrhagic vasculitis diagnosis in 2019-2021. The Clinical Protocol “Hemorrhagic vasculitis in children” served as the foundation for the diagnosis, approved by the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan № 21 dated 12.05.2017 (without including antiviral therapy) [12]. Exclusion criteria:

children with a group of hemorrhagic diatheses (autoimmune thrombocytopenia, thrombocytopeny, hemophilia), with connective tissue diseases (ankylosing spondylitis, Stephen-Jones syndrome, systemic lupus erythematosus). We have examined 25 children aged 2 months to 18 years diagnosed with hemorrhagic vasculitis receiving inpatient treatment at the Children's Hospital. The sample of children was based on 0.02% (hemorrhagic vasculitis morbidity among children of the Aktobe region) per 100 thousand children. In this work, no comparison groups were envisaged. All patients underwent physical, laboratory, and instrumental examinations. Girls accounted for 56 % (14), and boys - 44 % (11) of cases. The age composition of the examined children aged 2 months to 1 year – was 7 (28%), aged 1 year to 3 years - 3 (12%), and children over 3 years old – 15 (60%).

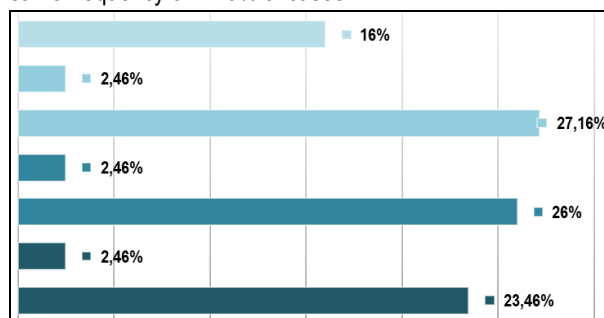
**Methods.** To determine the role of herpesvirus infection in the etiology of vasculitis, antibodies to herpesvirus antigens were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA): herpes simplex virus types I, II (anti-HSV-IgM, anti-HSV-IgG I, II types), Epstein-Barr virus (to the capsid antigen anti-EBV-IgM, anti-EBV-IgG), cytomegalovirus (anti-CMV-IgM, anti-CMV-IgG), human herpesvirus type 6 (anti-HHV-IgM, anti-HHV-IgG) in the licensed laboratory "Invitro", using the equipment: BIO-RAD washer (USA), Hydroflex washer (Tecan, Austria), BIO-RAD photometer (USA), Elmi SkyLine shaker (Latvia), Sunrise reader (Tecan, Austria), TS-1/80STU dry-air thermostat (Russia), meanwhile using reagents produced by Vector Best, Russia.

**Statistical analysis.** Descriptive statistics were performed using STATISTICS 10.0, with the determination of the mean value of the median (Me), standard deviation (S), lower (Q1), upper quartile (Q2), minimum (Min), and maximum (Max) values.

**Results.** Clinical manifestations in patients were characterized by polymorphism. In 50% of the cases, the abdominal syndrome was registered in 13 (52%) patients. In 3 (12%) patients, skin syndrome manifested as a small petechial-urticaria rash on the extensor surfaces of the extremities, and 9 (36%) patients also had a lesion of the small and medium joints (skin-joint form). Attention was drawn to the recurrent course of vasculitis in observed children with positive results of antibodies to the antigens of the detected herpesviruses.

The analysis of the obtained data revealed that herpesvirus infection was confirmed in 100% of cases of examined children, with herpes simplex virus I and II types being discovered in 25.9% of cases, Epstein-Barr virus in 28.46% of cases, cytomegalovirus (CMV) in 29.6% of cases, and human herpesvirus 6 (HHV-6) in 16% of cases. As can be seen from the figure (Figure 1), the acute phase of viral infections caused by human herpesvirus I, II types,

Epstein-Barr, and cytomegalovirus were observed with the same frequency of 2.46% of cases.



**Figure 1. Detection of antibodies to herpesvirus antigens in children with hemorrhagic vasculitis.**

The activation of viruses, meanwhile, was identified in the context of clinical manifestations of hemorrhagic vasculitis in children: hemorrhagic rash in the form of petechia located on the extensor surfaces of the lower extremities on both sides, in combination with the abdominal and articular syndromes. Herpesvirus infection in the examined children practically did not occur as a mono-infection but as an association of microorganisms with cytomegalovirus, which was observed in all patients with hemorrhagic vasculitis (Table 1).

Table 1.

**The frequency of occurrence of herpesvirus association in children with hemorrhagic vasculitis.**

№	Association of the viruses	% ratio
1	CMV+ HSV- I, II	4 (16%)
2	CMV+ EBV	2 (8%)
3	CMV+ HHV-6	1 (4%)
4	CMV+ EBV+ HHV-6	8 (32%)
5	CMV+ HSV- I, II +EBV+ HHV-6	10 (40%)

In this case, the clinical course of cytomegalovirus infection was considered in combination with infections HSV-I, II types, EBV, HHV-6: CMV + HSV-I, II; CMV + EBV; CMV + HHV-6; CMV + EBV + HHV-6; CMV + HSV-I, II + EBV + HHV-6. A complex combination of herpesvirus associations of 3-4 herpesviruses was registered in 72% of cases, while the 2-component combination was observed to a lesser extent.

The sample of patients with hemorrhagic vasculitis had an optical density ratio of 305.35 U/ml to the threshold average value of anti-EBV-IgG, with a norm of 20 U/ml. The 280.20 U/ml standard deviations were recorded with an anti-EBV-IgM average of 1.35 U/ml and an anti-EBV-IgM standard deviation of 0.04 U/ml. Anti-CMV-IgG had an average value of 11.62 U/ml and a standard deviation of 6.55 U/ml. Anti-HHV-6-IgG had an average value of 6.82 U/ml and a standard deviation of 4.77 U/ml, showing an insignificant concentration (Table 2).

Table 2.

**The concentration of herpesvirus antibodies in the blood of patients with hemorrhagic vasculitis by ELISA (U/ml)**

	N obs.	Average	Me	Min	Max	Q1	Q2	S
Anti-HSV IgG I, II types	19	19,29	20,67	2,01	37,56	15,88	22,43	8,55
Anti-HSV IgM I, II types	2	1,71	1,71	1,39	2,03	1,39	2,03	0,45
Anti-EBV IgG	21	305,35	201,00	17,80	750,00	100,00	603,00	280,21
Anti-EBV IgM	2	1,35	1,35	1,320	1,39	1,32	1,39	0,05
Anti-CMV IgG	22	11,62	9,05	2,80	25,56	7,09	16,03	6,55
Anti-CMV IgM	2	1,37	1,37	1,36	1,39	1,36	1,39	0,02
Anti-HHV-6 IgG	13	6,82	6,53	1,00	17,57	3,16	9,40	4,77

### Discussion of the obtained data.

According to research findings, hemorrhagic vasculitis affects children over three years old (60%), which corresponds to the literature data [11, 21]. A laboratory-confirmed herpesvirus infection, without the predominance of any of their representatives, was the predictor of observed children's hemorrhagic vasculitis development in 100% of cases. This is consistent with the opinions of researchers who emphasize the ability of herpesviruses to cause a cytopathic effect by showing a tropism for blood vessels. The authors note that the widespread herpesvirus infection in the human population, their immunotherapy, and their activation during a number of immunosuppressive conditions all indicate a connection between herpesvirus infections and the development of hemorrhagic vasculitis [3,4,9,13,14,19]. The formation, circulation, and deposition of immune complexes on the walls of vessels (CIC) are of great importance in the development of vasculitis, an excess amount of which activates the complement system (C). As a result, a major immune complex (AG+AT+C) is formed that settles on the endothelium and damages it [2, 5, 6, 7, 9, 11,13]. The activation of viruses, meanwhile, was identified in the context of clinical manifestations of hemorrhagic vasculitis in children: hemorrhagic rash in the form of petechia located on the extensor surfaces of the lower extremities on both sides, in combination with the abdominal and articular syndromes, as reflected in the work of other researchers [15,16,11,21].

According to the authors [9,13,14,21], primary infection and reactivation of the human herpesvirus type 6 in children causes infection of erythema with vasculitis symptoms, which is also observed in Epstein-Barr virus infection (EBV) and cytomegalovirus infection (CMV). We have found specific IgM immunoglobulins to herpesvirus antigens in patients with hemorrhagic vasculitis verifying the acute phase of Epstein-Barr virus, cytomegalovirus infection, as well as human herpesvirus infection type 6, once again substantiating the damage of the endothelial cells of blood vessels by these agents. In our study, herpesvirus infection did not occur as mono-infections but created complex viral associations found in scientific papers [13,14,25,26].

By using ELISA, it was discovered that patients with hemorrhagic vasculitis had a low concentration of herpesvirus antibodies in their blood. Anti-CMV IgG and Anti-HHV-6 IgG antibodies indicate unstable immunity, the risk of activation of viral infection, and recurrent hemorrhagic vasculitis. This is supported by the studies of foreign scientists [6,15,23], who highlight the significant role that herpesvirus infection plays in the development of hemorrhagic vasculitis and the course of the disease in children. The virus can reactivate under the right circumstances after entering the human body and staying there for life in a latent or persistent state. The following are the primary properties of herpesviruses: ubiquitousness, generic vulnerability, opportunism, pan-tropism, the capacity for using a variety of transmission methods, sophisticated parasitic strategy, immunosuppression, and oncogenicity.

Our main shortage is that the study would be complete without restrictions: an increase in the number of examined patients, expanded IFA testing for the presence of herpesvirus antigens in patients, and PCR-based virus genome detection in biological samples. Nevertheless, the

detection of 100% herpesvirus infection in the examined children is significant and does not exclude the leading factor of herpes-resistant infection being the primary cause of hemorrhagic vasculitis. In this regard, the study of the etiology of hemorrhagic vasculitis will help to develop a new therapeutic level for this disease.

**Conclusion.** Thus, our study showed that herpesvirus infections play a significant role in children's hemorrhagic vasculitis development, and therefore it is necessary to examine children with hemorrhagic vasculitis for herpesvirus infection (CMV, EBV, HHV-6). In case of recurrent vasculitis, it is recommended to get tested for the presence of antibodies to herpesvirus antigens, and in case of a positive result, it is recommended to consult an infectious disease specialist on the decision of etiotropic antiviral therapy.

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

**Ethical approval:** All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

**Possible limitations of the study.** The study would be complete without restrictions: an increase in the number of surveyed patients, an expanded patients' examination for the presence of antibodies to herpesvirus antigens by ELISA, and the determination of the virus genome in biological materials by PCR.

### Literature:

1. Исангужина Ж.Х., Исмамбетова Г.К., Мамырбаева М.А., Шильманова А.Б., Нургалыев Н.М. Ретроспективная клиника геморрагического васкулита у детей // Педиатрия и детская хирургия. 2018. №2(92). С. 27-29.
2. Исмамбетова Г.К., Исангужина Ж.Х., Мамырбаева М.А., Шильманова А.Б., Нургалыев Н.М. Клинические проявления геморрагического васкулита у детей // Кыргызстандын саламаттык сактоосу. 2018. №2. С. 85-89.
3. Казмирчук В.Е., Мальцев Д.В. Ретроспективный анализ применения препарата Гепримун-6 у пациентов с инфекцией, вызванной вирусом герпеса 6 типа // Клин. иммунол., алергология, інфектология. 2010. V.6(34). С. 64-70.
4. Кудашов Н.И., Сухих Г.Т., Орловская И.В., Озерова О.Е., Файзуллин Л.З. Герпес-вирусная инфекция у новорождённых // Земский врач. 2011. №5(9). С. 9-12.
5. Охотникова Е.Н., Гладуш Ю.И., Иванова Т.П. Системные васкулиты в практике детского алерголога // Клиническая иммунология, алергология, інфектология. 2010. №4. С. 6-21.
6. Сони́на О.И., Ки́кинская Е.Г., Лы́скина Г.А., Зиновьева Г.А. Роль инфекции в развитии и течении болезни Шенлейна-Геноха у детей // Педиатрия. 2008. Т. 87. №2. С. 35-39.
7. Харламова Ф.С., Учайкин В.Ф., Легкова Т.П., Фельдфикс Л.И. Комбинированная терапия при персистирующей герпесвирусной инфекции у часто болеющих детей // Детские инфекции. 2012. № 4. С.31-36.
8. Харламова Ф.С., Егорова Н.Ю., Шамшева О.В., Вальтц Н.Л., Денисова А.В. Геморрагический васкулит на фоне активно персистирующих герпесвирусных инфекций // Лечащий врач. 2016. №9. С.74-77.
9. Bao L., Cowan M.J., Dunham K. et al. Adoptive immunotherapy with CMV-specific cytotoxic T lymphocytes

for stem cell transplant patients with refractory CMV infections // *J. Immunother.* 2012. V.35(3). P. 293–298.

10. *Croche Santander B., Campos E., Sanchez A., Marcos L., Diaz I., Toro C.* Purpura de Schönlein - Henoch con afectacion peniana. Caso clinico // *Archivos argentinos de pediatria.* 2017. T.115. №4. P. 249-251.

11. *Chan H., Tang Y.L. et al.* Risk Factors Associated with Renal Involvement in Childhood Henoch – Schönlein Purpura: A Meta-Analysis // *PLoS ONE* 2016. 11(11): e 0167346.

12. Clinical Protocol "Hemorrhagic vasculitis in children" approved by the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan No. 21 dated 12.05.2017.

13. *Dubrovina E. et al.* Adoptive immunotherapy with unselected or EBV-specific T cells for biopsy-proven EBV+ lymphomas after allogeneic hematopoietic cell transplantation // *Blood.* 2012. V. 119(11). P. 2644–2656.

14. *Duse M., Iacobini M., Leonardi L., et al.* Transient hypogammaglobulinemia of infancy: intravenous immunoglobulin as first-line therapy // *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2010. V. 23(1). P. 349–353.

15. *Dylewska M., Wieliczko M.* IgA vasculitis (Purpura Schönlein-Henoch) // *WiadLek.* 2016. № 69(5). P. 711-713.

16. *Hung S.P., Yang Y.H., Lin Y.T., Wang L.C. et al.* Clinical manifestations and outcomes of Henoch-Schönlein purpura: comparison between adults and children // *Pediatr. Neonatol.* 2009. Vol. 50. N 4. P. 162–168.

17. *Hospach T., Klaus G., Holl-Ulrich K., Dannecker G.E., Horneff G.* Purpura Schoenlein-Henoch: results of the Worlitz 2005 Consensus Conference focusing on diagnosis and therapy // *Klin Padiatr.* 2008. P. 47–52.

18. *Kummerle-Deschner. J.B. et al.* Childhood vasculitis // *Zeitschrift fur rheumatologie.* 2015. №10. T.74. P.863.

19. *Lalezary M., Recchia F.M., Kim S.J.* Treatment of congenital cytomegalovirus retinitis with intravitreal ganciclovir // *Arch. Ophthalmol.* 2012. V.130(4). P.525–527.

20. *Mamyrbayeva M., Issanguzhina Zh, Shilmanova A., Nurgaliyev N., Ismambetova G.* Herpesvirus Infection in Development of Hemorrhagic Vasculitis in Children (Literature Review) // *Journal of Advanced Computer Science & Technology,* 2018. 7(4.38). P. 326-329.

21. *Moraru M., Carbone J., Alecsandru D. et al.* Intravenous immunoglobulin treatment increased live birth rate in a Spanish cohort of women with recurrent reproductive failure and expanded CD56(+) cells // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2012. V. 68(1). P. 75–84.

22. *Nigro G., Adler S.P., Parruti G. et al.* Immunoglobulin therapy of fetal cytomegalovirus infection occurring in the first half of pregnancy - a case-control study of the outcome in children // *J. Infect. Dis.* 2012. V. 205(2). P. 215–227.

23. *Ramelli V. et al.* Blistering eruptions in childhood Henoch-Schonlein syndrome: a systematic review of the literature // *Eur J Pediatr.* 2017. V. 176(4). P. 487-492.

24. *Saulsbury F.T.* Purpura Henoch-Schönlein. // *Curr Opin Rheumatol.* 2010. V.22 (5). P. 598-602.

25. *Snider S.B., Jacobs C.S., Scripko P.S., Klein J.P., Lyons J.L.* Hemorrhagic and ischemic stroke secondary to

herpes simplex virus type 2 meningitis and vasculopathy // *J. Neurovirol.* 2014. P. 419-422.

26. *Weller F., Hospach T., Dannecker G., Huppertz H.I. Purwura Schoenlein-Enoch* // *Pediatric practice.* 2007. V. 70. P.77-92.

27. *Zhao L., Li Y.* Retrospective analysis on 337 cases of sep Henoch-Schonlein purpura // *Zhonq Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2017 Jan 28. 42 (1):72-77.

#### References:

1. Isanguzhina Zh.H., Ismambetova G.K., Mamyrbayeva M.A., Shilmanova A.B., Nurgaliyev N.M. Retrospektivnaya klinika gemorragicheskogo vaskulita u detei [Retrospective clinic of hemorrhagic vasculitis in children]. *Pediatriya i detskaya khirurgiya* [Pediatrics and pediatric surgery]. 2018. №2(92). pp.27-29. [in Kazakhstan]

2. Ismambetova G.K., Isanguzhina Zh.H., Mamyrbayeva M.A., Shilmanova A.B., Nurgaliyev N.M. Klinicheskie proyavleniya gemorragicheskogo vaskulita u detei [Clinical manifestations of hemorrhagic vasculitis in children]. *Kyrgyzstandyn salamattyk saktosu* [Healthcare of Kyrgyzstan]. 2018. №2. pp.85-89 [in Kyrgyzstan]

3. Kazmirchuk V.E., Malcev D.V. Retrospektivnyi analiz primeneniya preparata Gepimun-6 u patsientov s infektsiei, vyzvannoi virusom gerpesa 6 tipa [Retrospective analysis of using the drug Heprimun-6 in patients with infection caused by the herpes virus type 6]. *Klin. imunologiya, alergologiya, infektologiya* [Clinical immunology, Allergology, and infectious diseases]. 2010. V.6(34). P. 64–70. [in Russian]

4. Kudashov N.I., Suhin G.T., Orlovskaya I.V., Ozerova O.E., Fajzullin L.Z. Gerpes-virusnaya infektsiya u novorozhdennykh [Herpesvirus infection in newborns]. *Zemskii vrach* [Zemsky doctor]. 2011. №5(9). pp.9-12. [in Russian]

5. Okhotnikova E.N., Gladush Yu.I., Ivanova T.P. Sistemnye vaskulity v praktike detskogo allergologa [Systemic vasculitis in the practice of a pediatric allergist]. *Klinicheskaya imunologiya, allergologiya, infektologiya* [Clinical immunology, allergology, infectology]. 2010. №4. pp. 6-21. [in Russian]

6. Sonina O.I., Kikinskaya E.G., Lyskina G.A., Zinoveva G.A. Rol infektsii v razviti i techenii bolezni Shenleina-Genokha u detei [The role of infection in the development and course of Schenlein-Henoch disease in children]. *Pediatriya* [Pediatrics]. 2008. T.87. №2. pp.35-39 [in Russian]

7. Harlamova F.S., Uchajkin V.F., Legkova T.P., Feldfiks L.I. Kombinirovannaya terapiya pri persistiruyushei gerpesvirusnoi infektsii u chasto boleyushikh detei [Combination therapy for persistent herpesvirus infection in frequently ill children]. *Detskie infektsii* [Childhood infections]. 2012. №4. pp. 31-36. [in Russian]

8. Harlamova F.S., Egorova N.Yu., Shamsheva O.V., Valtc N.L., Denisova A.V. Gemorragicheskii vaskulit na fone aktivno persistiruyushih gerpesvirusnykh infektsii [Hemorrhagic vasculitis on the background of actively persistent herpesvirus infections]. *Lechashii vrach* [Attending physician]. 2016. №9. pp.74-77. [in Russian]

#### Corresponding Author:

**Issanguzhina Zhamilya** - Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of children's diseases No.2, West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University, Actobe, Republic of Kazakhstan.

**Postal address:** 030019 Kazakhstan, Aktobe, Maresiyev str., 68.,

**E-mail:** gamilia04@mail.ru

**Phone:** +77021889658

Received: 13 January 2023 / Accepted: 21 April 2023 / Published online: 30 April 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.2.023

UDC 616.1; 615.06; 615.035.1

## **THROMBOSIS AND BLEEDING COMPLICATIONS AFTER IMPLANTATION OF MECHANICAL CIRCULATORY SUPPORT DEVICES: THE REASONS AND MECHANISMS OF DEVELOPMENT, GENOME-GUIDED CORRECTION. REVIEW.**

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

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

**Kenes R. Akilzhanov**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3342-2424>

**Saltanat A. Andosova**<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7259-183X>

**Makhabbat S. Bekbosynova**<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2834-617X>

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

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

<sup>2</sup> L.N. Gumilyov Eurasian National University, Astana, Republic of Kazakhstan;

<sup>3</sup> Semey Medical University, Pavlodar Branch, Pavlodar, Republic of Kazakhstan;

<sup>4</sup> National Research Cardiac Surgery Center, Astana, Republic of Kazakhstan.

### **Abstract**

**Introduction.** This review is devoted about the development of the thrombosis and bleeding complications after implantation of the mechanical circulatory support (MCS) device in heart failure (HF) patients which could be treated by genotyping test results.

**Objective.** To analyze literature and clinical investigations about cause of the complications and their prevention by genome-guided antithrombotic therapy according to the genotyping test results for genetic polymorphisms.

**Research strategy.** Search for scientific publications was carried out in search engines such as Web of Science, ResearchGate, PubMed, Google Academy and e-Library.ru. Criteria for inclusion of publications in the literature review are defined as publications with the full text, in Russian and English, with statistically verified conclusions.

**Results.** Complications develop due to the presence of the high non-physiological shear stress at the blade region of the MCS device's rotary. The shear stress causes platelet dysfunction which affects to normal hemostatic function. On the other hand, complications development occurs due to the antithrombotic therapy which could be prescribed with incorrect dosage for HF patients after device implantation. Nowadays, complications could be reduced by genome-guided antithrombotic therapy according to the genotyping test results for genetic polymorphisms of *VKORC1*, *CYP2C9* and *UGT1A6* genes which cause variability of drug dosage approximately for 50%.

**Conclusions.** The genotype polymorphisms of genes encoding enzymes which influence to the mechanism and activation of the antithrombotic drugs are necessary to be determined in HF patients as it will help to identify appropriate dosage of the drugs. The identified genome-guided antithrombotic therapy will help to reduce and predict thrombosis/bleeding complications at pre and post-MCS device implantation period which will give opportunity for patients to survive and live longer life.

**Key words:** heart failure, antithrombotic therapy, warfarin, aspirin, gene polymorphism.

### **Резюме**

## **ОСЛОЖНЕНИЯ ТРОМБООБРАЗОВАНИЯ И КРОВОТЕЧЕНИЯ ПОСЛЕ ИМПЛАНТАЦИИ УСТРОЙСТВ МЕХАНИЧЕСКОЙ ПОДДЕРЖКИ КРОВООБРАЩЕНИЯ: ПРИЧИНЫ И МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ, ГЕНОМ – АССОЦИИРОВАННАЯ КОРРЕКЦИЯ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.**

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

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

**Кенес Р. Акильжанов**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3342-2424>

**Салтанат А. Андосова**<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7259-183X>

**Махаббат С. Бекбосынова**<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2834-617X>

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

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

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

<sup>3</sup> Медицинский университет Семей, Павлодарский филиал, г. Павлодар, Республика Казахстан;

<sup>4</sup> АО «Национальный научный кардиохирургический центр», г. Астана, Республика Казахстан.

**Введение.** Данный обзор посвящен о развитию осложнений тромбоза и кровотечения после имплантации вспомогательного устройства механической поддержки кровообращения (МПК) у пациентов с сердечной недостаточностью (СН), которые могут быть пролечены по результатам генотипирования.

**Цель.** Изучить литературу и клинические исследования о причинах развития осложнений и их возможные предотвращения при назначении корректной антитромботической терапии по результатам генотипирования на генетические полиморфизмы.

**Стратегия исследования.** Поиск научных публикаций выполнялся в поисковых системах, таких как Web of Science, ResearchGate, PubMed, Google Academy и e-Library.ru. Критериями включения публикаций в обзор литературы были публикации с полным текстом, на русском и английском языках, со статистически достоверными данными.

**Результаты.** Осложнения развиваются из-за наличия высокого нефизиологического напряжения сдвига в районе лопастей ротора МПК устройства. Напряжение сдвига становится причиной дисфункции тромбоцитов, что влияет на нормальную гемостатическую функцию. С другой стороны, развитие осложнений происходит из-за антитромботической терапии, которая может быть назначена в некорректной дозе пациентам с СН после имплантации устройства. На сегодняшний день, риски осложнений могут быть снижены с помощью геном - ассоциированной антитромботической терапии по результатам генотипирования генетических полиморфизмов генов *VKORC1*, *CYP2C9* и *UGT1A6*, обуславливающих вариабельность дозировки препаратов примерно на 50%.

**Выводы.** Определение генотипов полиморфизмов генов, кодирующие ферменты, влияющие на механизм и активацию антитромботических препаратов, необходимо провести у больных СН, что позволит подобрать рекомендуемую дозу препарата. Выявленная антитромботическая терапия, по геному пациента, позволит уменьшить и предсказать тромбозы/кровотечения до и после имплантации устройства МПК, что даст возможность пациентам выжить и прожить более долгую жизнь.

**Ключевые слова:** сердечная недостаточность, антитромботическая терапия, варфарин, аспирин, полиморфизм генов.

Түйіндеме

## **МЕХАНИКАЛЫҚ ҚАН АЙНАЛЫМЫН ҚОЛДАЙТЫН ҚҰРЫЛҒЫСЫННЫҢ ИМПЛАНТАЦИЯЛАУДАН КЕЙІНГІ ТРОМБТЫҢ ТҮЗІЛУ ЖӘНЕ ҚАН КЕТУДІҢ АСҚЫНУЛАРЫ: ДАМУ СЕБЕПТЕРІ МЕН МЕХАНИЗМДЕРІ, ГЕНОМ – НЕГІЗДЕЛГЕН ЕМ. ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ.**

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

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

**Кенес Р. Акильжанов**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3342-2424>

**Салтанат А. Андосова**<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7259-183X>

**Махаббат С. Бекбосынова**<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2834-617X>

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

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

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

<sup>3</sup> Семей медицина университеті, Павлодар филиалы, Павлодар қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>4</sup> «Ұлттық ғылыми кардиохирургия орталығы» АҚ, Астана қ., Қазақстан Республикасы.

**Кіріспе.** Бұл мақала қан ағу және ұйығу жанама әсерлері көмекші механикалық құрылғысының (КМҚ) жүрек жеткіліксіздігі (ЖЖ) бар науқастарда имплантацияланғаннан кейін дамуы және олардың генотиптеу нәтижелері бойынша емделуі туралы арналған.

**Мақсаты.** Асқынулардың себептерін және олардың генетикалық полиморфизмдерінің генотиптеу нәтижелері бойынша дұрыс антитромботикалық терапияны тағайындап асқынулардың азаю мүмкіндіктері туралы әдебиеттерді және клиникалық зерттеулерді зерттеу.

**Іздену стратегиясы.** Ғылыми басылымдар осындай жүйелерде жүргізілді: Web of Science, ResearchGate, PubMed, Google Academy және e-Library.ru. Басылымдарды әдебиетті шолуға қосу критерийлері статистикалық маңызды деректері бар орыс және ағылшын тілдеріндегі толық мәтіні бар мақалалар болды.

**Нәтижелер.** КМҚ құрылғының роторында жоғары физиологиялық емес ығысу кернеуінің болуына байланысты асқынулар дамиды. Ығысу кернеуі тромбоциттердің дисфункциясын тудырады, бұл қалыпты гемостатикалық функцияға әсер етеді. Екінші жағынан, құрылғыны имплантациялаудан кейін ЖЖ бар пациенттерге дұрыс емес антитромботикалық терапияның дозасы асқынулардың дамуын тудырады. Бүгінгі таңда асқынулардың қаупін геном - негізделген антитромботикалық терапия *VKORC1*, *CYP2C9* және *UGT1A6* гендерінің генетикалық полиморфизмдерін генотиптеу нәтижелері бойынша азайтуға болады, олар дәрілердің дозасының шамамен 50% өзгерістігін анықтайды.



**Қорытынды.** Антитромботикалық препараттардың механизміне және белсендірілуіне әсер ететін ферменттерді кодтайтын гендік полиморфизмдердің генотиптерін анықтау жүрек жеткіліксіздігі бар науқастарда жүргізілуі керек өйткені бұл препараттың ұсынылған дозасын таңдауға мүмкіндік береді. Пациенттің геномына негізделген анықталған антитромботикалық терапия КМҚ құрылғысының имплантациялау алдында және одан кейін тромбозды/қан кетуді азайтады және болжайды, бұл пациенттердің аман қалуына және ұзақ өмір сүруіне мүмкіндік береді.

**Түйін сөздер:** жүрек жеткіліксіздігі, антитромботикалық терапия, варфарин, аспирин, гендер полиморфизмі.

#### **Bibliographic citation:**

Zhalbinova M.R., Rakhimova S.E., Akilzhanov K.R., Andosova S.A., Bekbosynova M.S., Akilzhanova A.R. Thrombosis and bleeding complications after implantation of mechanical circulatory support devices: the reasons and mechanisms of development, genome-guided correction. Review // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 2, pp. 166-174. doi 10.34689/SH.2023.25.2.023

Жалбинова М.Р., Рахимова С.Е., Акильжанов К.Р., Андосова С.А., Бекбосынова М.С., Акильжанова А.Р. Осложнения тромбообразования и кровотечения после имплантации устройств механической поддержки кровообращения: причины и механизмы развития, геном – ассоциированная коррекция. Обзор литературы // *Наука и Здравоохранение*. 2023. 2(Т.25). С. 166-174. doi 10.34689/SH.2023.25.2.023

Жалбинова М.Р., Рахимова С.Е., Акильжанов К.Р., Андосова С.А., Бекбосынова М.С., Акильжанова А.Р. Механикалық қан айналымын қолдайтын құрылғысының имплантациялаудан кейінгі тромбтың түзілу және қан кетудің асқынулары: даму себептері мен механизмдері, геном – негізделген ем. Әдебиетке шолу // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2023. 2 (Т.25). Б. 166-174. doi 10.34689/SH.2023.25.2.023

#### **Introduction**

Heart failure (HF) is one the most significant problem of the healthcare in the worldwide as well as in the Republic of Kazakhstan [3]. There are about more than 30 million people have HF in the worldwide [15]. The incidence of the cardiovascular diseases is increasing in Kazakhstan too. In Kazakhstan about 2 million people have been registered with cardiovascular diseases [1].

However, about 0.5% - 5% of HF patients have progression of their disease to the end-stage [36]. The gold standard treatment of HF patients at their end-stage is heart transplantation (HT) [20]. However, not every patient at the end-stage could be treated with HT as only 5000 transplantations performed in the world which is not enough [3, 15]. Nowadays, implantation of the mechanical circulatory support (MCS) known as left ventricular assist device (LVAD) is an alternative method of the treatment instead of transplantation for the HF patients at their end-stage [3]. LVAD has a rotating pump with a constant blood flow which mechanically unloads the left ventricle of the patient's heart [3, 20]. The HF patient's survival rate with implanted LVAD performs about 80% in one year whereas survival rate with transplantation is 86% which proves an optimal outcome [20].

Despite to the improvements of the quality of life, LVAD is followed with complications in HF patients after implantation [24]. Thrombosis, pump thrombosis, bleeding, gastrointestinal bleeding, stroke or infection are an adverse event which causes discomfort and even mortality in HF patients [37]. One of the reason in the development of the complications is platelet dysfunction which is caused due to the presence of the high non-physiological shear stress at the blade region of the LVAD's rotary spin which leads to the formation of the platelet dysfunction [10, 11, 21]. On the other hand, complications development occurs due to the antithrombotic therapy which could be prescribed with incorrect dosage for HF patients after device implantation. Nowadays, complications could be reduced by genome-

guided antithrombotic therapy according to the genotyping test results for genetic polymorphisms of genes which cause variability of drug dosage approximately for 50%. The genotype polymorphisms of genes encoding enzymes which influence to the mechanism and activation of the antithrombotic drugs are necessary to be determined in HF patients as it will help to identify appropriate dosage of the drugs. The identified genome-guided antithrombotic therapy will help to reduce and predict thrombosis/bleeding complications at pre and post-MCS device implantation period which will give opportunity for patients to survive and live longer life [9, 39].

**Objective.** To analyze literature and clinical investigations about cause of the complications and their prevention by genome-guided antithrombotic therapy according to the genotyping test results for genetic polymorphisms.

**Research strategy.** Search for scientific publications was carried out in search engines such as Web of Science, ResearchGate, PubMed, Google Academy and e-library.ru. These databases allowed us to identify the latest a large number of literature sources. Criteria for inclusion of publications in the literature review are defined as publications with the full text, in Russian and English, with statistically verified conclusions. Out of 78 literary sources, 45 publications were selected as analytical material for this article. The depth of the search was 20 years.

#### **Results of the research and discussion**

Heart failure (HF) is one the most significant problem of the healthcare in the worldwide as well as in the Republic of Kazakhstan [3]. There are about more than 30 million people have HF in the worldwide [15]. The incidence of the cardiovascular diseases is increasing in Kazakhstan too. In Kazakhstan about 2 million people have been registered with cardiovascular diseases [1].

Heart transplantation (HT) is one of the standard treatment of HF patients at their end-stage [20]. However, HT is not available for every HF patients due to the not

enough numbers of heart donors [3, 15]. Nowadays, implantation of the mechanical circulatory support (MCS) known as left ventricular assist device (LVAD) is an alternative method of the treatment instead of transplantation for the HF patients at their end-stage [3, 20]. The HF patient's survival rate with implanted LVAD performs about 80% in one year whereas survival rate with transplantation is 86% which proves an optimal outcome [20]. LVAD device could be implanted as a bridge-to-transplantation (BTT) for the short term of the period and as a destination therapy (DT) for the lifetime support. Decision of the LVAD implantation as a BTT or DT depends whether patient is a candidate for the heart donor or not listed due to the medical indications such as age, complications and medical conditions [43, 45].

#### **LVAD implantation in Kazakhstan**

The first surgery on heart was performed in Republic of Kazakhstan (RK) in 1958 [28]. The development of the cardiac surgery was going on slowly with approximately two hundred surgeries on the heart in a year. Further, the significant progress started from 1991. There were opened 26 cardiac surgery centers and departments in Kazakhstan which allowed to perform heart surgeries more widely [6].

However, there was no surgical treatments of end-stage HF patients with LVAD implantation apart from medical therapy in RK before 2011. For the first time, "National research cardiac surgery center" (NRCSC) (Astana, Kazakhstan) with support of international colleagues initiated a program for the surgical treatments of HF patients at their end-stage with implantation MCS in November 2011 [6]. There were implanted 232 MCS devices at the NRCSC from the beginning of the program to April 2017 [5]. NRCSC performs implantation of four type of MCS devices such as HeartMate II, CentriMag VAD, HeartMate 3 (St Jude Medical, Huntingdon, Cambridgeshire, UK) and HearWare HVAD (HeartWare International, Framingham MA, USA) [3, 6].

Furthermore, NRCSC initiated the program of heart transplantation for HF patients with end-stage in 2012. First whole heart transplantation from deceased donor was performed in August 8, 2012. Totally heart transplantations were performed for 51 HF patients between 2012 and 2017 [5]. Moreover, NRCSC became participant of the clinical trial in implantation HearMate 3 devices, in 2014. Therefore, Kazakhstan became the first country in the world to receive approval on the commercial use of HeartMate 3 according to the successful results of clinical trial [6]. Moreover, the newest total artificial heart (TAH) CARMAT was implanted in NRCSC on October 19, 2017. CARMAT is the newest TAH which gives a long-term support for HF patients at their end-stage [16, 25].

#### **LVAD complications**

Despite to the improvements of the quality of life, LVAD is beleaguered with complications in 70% of the HF patients after implantation [24]. Thrombosis, pump thrombosis, bleeding, gastrointestinal bleeding, stroke or infection are an adverse event which causes discomfort and even mortality in HF patients [37]. Thrombosis events causes embolic events, stroke, arterial thromboembolism and dysfunction of the LVAD devices. HF patients with pump thrombosis are required to do pump exchange or heart transplantation as with device malfunction their mortality

rate is 50% which is dangerous for them. Device exchange in HF patients should be considered by the level of biochemical parameter of lactate dehydrogenase more than >1000 U/L [10, 11]. Bleeding complications are also adverse events with 10% of the mortality rate. It also causes rehospitalization of HF patient especially with thoracic bleeding after 30 days of LVAD implantation. Gastrointestinal bleeding is one of the adverse complications in 30% of HF patients with DT of LVAD implantation [24, 37]. Bleeding complications lead to reoperations in 69% of patients after LVAD implantation [10].

#### **Platelet activation and dysfunction**

Despite to the improvements of the LVAD device, thrombosis complications still happen due to the rough surface of the device where platelet adhesion occurs. Platelet adhesion starts as fibrinogen and von Willebrand factor (vWF) proteins absorb on the surface of the device. Therefore, stimulation of the platelet activation, layering of the fibrins, aggregation of the platelets, leukocytes and erythrocytes on the surface of the device occur [21].

One of the reason in the development of the thrombosis and bleeding complications is platelet dysfunction [21]. Presence of the high non-physiological shear stress at the blade region of the LVAD's rotary spin at 7000 – 12000 rotations per minute which leads to the formation of the platelet dysfunction [10, 11]. The shear stress causes damage and shedding of the receptors from the platelet membrane. Platelet activation, aggregation and adhesion are processed by the activation of the glycoprotein receptors such as GPIIb $\alpha$ , GPVI, and GPIIb/IIIa which bind to vWF, collagen, and fibrinogen coagulation proteins to support hemostasis system [43, 17]. The process of the platelet adhesion between platelet receptors are disturbed due to the shedding of the platelet receptors from the surface. Presence of the high shear stress and contact of the blood cells to the rough surface leads to the development of the non-surgical bleeding events in HF patients with implanted LVAD devices. For instance, shedding of the glycoprotein receptors GPIIb $\alpha$  leads to the development of the non-surgical bleeding events due to the shear stress. Investigations recommend that determination level of the glycoprotein receptors GPIIb $\alpha$  in plasma might be good biomarker for the prediction of the bleeding events after LVAD implantation [3, 13, 17, 21].

#### **Acquired Von Willebrand syndrome**

Additionally, one of the reasons of the bleeding events is disruption of the Von Willebrand Factor (vWF) protein which is known as acquired von Willebrand syndrome (AVWS) in HF patients after LVAD implantation. vWF is multimeric glycoprotein with four types of domains which bind to coagulation factor VIII, glycoprotein receptors GPIIb $\alpha$  and GPIIb/IIIa. vWF binding performs adhesion and aggregation on the subendothelial matrix on the vascular damage site to achieve hemostasis or to form a platelet plug. Activity level of the vWF is decreased after LVAD implantation due to the high non physiological shear stress which causes development of the bleeding complications [24].

LVAD's shear stress unwinds the high molecular weight of the vWF multimers which are cleaved into short chains by protease A Disintegrin And Metalloprotease with

Thrombospondin type 1 repeats, number 13 (ADAMTS-13) [24]. Consequently, degraded vWF multimers becomes unable to support hemostasis activity with reduced potential for binding to collagen and platelets properly which causes HF patients with implanted LVAD devices to have higher prone to bleeding events [3, 15, 24]. The risks of the development of the bleeding events due to the acquired VWS could be treated by targeted pharmacotherapeutic treatment. For instance, Deconinck et al. (2022) [15] performed that inhibition the function of the ADAMTS-13 could prevent the loss of high molecular weight of the VWF multimers in *in vitro* LVAD device systems which might reduce the risks of the bleeding events. However, ADAMTS-13 inhibition was not performed in clinical trials [15].

#### **Anticoagulant treatment of warfarin for HF patients**

HF patients are usually prescribed with anticoagulant and antiplatelet therapy after LVAD implantation to prevent development of the thromboembolic events and pump thrombosis for the long term treatment. However, antithrombotic treatments might cause thrombosis and bleeding complications due to the incorrect dosage of the drug [36, 39].

Warfarin is frequently used an oral anticoagulant which acts through interference with vitamin K in the liver. The most of the HF patients are often prescribed with warfarin after LVAD implantation [9]. The dosing of the warfarin drug is processed individually by weakly measurement of the International Normalized Ratio of the patient (INR 2-3). To achieve stable INR 2-3 level warfarin dosage might vary from 1 - 20 mg per day. The average initial dosage might range from 3 – 5 mg, depending on population averages. The process of the identification individual appropriate warfarin dosage can take long time from weeks to months which increases risks to the development of the complications with over- and under-coagulation of the drug [19] Nowadays, post-LVAD complications can be reduced with identified individual warfarin dosage according to the genotyping test results for specific genes which are involved in the biotransformation of vitamin K, warfarin and vitamin K dependent coagulation factors [43, 41].

Genetic polymorphisms of *VKORC1* (vitamin K epoxide reductase complex 1) and *CYP2C9* (cytochrome P450 2C9) genes are the most important genetic factors which influence to the warfarin dosage variability approximately for 50% [39]. However, warfarin dosage might vary between different populations due to the allele frequency variations. For instance, genome - wide association studies (GWAS) and candidate gene studies showed that *VKORC1* and *CYP2C9* genotypes cause warfarin variability for up to 30% in European or Asian populations in non-LVAD patients [14, 27]. Scott et al [33] showed that mutant allele frequency of polymorphism rs9923231 (-1639G>A) in *VKORC1* gene is significantly higher in Asian population than wild type allele (0.667 vs. 0.333). On the other hand, allele frequencies of polymorphism of rs9923231 in *VKORC1* gene showed opposite results in African-American populations from Asian population with higher frequency of wild type allele (0.892 vs. 0.108,  $p < 0.0001$ ) [33]. Kazakhstani population also performed higher frequency of mutant allele polymorphism of rs8050894 in *VKORC1* than wild type allele frequency like in Asian population (0.63 vs. 0.37) [18]. There were no

many investigations of GWAS study of genotype polymorphisms in *VKORC1* and *CYP2C9* genes especially in HF patients with implanted LVAD [9, 39].

However, Topkara et al., [39] identified in HF patients with implanted LVAD that frequency of mutant allele of *CYP2C9* and *VKORC1* genes were significantly different between European-American (38.0% and 50%) and African-American (9.7% and 3.2%) populations ( $p < 0.05$ ). On the other hand, Zhang et al., [44] found allele frequency of polymorphisms in *VKORC1* and *CYP2C9* genes in Chinese patients with prescribed warfarin therapy after heart valve replacement. They found in their investigation higher distribution of AA mutant genotype (90.7%) and lower level of wild type GG genotype (1.2%) of *VKORC1* gene in Chinese population. Investigations show that warfarin is widely used anticoagulant drug in various cardiovascular diseases to prevent thromboembolism risks [34, 44]. Therefore, we could tell that genotype polymorphisms of *VKORC1* and *CYP2C9* genes could predict optimal warfarin dosage which will help to prevent over- and under-coagulation in HF patients with implanted LVAD [43].

*VKORC1* is gene which is located on chromosome 16 and encodes enzyme vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 which catalyzes vitamin K epoxide into active form of vitamin K, hydroquinone. Vitamin K hydroquinone is an important cofactor which activates coagulation factors such as FII, FVII, FIX and FX. Consequently, function of the warfarin is to inhibit enzyme coded by *VKORC1* gene for deactivation coagulation factors such as FII, FVII, FIX and FX [14, 19, 39]. Difference of warfarin metabolism and action depend on genotype polymorphisms of *VKORC1* gene. Thus, warfarin dose differs between genotype polymorphisms of *VKORC1* gene. For instance, patients with the wild type genotype polymorphism of *VKORC1* gene is recommended with higher warfarin dosage. On the contrary, lower warfarin dosage is recommended for patients with mutant genotype polymorphisms [19, 39, 43]. Topkara et al., investigated warfarin dose between three genotype polymorphisms of rs9923231 in *VKORC1* gene and found that patients with mutant genotype was prescribed with lower warfarin dose than with wild type genotype ( $3.7 \pm 1.4$  vs.  $4.7 \pm 1.7$ ,  $p = 0.012$ ) [39]. Investigation of Awad et al., also identified prescribed higher dosage of warfarin for patients in the presence of wild type genotype polymorphisms of *VKORC1* gene [9].

*CYP2C9* is gene located on chromosome 10 which encodes enzyme of cytochrome P450. The R- and S - stereoisomers of warfarin are metabolized by cytochrome P450 [9]. Specific single nucleotide polymorphisms (SNP) of *CYP2C9* gene is associated with enzyme activity. Polymorphisms of rs1799853 in *CYP2C9\*2* and rs1057910 in *CYP2C9\*3* genes are associated with lower enzyme activity in European population [19]. Allele frequency of the *CYP2C9* and *VKORC1* genes are identified to be significantly different in between different racial groups such as Asian, European-American, Caucasian and African-American [33, 39, 43]. Nowadays, it is well known that *VKORC1* and *CYP2C9* are involved in the drug metabolism and action. In 2007, Food and Drug administration (FDA) mentioned on the warfarin label that genotypes of *VKORC1* and *CYP2C9* could be helpful in identification the initial

warfarin dose. And also, warfarin dose could be also identified by online algorithm which is available on <http://www.warfarindosing.org> [19].

**Antiplatelet treatment of aspirin for HF patients**

Acetylsalicylic acid (aspirin) is one of the most widely used treatment. In the USA, approximately 35.8 million people take aspirin for the initial prevention of the cardiovascular disease [29]. HF patients also prescribed with aspirin for prevention thrombosis complications after LVAD implantation. The dosage of the aspirin varies starting from 75 mg depending on the aim of the treatment and device type in HF patient. Aspirin therapy also causes complications like a warfarin treatment too [23, 30].

Platelet activation, coagulation and aggregation occur by thromboxane A2 which is activated by isoforms of cyclooxygenase-1 (COX-1)/cyclooxygenase-2 (COX-2) and arachidonic acid. Thromboxane A2 activity could lead to stroke events in patients with cardiovascular diseases [7, 38].

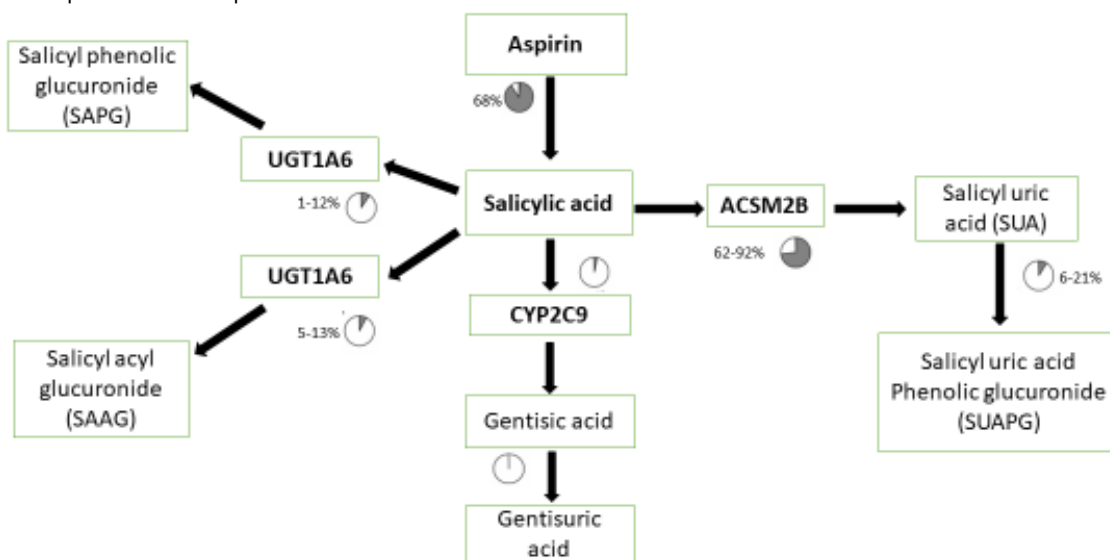
Normally, after absorption aspirin is deacetylated to salicylic acid. Therefore, salicylic acid inhibits platelet activation by acetylation of isoforms of COX-1 and COX-2 which therefore leads to deactivation of thromboxane A2 [7, 38].

The half-life of aspirin is about 20 minutes. During its half-life aspirin inactivates platelets which circulate at the

present moment. In the beginning aspirin inhibits COX-1 and at the same time cytosolic mRNA produces new active COX-1 molecules which are active and resistant to acetylation. The new active COX-1 molecules are more resistant to aspirin than other mature platelets. Consequently, increased level of the new COX-1 molecules leads to activation and aggregations of the platelets which leads to the complications development in cardiovascular disease [26, 31].

Inactivation of the COX-1 and COX-2 isoforms occur on specific amount of aspirin dosage. Investigations show that lower dosage (75 – 150 mg) of the aspirin inhibits COX-1 isoforms whereas higher dosage of the aspirin (> 300 mg) inhibits both COX-1 and COX-2 isoforms [26, 42].

Metabolism of the aspirin carries on by genes which encodes three major enzymes such as cytochrome P450 (CYP2C9), uridine diphosphate (UDP)-glucuronosyl transferase (UGT) and acyl-coenzyme A synthetase (ACSM2B) (Figure 1). The figure illustrates the main metabolic pathways of aspirin. There are shown the major enzymes and the average percentage of the drug (shaded areas in circles) that is involved in each metabolic pathway [8, 12].



**Figure 1. The scheme of aspirin metabolic pathways is modified from Chen Y., et al (2007) and Agundez J.A.G., et al (2009) [8, 12].**

Aspirin metabolism occurs in two phases by listed enzymes: 1) phase I carries on by CYP2C9; 2) phase II carries on by UDP glucuronosyl transferase (UGT). These enzymes have important role in the biodistribution of the aspirin with different excretion speed of aspirin metabolites. There was no investigation on prescription of the aspirin dosage according to the genotype polymorphisms of CYP2C9, UGT and ACSM2B enzymes in patients with cardiovascular diseases [2, 12, 22].

On the other hand, one of the glucuronosyl transferase enzymes UGT1A6 involved in the metabolism of aspirin, which is encoded by the UGT1A6 gene. Polymorphism rs2070959 in UGT1A6 gene was found to be associated with different level of the metabolism of the enzyme glucuronosyltransferase which is involved in the excretion of salicylic acid [8, 12]. The main function of the enzyme glucuronosyltransferase UGT1A6 is to metabolize salicylic

acid after deacetylation to salicyl acyl glucuronide (SAAG) and salicyl phenolic glucuronide (SAPG) (Figure 1). Chen et al. (2007) [12] identified that higher amount of aspirin metabolites of SAAG and SAPG were excreted due to the presence of the GG genotype of UGT1A6 gene rather than with AA genotype in healthy participants. Polymorphism of rs2070959 in UGT1A6 gene showed association with cancer such as colon and colorectal [32, 35]. On the other hand, van Oijen et al. [40] did not find association of polymorphism rs2070959 in UGT1A6 gene in cardiovascular patients with gastrointestinal complications under aspirin therapy.

In our previous investigation (2022) [43], we also identified that aspirin metabolites excretes faster in HF patients with GG genotype of polymorphism rs2070959 in UGT1A6 gene which concludes about faster metabolism. On the other hand, lower amount of aspirin metabolites

excretes slower with the presence of the AA genotype of polymorphism rs2070959 in *UGT1A6* gene in HF patients with implanted LVAD devices. Our research identified that HF patients with GG genotype of polymorphism rs2070959 should be prescribed with higher dosage of aspirin, whereas with AA genotype HF patients should be prescribed with lower amount of aspirin. According to this research results we received patent of Republic of Kazakhstan for invention on method of selection and correction of aspirin dose in patients with heart failure with implanted mechanical device of left ventricle [4, 43]. Thus, patients with cardiovascular diseases who are planned to be prescribed with antiplatelet drug of the aspirin should be treated with appropriate dosage to reduce and prevent complications because of overdosing by determination genotypes of *UGT1A6* gene [43].

Our investigation concludes, that genotype polymorphisms of genes encoding enzymes which influence to the antithrombotic treatments' dosage variability are necessary to be determined in HF patients with implanted LVAD. The implementation prescription of the antithrombotic drugs according to the genetic analysis will help to prevent and predict thrombosis/bleeding complications at pre and post-LVAD implantation period which will give opportunity for patients to survive and live longer life.

#### Conclusion

Chronic heart failure (HF) is one the most important problem of the healthcare system in the Republic of Kazakhstan which needs to be treated with heart transplantation. Implantation of the left ventricular assist device (LVAD) is one the alternative method for the treatment HF patients due to the lack of the heart donors. LVAD device improves HF patient's life and also it causes complications such as thrombosis and bleeding after implantation. These complications occur due to the device's non-physiological shear stress and incorrect dosage of the antithrombotic treatment which is prescribed after implantation.

After LVAD implantation the main aim of the cardiologist is reducing and prevention of these complications by administration appropriate dosage of the antithrombotic drugs or exchange of the LVAD device during pump thrombosis. Consequently, literature review and our investigation showed that genetic information of HF patients should be taken into consideration during treatment. The prescription of the antithrombotic drugs according the genotype polymorphisms could prevent and predict complications at the pre-/post-LVAD implantation periods which will reduce morbidity and mortality rate.

**Funding.** This article was supported by the Science Committee of the Ministry of Education and Science of the Republic of Kazakhstan (Grant No. AP14869903) and (Grant No. BR10965164).

**Author Contributions:** All authors contributed equally to the preparation and writing of the article. All authors have read and approved the final version to be published.

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

**Publication information.** The authors declare that none of the blocks of this article were published in the open press and are not under consideration by other publishers.

#### Literature:

1. Бодаубай Р.И., Тайжанова Д.Ж. Генетические предикторы развития рестеноза коронарных артерий // West Kazakhstan Medical Journal. 2019. 61(3). С. 163-171.
2. Гринштейн Ю.И., Косинова А.А., Гринштейн И.Ю. Гены-кандидаты резистентности к ацетилсалициловой кислоте и их связь с риском развития сердечно-сосудистых катастроф // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2013. Т.12. № 1. С. 67-72.
3. Жалбинова М.Р., Рахимова С.Е., Бекбосынова М.С., Андосова С.А., Акильжанова А.Р. Причины и механизмы развития гематологических осложнений у пациентов с имплантированным механическим устройством левого желудочка // Наука и здравоохранение. 2020. 22 (1). С. 5-16.
4. Жалбинова М.Р., Рахимова С.Е., Кожамкулов У.А., Бекбосынова М.С., Акильжанова А.Р. Патент № 35979. Способ подбора и коррекции дозы аспирина у больных сердечной недостаточностью с имплантированным механическим устройством левого желудочка. № 2021/07.21.1; заявл. 26.11.2021; опубл. 09.12.2022, Бюл. № 49.
5. Пя Ю.В., Бекбосынов С.Т., Бекбосынова М.С., Куатбаев Е.М., Лесбеков Т.Д., Калиев Р.Б., Джетыбаева С.К., Медресова А.Т., Нурмыхаметова Ж.А., Мурзагалиев М.У., и др. Программа трансплантации сердца в эпоху механической поддержки кровообращения: опыт Республики Казахстан // Журнал имени академика Б.В. Петровского Клиническая и экспериментальная хирургия. 2017. Том. 5. №3. С. 49-53.
6. Пя Ю.В., Бекбосынов С.Т., Бекбосынова М.С., Медресова А.Т., Андосова С.А., Джетыбаева С.К., Мурзагалиев М.У., Новикова С.П. Использование современных устройств механической поддержки кровообращения как альтернативы трансплантации сердца у пациентов с терминальной сердечной недостаточностью // Журнал имени академика Б.В. Петровского Клиническая и экспериментальная хирургия. 2017. Том. 5. №1. С. 7-14.
7. Abuqayyas S., Raju S., Bartholomew J. R., Abu Hweij R., Mehta A.C. Management of antithrombotic agents in patients undergoing flexible bronchoscopy // Eur Respir Rev. 2017. 26(145). <https://doi.org/10.1183/16000617.0001-2017>
8. Agúndez J.A.G., Martínez C., Pérez-Sala D., Carballo M., Torres M.J., García-Martín E. Pharmacogenomics in Aspirin Intolerance // Current Drug Metabolism. 2009. Vol.10. P. 998–1008.
9. Awad M., Czer L.S.C., Soliman C., Mirocha J., Ruzza A., Pinzas J., Rihbany K., Chang D., Moriguchi J., Ramzy D., Esmailian F., Kobashigawa J., Arabia F. Prevalence of Warfarin Genotype Polymorphisms in Patients with Mechanical Circulatory Support // ASAIO J. 2015. 61(4). P. 391-6. DOI: 10.1097/MAT.0000000000000231
10. Baumann Kreuziger L.M., Kim B., Wieselthaler G.M. Antithrombotic therapy for left ventricular assist devices in adults: a systematic review // J Thromb Haemost. 2015. 13(6). P. 946-955. DOI: 10.1111/jth.12948
11. Baumann Kreuziger L.M. Management of anticoagulation and antiplatelet therapy in patients with left ventricular assist devices // J Thromb Thrombolysis. 2015. 39(3). P. 337-344. DOI 10.1007/s11239-014-1162-6

12. Chen Y., Kuehl G.E., Bigler J., Rimorin C.F., Schwarz Y., Shen D.D., Lampe J.W. UGT1A6 polymorphism and salicylic acid glucuronidation following aspirin // *Pharmacogenetics and Genomics*. 2007. 17(8). P. 571–579.
13. Chen Z., Koenig S.C., Slaughter M.S., Griffith B.P., Wu Z.J. Quantitative Characterization of Shear-Induced Platelet Receptor Shedding: Glycoprotein Ibalpha, Glycoprotein VI, and Glycoprotein IIb/IIIa // *ASAIO J*. 2018. 64(6). P. 773-778. DOI: 10.1097/MAT.0000000000000722
14. Dean L. Warfarin Therapy and VKORC1 and CYP Genotype // *Medical Genetics Summaries*. 2018. P. 1-18.
15. Deconinck S.J., Nix C., Barth S., Bennek-Schopping E., Rauch A., Schelpe A. S., Roose E., Feys H. B., Pareyn I., Vandenbulcke A., Muia J., Vandenbrielle C., Susen S., Meyns B., Tersteeg C., Jacobs S., De Meyer S.F., Vanhoorelbeke K. ADAMTS13 inhibition to treat acquired von Willebrand syndrome during mechanical circulatory support device implantation // *J Thromb Haemost*. 2022. 20 (12). P. 2797-2809. DOI: 10.1111/jth.15889
16. Hetzer R., Javier M. F. dM., Dandel M., Loebe M., Javier Delmo E.M. Mechanical circulatory support systems: evolution, the systems and outlook // *Cardiovasc Diagn Ther*. 2021. 11 (1). P. 309-322. doi: 10.21037/cdt-20-283
17. Hu J., Mondal N.K., Sorensen E. N., Cai L., Fang H.B., Griffith B.P., Wu Z.J. Platelet glycoprotein Ibalpha ectodomain shedding and non-surgical bleeding in heart failure patients supported by continuous-flow left ventricular assist devices // *J Heart Lung Transplant*. 2014. 33(1). P. 71-9. doi.org/10.1016/j.healun.2013.08.013
18. Iskakova A.N., Romanova A. A., Aitkulova A. M., Sikhayeva N. S., Zhodybayeva E.V., Ramanculov E.M. Polymorphisms in genes involved in the absorption, distribution, metabolism, and excretion of drugs in the Kazakhs of Kazakhstan // *BMC Genet*. 2016. 17(23). DOI 10.1186/s12863-016-0329-x
19. Johnson J.A., Gong L., Whirl-Carrillo M., Gage B.F., Scott S.A., Stein C.M., Anderson J.L., Kimmel S.E., Lee M.T., Pirmohamed M., Wadelius M., Klein T.E., Altman R.B. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for CYP2C9 and VKORC1 genotypes and warfarin dosing // *Clin Pharmacol Ther*. 2011. 90(4). P. 625-629. doi:10.1038/clpt.2011.185
20. Kadakia S., Moore R., Ambur V., Toyoda Y. Current status of the implantable LVAD. // *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2016. 64(9). P. 501-508.
21. Koliopoulou A., McKellar S.H., Rondina M., Selzman C.H. Bleeding and thrombosis in chronic ventricular assist device therapy: focus on platelets // *Curr Opin Cardiol*. 2016. 31(3). P. 299-307. doi:10.1097/HCO.0000000000000284
22. Maruo Y., Iwai M., Mori A., Sato H., Takeuchi Y. Polymorphism of UDP - Glucuronosyltransferase and Drug Metabolism // *Current Drug Metabolism*. 2005. Vol. 6. P. 91-99.
23. Mehra M.R., Crandall D.L., Gustafsson F., Jorde U.P., Katz J.N., Netuka I., Uriel N., Connors J.M., Sood P., Heatley G., Pagani F.D. Aspirin and left ventricular assist devices: rationale and design for the international randomized, placebo-controlled, non-inferiority ARIES HM3 trial // *Eur J Heart Fail*. 2021. 23(7). P. 1226-1237. doi:10.1002/ehf.2275
24. Muslem R., Caliskan K., Leebeek F.W.G. Acquired coagulopathy in patients with left ventricular assist devices // *J Thromb Haemost*. 2018. 16(3). P. 429-440. DOI: 10.1111/jth.13933
25. Netuka I., Pya Y., Bekbossynova M., Ivak P., Konarik M., Gustafsson F., Smadja D. M., Jansen P., Latremouille C. Initial bridge to transplant experience with a bioprosthetic autoregulated artificial heart // *J Heart Lung Transplant*. 2020. 39 (12). P. 1491-1493. https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.07.004
26. Ornelas A., Zacharias-Millward N., Menter D.G., Davis J.S., Lichtenberger L., Hawke D., Hawk E., Vilar E., Bhattacharya P., Millward S. Beyond COX-1: the effects of aspirin on platelet biology and potential mechanisms of chemoprevention // *Cancer Metastasis Rev*. 2017. 36(2). P. 289-303. DOI 10.1007/s10555-017-9675-z
27. Perera M.A., Cavallari L.H., Limdi N.A., Gamazon E.R., Konkashbaev A., Daneshjou R., Pluzhnikov A., Crawford D.C., Wang J., Liu N. et al. Genetic variants associated with warfarin dose in African-American individuals: a genome-wide association study // *The Lancet*. 2013. 382(9894). P. 790-796. http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60681-9
28. Pya Y., Bekbossynova M., Jetybayeva S., Bekbossynov S., Andossova S., Salov R., Medressova A., Novikova S., Murzagaliyev M. Initial 3-year outcomes with left ventricular assist devices in a country with a nascent heart transplantation program // *ESC Heart Fail*. 2016. 3(1). P. 26-34. DOI: 10.1002/ehf2.12066
29. Raber I., McCarthy C.P., Vaduganathan M., Bhatt D.L., Wood D.A., Cleland J.G.F., Blumenthal R.S., McEvoy J.W. The rise and fall of aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease // *The Lancet*. 2019. 393(10186). P. 2155-2167. 10.1016/s0140-6736(19)30541-0
30. Saeed O., Colombo P.C., Mehra M.R., Uriel N., Goldstein D.J., Cleveland J., Connors J.M., Najjar S.S., Mokadam N.A., Bansal A., Crandall D., Sood P., Jorde U.P. Effect of aspirin dose on hemocompatibility-related outcomes with a magnetically levitated left ventricular assist device: An analysis from the MOMENTUM 3 study // *J Heart Lung Transplant*. 2020. 39(6). P. 518-525. https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.03.001
31. Santos-Gallego C.G., Badimon J. Overview of Aspirin and Platelet Biology // *Am J Cardiol*. 2021. Vol. 144. P. S2-S9. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.12.018
32. Scherer D., Koepf L.M., Poole E.M., Balavarca Y., Xiao L., Baron J.A., Hsu L., Coghill A.E., Campbell P.T., Kleinstein S.E., Figueiredo J.C. et al. Genetic variation in UGT genes modify the associations of NSAIDs with risk of colorectal cancer: Colon cancer family registry // *Genes Chromosomes Cancer*. 2014. 53(7). P. 568–578. doi:10.1002/gcc.22167
33. Scott S.A., Khasawneh R., et al. Combined CYP2C9, VKORC1 and CYP4F2 frequencies among racial and ethnic groups // *Pharmacogenomics*. 2010. 11(6). P. 781-91. doi:10.2217/pgs.10.49
34. Shah R.R. Genotype-guided warfarin therapy: Still of only questionable value two decades on // *J Clin Pharm Ther*. 2020. 45(3). P. 547-560. DOI: 10.1111/jcpt.13127
35. Sheth H., Northwood E., Ulrich C.M., Scherer D., Elliott F., Barrett J.H., Forman D., Wolf C.R., Smith G., Jackson M.S. et al. Interaction between polymorphisms in aspirin metabolic pathways, regular aspirin use and colorectal cancer risk: A case-control study in unselected

white European populations // PLoS ONE. 2018. 13 (2). P. e0192223. DOI: 10.1371/journal.pone.0192223

36. Singhvi A., Trachtenberg B. Left Ventricular Assist Devices 101: Shared Care for General Cardiologists and Primary Care // J Clin Med. 2019. 8 (10). doi:10.3390/jcm8101720

37. Susen S., Rauch A., Van Belle E., Vincentelli A., Lenting P. J. Circulatory support devices: fundamental aspects and clinical management of bleeding and thrombosis // J Thromb Haemost. - 2015. 13 (10). P. 1757-67. DOI: 10.1111/jth.13120

38. Szczuko M., Koziol I., Kotlega D., Brodowski J., Drozdz A. The Role of Thromboxane in the Course and Treatment of Ischemic Stroke: Review // Int J Mol Sci. 2021. 22(21). <https://doi.org/10.3390/ijms222111644>

39. Topkara V.K., Knotts R.J., Jennings D.L., Garan A.R., Levin A.P., Breskin A., Castagna F., Cagliostro B., Yuzefpolskaya M. et al. Effect of CYP2C9 and VKORC1 Gene Variants on Warfarin Response in Patients with Continuous-Flow Left Ventricular Assist Devices // ASAIO J. 2016. 62(5). P. 558-64. DOI: 10.1097/MAT.0000000000000390

40. van Oijen M.G., Huybers S., Peters W.H., Drenth J.P., Laheij R.J., Verheugt F.W., Jansen J.B. Polymorphisms in genes encoding acetylsalicylic acid metabolizing enzymes are unrelated to upper gastrointestinal health in cardiovascular patients on acetylsalicylic acid // Br J Clin Pharmacol. 2005. 60(6). P. 623-628. DOI:10.1111/j.1365-2125.2005.02495.x

41. Wadelius M., Chen L. Y., Eriksson N., Bumpstead S., Ghorji J., Wadelius C., Bentley D., McGinnis R., Deloukas P. Association of warfarin dose with genes involved in its action and metabolism // Hum Genet. 2007. 121(1). P. 23-34. DOI 10.1007/s00439-006-0260-8

42. Wurtz M., Kristensen S.D., Hvas A.M., Grove E.L. Pharmacogenetics of the Antiplatelet Effect of Aspirin // Current Pharmaceutical Design. 2012. 18(33). P. 5294-5308.

43. Zhalbinova M.R., Rakhimova S.E., Kozhamkulov U.A., Akilzhanova G.A., Kaussova G.K., Akilzhanov K.R., Pya Y. V., Lee J.H., Bekbosynova M.S., Akilzhanova A.R. Association of Genetic Polymorphisms with Complications of Implanted LVAD Devices in Patients with Congestive Heart Failure: A Kazakhstani Study // J Pers Med. 2022. 12 (5). <https://doi.org/10.3390/jpm12050744>

44. Zhang F., Zhang C., Gu C., Yu Y., Li J. A clinical study of genetic testing to guide the dosing of warfarin after heart valve replacement // BMC Cardiovasc Disord. 2022. 22(183). P. 1-6. <https://doi.org/10.1186/s12872-022-02620-x>

45. Zimpfer D., Netuka I., Schmitto J.D., Pya Y., Garbade J., Morshuis M., Beyersdorf F., Marasco S., Rao V., Damme L., Sood P., Krabatsch T. Multicentre clinical trial experience with the HeartMate 3 left ventricular assist device: 30-day outcomes // Eur J Cardiothorac Surg. 2016. 50(3). P. 548-54. doi:10.1093/ejcts/ezw169

#### References: [1-6]

1. Bodaubaj R.I. Tajzhanova D.Zh. Geneticheskie prediktory razvitiya restenoza koronarnykh arterii [Genetic predictors of the development of restenosis of the coronary arteries]. *West Kazakhstan Medical Journal*. 2019. 61(3). pp.163-171. [in Russian]

2. Grinshtejn Ju.I., Kosinova A.A., Grinshtejn I.Ju. Geny-kandidaty rezistentnosti k atsetilsalicylovoi kislothe i ikh svyaz' s riskom razvitiya serdechno-sosudistykh katastrof [Candidate genes for resistance to acetylsalicylic acid and their relationship with the risk of developing cardiovascular accidents]. *Kardiovaskuljarnaya terapiya i profilaktika* [Cardiovascular Therapy and Prevention]. 2013. T. 12. № 1. pp. 67-72. [in Russian]

3. Zhalbinova M.R., Rahimova S.E., Bekbosynova M.S., Andosova S.A., Akilzhanova A.R. Prichiny i mekhanizmy razvitiya gematologicheskikh oslozhnenii u patsientov s implantirovannym mekhanicheskim ustroystvom levogo zheludochka [Causes and mechanisms of the development of hematological complications in patients with an implanted mechanical device of the left ventricle]. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Health]. 2020. 22(1). pp. 5-16. [in Russian]

4. Zhalbinova M.R., Rahimova S.E., Kozhamkulov U.A., Bekbosynova M.S., Akilzhanova A. Patent № 35979. *Sposob podbora i korrektsii dozy aspirina u bol'nykh serdechnoi nedostatochnost'yu s implantirovannym mekhanicheskim ustroystvom levogo zheludochka* [Method of selection and correction of aspirin dose in patients with heart failure with implanted mechanical device of left ventricle] No. 2021/0721.1; dec. 11/26/2021; publ. 09.12.2022, Bull. No. 49. [in Russian]

5. Pja, Ju.V., Bekbosynov, S.T., Bekbosynova, M.S., Kuatbaev, E.M., Lesbekov, T.D., Kaliev, R.B., Dzhetibaeva, S.K., Medresova, A.T., Nurmyhametova, Zh.A., Murzagaliev, M.U., et al. Programma transplantatsii serdtsa v epokhu mekhanicheskoi podderzhki krovoobrashheniya: opyt Respubliki Kazakhstan [The program of heart transplantation in the era of mechanical circulatory support: the experience of the Republic of Kazakhstan]. *Zhurnal im. akademika B.V.Petrovskogo Klinicheskaya i eksperimental'naya khirurgiya* [Journal named after Academician B.V. Petrovsky Clinical and experimental surgery.]. 2017. Tom 5, №3. pp. 49-53. [in Russian]

6. Pja Ju.V., Bekbosynov S.T., Bekbosynova M.S., Medresova A.T., Andosova S.A., et al. Ispolzovanie sovremennykh ustroystv mekhanicheskoi podderzhki krovoobrashheniya kak al'ternativy transplantatsii serdtsa u patsientov s terminal'noi serdechnoi nedostatochnost'yu [The use of modern mechanical circulatory support devices as an alternative to heart transplantation in patients with terminal heart failure]. *Zhurnal im. Akad. B.V. Petrovskogo Klinicheskaya i eksperimental'naya khirurgiya* [Journal named after Academician B.V. Petrovsky Clinical and experimental surgery]. 2017. Tom. 5. №1. Pp. 7-14. [in Russian]

#### Контактная информация:

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

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

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

**Телефон:** +77014758466

Received: 30 January 2023 / Accepted: 26 April 2023 / Published online: 30 April 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.2.024

UDC 16.141 - 007.1 - 089.48

## TOTAL ANOMALOUS VENOUS CONNECTION

**Lyazzat A. Bastarbekova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8246-4754>

**Raushan I. Rakhimzhanova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3490-6324>

**Tairkhan B. Dautov**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5267-0108>

**Almas Zh. Bimakhan**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3100-3389>

**Bauyrzhan B. Kaliyev**<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4825-749>

**Zhanar A. Moldakhanova**<sup>5</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5980-9563>

<sup>1</sup> National research Cardiac Surgery center Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan, Department of the Radiology, Astana, the Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup> NJSC «Astana Medical University», Department of Radiology №1, Astana, the Republic of Kazakhstan.

### Abstract

**Introduction.** Total anomalous pulmonary venous connection (TAPVC) is a rare congenital cardiac defect that occurs in less than 1% of people with congenital heart disease. It is a life-threatening defect, and without surgical treatment, few individuals survive past the first year of life. There are no known fetal environmental variables associated with TAPVC. One case series reported a 3:1 male preponderance for TAPVC to the portal vein, but not for other TAPVC locations.

**Aim.** In this scientific review, a comparative analysis of literature data on the epidemiology, etiology, pathogenesis of the disease, the main methods of treatment for various types of total anomalous pulmonary vein drainage was carried out.

**Search strategy:** Literature search was carried out in the electronic databases PubMed, MEDLINE, Web of Science, Google Scholar and e-library, using keywords (congenital heart disease, total anomalous venous connection, anatomy, morphology, embryology). Relevant data reflecting the features of this defect were taken for description in the review. Of all the selected articles for further analysis, 26 sources were included that met the inclusion criteria and excluded duplication or repetition of information.

**Results.** Several crucial variables have a significant impact on the etiology and clinical presentation of TAPVC. The most crucial component is the presence or absence of blockage at any level of the vein system. In blocked forms, elevated pulmonary venous pressure causes a rise in hydrostatic pressure in the capillaries, resulting in pulmonary edema. A surgical treatment is accepted as urgent if a patient also has an obstruction. Imminent fatality after surgical reconstruction is from 2% to 20%. A success between 80% and 98% can be reached after surgical treatment due to the analysis of the case series and the presence of venous obstruction.

**Conclusion.** Knowledge of the causes of development and pathogenesis, clinic and surgical methods of treating TAPVC will allow us to detect this pathology at an early stage, to understand and improve the tactics of managing the patient, and to choose the tactics of surgical treatment correctly.

**Key words:** Total anomalous pulmonary venous connection, epidemiology, embryology, types, clinical presentation, surgical treatment.

### Резюме

## ТОТАЛЬНЫЙ АНОМАЛЬНЫЙ ДРЕНАЖ ЛЕГОЧНЫХ ВЕН

**Лаззат А. Бастарбекова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8246-4754>

**Раушан И. Рахимжанова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3490-6324>

**Таирхан Б. Даутов**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5267-0108>

**Алмас Ж. Бимахан**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3100-3389>

**Бауыржан Б. Калиев**<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4825-749>

**Жанар А. Молдаханова**<sup>5</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5980-9563>

<sup>1</sup> Национальный научный кардиохирургический центр Министерства здравоохранения Республики Казахстан, Отделение радиологии, г. Астана, Республика Казахстан.

<sup>2</sup> НАО «Медицинский университет Астана», Кафедра радиологии №1, г. Астана, Республика Казахстан.

**Актуальность:** Тотальный аномальный дренаж легочных вен (ТАДЛВ) - редкая врожденная аномалия сердца, встречающаяся только у 1% пациентов с врожденными пороками сердца. Это опасная для жизни аномалия, где лишь немногие пациенты живут дольше первого года жизни без хирургической коррекции. Факторы окружающей среды плода для ТАДЛВ неизвестны.

**Цель.** Провести сравнительный анализ данных литературы об эпидемиологии, этиологии, патогенезе заболевания, основных методах лечения при различных видах тотального аномального дренажа легочных вен.



**Стратегия поиска:** поиск литературы был осуществлен в электронных базах PubMed, MEDLINE, Web of Science, Google Scholar и e-library, по ключевым словам (врожденный порок сердца, тотальный аномальный дренаж легочных вен, морфология, эмбриология.). Релевантные данные отражающие особенности данного порока, были приняты для описания в обзоре. Из всех отобранных статей, для последующего анализа было включено 35 источников, которые отвечали критериям включения и исключали дублирование или повтор информации.

**Результаты.** Несколько основных факторов оказывают значительное влияние на патофизиологию и клиническую картину ТАДЛВ. Наличие или отсутствие обструкции на любом уровне венозного пути является наиболее важным фактором. При обструктивных типах высокое давление в легочных венах приводит к повышению гидростатического давления в капиллярах, что приводит к развитию отека легких. Если у пациента с ТАДЛВ также есть обструкция, это считается неотложным хирургическим вмешательством. Немедленная смертность после пластики ТАДЛВ колеблется от 2% до 20%. В зависимости от количества изученных пациентов показатель успеха лечения ТАДЛВ колеблется от 80% до 98%; успех зависит от степени обструкции легочных вен.

**Заключение.** Знание причин развития и патогенеза, клиники и хирургических методов лечения ТАДЛВ позволит выявлять данную патологию на ранних этапах, позволить понять и улучшить тактику ведения пациента, правильно выбрать тактику хирургического лечения.

**Ключевые слова:** тотальный аномальный дренаж, эпидемиология, эмбриология, классификация, клиника, хирургическое лечение.

Түйіндеме

## ӨКПЕ КӨК ТЕМЫРЛАРЫНЫҢ ТҰТАС АНОМАЛ ДРЕНАЖЫ

**Лаззат А. Бастарбекова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-8246-4754>

**Раушан И. Рахимжанова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-3490-6324>

**Таирхан Б. Даутов<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-5267-0108>

**Алмас Ж. Бимахан<sup>3</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-3100-3389>

**Бауыржан Б. Калиев<sup>4</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-4825-749>

**Жанар А. Молдаханова<sup>5</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-5980-9563>

<sup>1</sup> Ұлттық ғылыми кардиохирургия орталығы, Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі, Радиология бөлімі, Астана қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup> КеАҚ «Астана медицина университеті», Радиология кафедрасы №1, Астана қ., Қазақстан Республикасы.

**Кіріспе:** Өкпе көк темырларының тұтас аномал дренажы (ӨКТАД) — туа біткен жүрек ақауы бар пациенттердің тек 1% - ында кездесетін сирек туа біткен жүрек аномалиясы. Бұл өмірге қауіпті аномалия, онда бірнеше пациенттер хирургиялық түзетусіз өмірдің бірінші жылынан ұзақ өмір сүреді. Бірнеше негізгі факторлар

**Мақсаты.** Аурудың эпидемиологиясы, этиологиясы, патогенезі, жалпы аномальді өкпе веноздық дренажының түрлерін емдеудің негізгі әдістері туралы әдебиет деректеріне салыстырмалы талдау жасау.

**Іздеу стратегиясы:** Әдебиеттерді іздеу PubMed, MEDLINE, Web of Science, Google Scholar және e-library электронды мәліметтер базасында түйінді сөздерді (жүрек туа біткен ақауы, Өкпе көк темырларының тұтас аномал дренажы, морфология, эмбриология) қолдану арқылы жүргізілді. Шолуда сипаттау үшін осы ақаудың ерекшеліктерін көрсететін тиісті деректер алынды. Әрі қарай талдау үшін барлық таңдалған мақалалардың ішінен қосу критерийлеріне сәйкес келетін және ақпараттың қайталануын алып тастаған 35 дереккөз қосылды.

**Нәтижелер.** Патофизиологияға және ӨКТАД клиникалық көрінісіне айтарлықтай әсер етеді. Веноздық жолдың кез-келген деңгейінде кедергінің болуы немесе болмауы маңызды фактор болып табылады. Обструктивті түрлерде өкпе тамырларындағы жоғары қысым капиллярлардағы гидростатикалық қысымның жоғарылауына әкеледі, бұл өкпе ісінуінің дамуына әкеледі. Егер ӨКТАД - мен ауыратын науқаста да кедергі болса, бұл шұғыл хирургия болып саналады. ӨКТАД пластикасынан кейінгі жедел өлім 2% - дан 20% - ға дейін. Зерттелген пациенттердің санына байланысты ӨКТАД емдеудің сәттілік деңгейі 80% - дан 98% - ға дейін; сәттілік өкпе веналарының кедергі деңгейіне байланысты.

**Қорытынды.** ӨКТАД дамуының себептері мен патогенезін, клиникасы мен хирургиялық әдістерін білу бұл патологияны ерте кезеңде анықтауға, науқасты емдеу тактикасын түсінуге және жетілдіруге, хирургиялық емдеу тактикасын дұрыс таңдауға мүмкіндік береді.

**Түйінді сөздер:** Өкпе көк темырларының тұтас аномал дренажы, эпидемиология, эмбриология, жіктеу, клиника, хирургиялық емдеу.

### Bibliographic citation:

Bastarbekova L.A., Rakhimzhanova R.I., Dautov T.B., Bimakhan A.Zh., Kaliyev B.B., Moldakhanova Zh.A. Total anomalous venous connection // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 2, pp. 175-182. doi 10.34689/SH.2023.25.2.012

Бастарбекова Л.А., Рахимжанова Р.И., Даутов Т.Б., Бимахан А.Ж., Калиев Б.Б., Молдаханова Ж.А. Тотальный аномальный дренаж легочных вен // *Наука и Здравоохранение*. 2023. 2(Т.25). С. 175-182. doi 10.34689/SH.2023.25.2.012

Бастарбекова Л.А., Рахимжанова Р.И., Даутов Т.Б., Бимахан А.Ж., Калиев Б.Б., Молдаханова Ж.А. Өкпе көк темырларының тұтас аномал дренажы // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2023. 2 (Т.25). Б. 175-182. doi 10.34689/SH.2023.25.2.012

**Relevance.****Total anomalous venous connection.**

Only 1% of people with congenital heart disease have total anomalous pulmonary venous connection, a rare congenital cardiac defect. When present, it is a fatal anomaly, and few patients survive past the first year of life without surgical repair. Significant advancements in surgical technique, cardiac anesthetic, myocardial preservation, and postoperative care for patients with this condition have been made over the previous ten years. TAPVC in newborns and young children continues to test the pediatric cardiac service's capabilities in spite of this advancement [9]. In TAPVC pulmonary veins must be connected to systemic veins and also can be combined with other cardiac abnormalities. Most of the patients died after birth before the development of the cardiac surgery system. If TAPVC is isolated there would be a significant decrease in mortality while being treated.

**Aim.** In this scientific review, a comparative analysis of literature data on the epidemiology, etiology, pathogenesis of the disease, the main methods of treatment for various types of total anomalous pulmonary vein drainage was carried out.

**Search strategy:** Literature search was carried out in the electronic databases PubMed, MEDLINE, Web of Science, Google Scholar and e-library, using keywords (congenital heart disease, total anomalous venous connection, anatomy, morphology, embryology). Relevant data reflecting the features of this defect were taken for description in the review.

As this disease is uncommon even among CHD, and because neonates are the most common patients, there have only been a few of research conducted in this field anywhere in the globe during the past ten years. The search depth had to be expanded to 21 years before we were able to gather the data we need. Of all the selected articles for further analysis, 35 sources were included that met the inclusion criteria and excluded duplication or repetition of information.

**Epidemiology**

TAPVC is a relatively uncommon kind of cardiac malformation, roughly seven new instances are reported for every one hundred thousand live births each year [6, 28, 29, 32]. Monogenic illnesses such as Holt-Oram and Noonan syndromes have been documented to be associated with TAPVC, despite the fact that TAPVC most commonly arises as an independent abnormality [18, 26, 32]. Despite studies of incidences of dominant inheritance in siblings and first-degree relatives [3, 16, 18, 25], the majority of patients diagnosed with TAPVC do not have a history of congenital cardiac disease in their families. There is a lack of knowledge regarding the fetal environmental variables of TAPVC. There was a frequency of TAPVC in men in the portal vein (3.6:1), but it was not seen in any other TAPVC sites, according to a case series [19]. TAPVC is associated with complex heart malformations and often contributes to the severity and poor prognosis of this disease in patients who have heterotaxia syndrome. Heterotaxia syndrome is a syndrome of malformations that is characterized by abnormal left-/right-sidedness of the chest and abdomen. On the other hand, the vast majority of cases of TAPVC are not linked to any other important heart abnormalities than foramen ovale and patent ductus arteriosus.

**Embryology.**

During embryonic development, one of the organs that begins differentiating and functioning the earliest is the heart. The heart originates from the cardiogenic mesoderm. Vascular development can take place in a number of locations, but it is particularly obvious when the heart is first taking shape [10, 26, 33]. The fast expansion of the heart is what gives the early embryo its characteristic "bulge" appearance. As it forms inside the germinal disc, in the beginning stages it appears as a simple couple of vessels within the newly developing pericardial cavity. By folding this disc, the heart can assume an anatomically correct position in the chest [10, 34]. The umbilical system, the system of the developing fetus, and the yolk system are the three systems of the aortic and venous circulation that are distinguishable in the blood vessels of the embryo. The extraembryonic mesoderm of the chorion is the main in the placental system development. It's responsible for eradicating debris produced by the foetus and acts as a conduit for nutrient delivery to the mama. This channel stops its function after baby birth. Both of the embryo come the point where the embryonic system starts, which will transfigure into a completely formed circulatory system. The vitelline system, which lines the outer layer of the yolk sac and facilitates blood flow between the gut and the liver, is found in all multicellular organisms [10, 34]. The lungs originate as protrusions from the foregut. Later they divide from the plexus. During this period the lungs are not connected to the heart [24, 29, 32, 34]. At the 25–27 days of pregnancy, the venous plexus of the lungs keeps links to the right superior vena cava, the left superior vena cava, and the portal system. These links are maintained for the remainder of the pregnancy. Right and left atriums do not connect to each other. During gravid days 27 to 29, the major pulmonary vein protrudes from the left atrium. Ultimately, this growth will make a connection to the major pulmonary venous system. The right superior vena cava and azygos vein grows from the right common cardiac system. The left superior vena cava and the coronary sinus develop after they enter to the left venous sinus from the left common cardiac vein. The rise to the inferior vena cava, ductus venosus, and portal vein are given from this system [10, 32]. The pulmonary venous system forms by the joining of the primary pulmonary vein and the pulmonary venous plexus join by the end of the first month of pregnancy. The posterior wall of the left atrium is supplied with blood by the common pulmonary vein. Other connections resolve over time in a healthy person [10, 16, 29, 34].

TAPVC forming an aberrant connection leads to the absence or incomplete formation of a connection between the common pulmonary vein and the venous system of the lungs. This leads to expansion of the right atrium and right ventricle, due to pulmonary venous return [29]. The continuation of the right and left cardinal veins as well as the umbilical vein are all factors that lead to the development of atypical links between the veins of the lungs [2]. Mortality is more likely to take place during the month after birth if the lungs do not have access to a pulmonary or a systemic link throughout that time [2]. An atrial septal defect or an open foramen ovale is an essential component for life support, as blood enters the left ventricle through them. Also, the pathology may include an open ductus

arteriosus, as one of the components [22, 23]. Among TAPVC cases, 75% have an extensively rank communicating tone without venous return blockage [2]. Again, 25% of individualities witness confined and dammed systemic venous rotation [2]. TAPVC may coexist with other cardiac anomalies such as transposition of the great arteries, with or without discordance, left superior vena cava accessory etc. Also, asplenia can be seen in patients with TAPVC in ¾ cases [23]. In the Baltimore Washington Infant Study from 1981 to 1987, 522 newborns with CHD were analyzed which 1.5% had TAPVC, 1/5 of cases were with extracardiac pathology [5, 14].

#### Types.

##### TAPVC Without PVO

Symptoms are often mild at birth, and cyanosis may be mild if there is a free departure of pulmonary blood flow through the aberrant pulmonary junction back into the right atrium and subsequently through the foramen ovale. All of the blood from the pulmonary and systemic circulations mingle together in the right atrium, which results in a full admixture. Massive pulmonary overcirculation arises in the first few days of life as a result of a reduction in the pulmonary vascular resistance that occurs during the first few days of life. The increased volume and pressure are then passed to the right atrium and the right ventricle. By redirecting blood from the right atrium to the left atrium, cardiac output may be kept stable. The severity of cyanosis varies, but the oxygen saturation can get up to the middle of the 90s, which can be explained by a pulmonary-systemic shunt that is more than 5:1. Tachypnea and feeding difficulties emerge after delivery, followed by substantial developmental delay and, in most instances, mortality before the age of one year. Although the symptoms are modest at birth, they progress as follows: Patients may appear with symptoms like hepatomegaly, tachycardia, and tachypnea. During the cardiac examination, there is either no murmur or the presence of a quiet pulmonary ejection murmur in addition to the typical presence of an S3 gallop. An elevation can be seen on the electrocardiogram in the right atrium and ventricle. Additionally, the image of the right leg of the His bundle can occasionally be seen as being incomplete. The process of echocardiography is outlined in [16, 20].

##### TAPVC With PVO

Significant changes are brought about in the clinical picture, physiology, and prognosis as a result of the existence of PVO, which can be found in anywhere from 25 to 50 percent of patients who have TAPVC [12, 13, 16, 17]. The level of obstruction can range from a moderate elevation in pulmonary venous pressure all the way up to pulmonary venous atresia, which is associated with life-threatening respiratory failure. In the first few hours after birth, pulmonary venous hypertension and edema progress in unison with the rise in pulmonary blood flow. These changes often take place within the first few hours following delivery. Pulmonary edema causes reflex vasoconstriction of the pulmonary arteries in addition to reduced gas exchange, all of which contribute to progressive hypoxemia in the long run. It is not always easy to tell the symptoms apart from those of newborn respiratory distress syndrome, and the results of chest x-rays might be similar at times. In the initial few hours after delivery, obstructed TAPVC may present with only mild symptoms; nevertheless, the

condition has a tendency to worsen with time, leading to a progressive course of hypoxemia and acidosis in spite of intensive therapy. In circumstances in which there is extensive TAPVC obstruction, the degree of hypoxia can range from mild to severe, but it is virtually always severe and does not react well to further oxygenation. This is because severe hypoxia does not respond well to additional oxygenation. The physiologic signs of obstructive TAPVC often entail severe respiratory failure but more modest cardiac abnormalities [8]. On the other hand, tachycardia and hepatomegaly are symptoms that nearly never fail to appear in this illness. There is a possibility that the precordium has a murmur.

There are four types of this type of congenital heart disease:

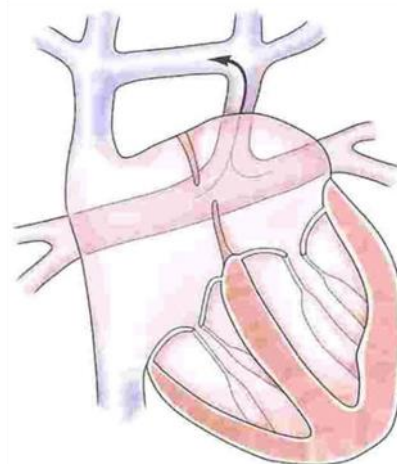
Supracardiac type, the abnormal connection occurs at the supracardiac level, and the left innominate vein is commonly involved. Other uncommon supracardiac venous connections include the superior vena cava (SVC) and azygos veins (AZs).

Cardiac type, when pulmonary veins connected to the right atrium or to the coronary sinus.

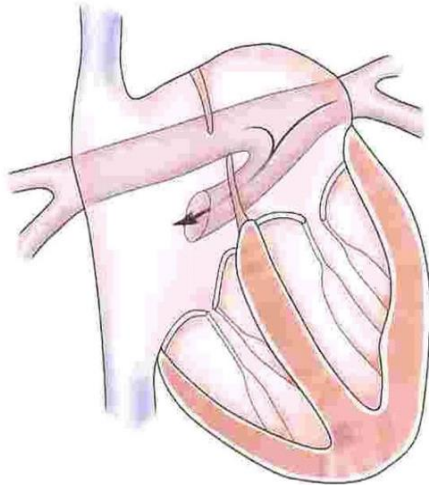
Infracardiac type refers to an improper connection into the portal veins, ductus venosus, hepatic veins, or inferior vena cava.

In the mixed type at least two distinct regions are drained by the pulmonary veins.

In their announcement, Herlong and colleagues presented a categorization scheme with increased granularity. This system has a crucial connection to the morphological and physiological changes that occur in TAPVC. These alterations involve the parameters listed below: (1) the degree of connections, which may be classified as supracardiac, cardiac, infracardiac, or mixed; (2) the presence or absence of a blockage; and (3) the origin of the obstruction, which can be classified as extrinsic, intrinsic, or obstructive atrial septal communication [4, 11, 16, 35].



**Figure 1. Supracardiac TAPVC: The common pulmonary vein drains superiorly into the innominate vein or superior vena cava via an ascending vertical vein. Bove EL, Hirsch JC. Total anomalous pulmonary venous drainage and cor triatriatum. In: Gardner TJ, Spray TL, editors. Operative Cardiac Surgery, London: Arnold Publishers; 2004:581–592.**



**Figure 2. Cardiac TAPVC:** The common pulmonary vein drains into the coronary sinus or, on rare occasions, individual pulmonary veins will connect directly into the right atrium. Bove EL, Hirsch JC. Total anomalous pulmonary venous drainage and cor triatriatum. In: Gardner TJ, Spray TL, editors. *Operative Cardiac Surgery*, London: Arnold Publishers; 2004:581–592.

**Pathophysiology.**

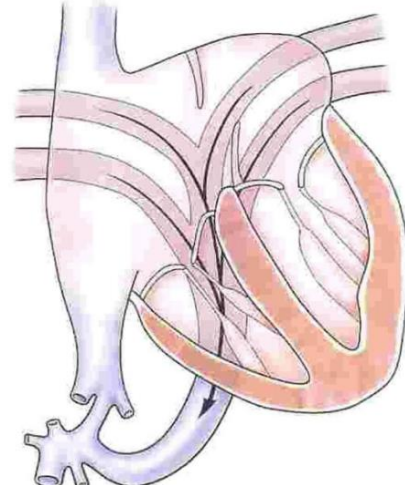
It is the mixing of oxygen-rich blood from the pulmonary system with deoxygenated blood from the systemic venous circulation that is the primary cause of the hemodynamic alterations that take place during TAPVC. Cyanosis and a lack of oxygen are the results of this in babies. Since this is the case, TAPVC is the sixth most prevalent cause of cyanotic heart disease.

The pathogenesis of TAPVC, as well as its clinical appearance, is significantly influenced by a number of important external variables. The presence or absence of blockage at any level of the venous route is the factor that is considered to be the most critical. There are multiple locations where obstructions can take place, including: (1) a confluent vein that is traveling through tissue that causes external compression similar to intrathoracic structures (supracardial type) or the diaphragmatic inlet (infracardial type); (2) internal compression that is the result of a narrowing of the lumen; and (3) the location where confluent blood enters the systemic venous return pathway.

The infracardiac form is nearly often linked with blockage, which typically takes place as a result of a confluent vein making a vertical entry via the esophagus into the diaphragm of the patient's chest. It's not very often that the infracardiac kind is accompanied with blockage. However, there is still a possibility of finding a blockage at the CS or at the entry to the RA. There is an association between venous blockage and one-half of the supracardiac instances of TAPVC.

In addition to this, obstructive TAPVC can be caused by a narrowing of the lumen of the left innominate vein, the SVC, or the azygos vein. Additionally, the passage of a vertical vein between the left pulmonary artery and the left bronchus, which results in external compression [27], is a probable cause of blockage. This is one of the possible causes of obstruction.

The extent of the patient's interatrial communication is a key factor to consider when evaluating individuals who have



**Figure 3. Infracardiac TAPVC:** The common pulmonary vein drains through the diaphragm into the portal vein or ductus venosus. Bove EL, Hirsch JC. Total anomalous pulmonary venous drainage and cor triatriatum. In: Gardner TJ, Spray TL, editors. *Operative Cardiac Surgery*, London: Arnold Publishers; 2004:581–592.

non-obstructive TAPVC. After delivery, pulmonary resistance begins to fall, and a suitable amount of blood begins to reach the pulmonary bed to facilitate healthy oxygen exchange. In the right atrium, there is a combination of blood that has been saturated and desaturated. When a newborn has a condition known as nonrestrictive atrial communication, also known as a big atrial septal defect (ASD), blood is able to enter the left ventricle of the heart and supply the infant's systemic circulation. Even though blood is being redirected from the right to the left side of the body, there is still 3-5 times more blood entering the pulmonary bed, and the pressure in the pulmonary artery steadily increases. In neonates, hypercirculation ultimately results in right ventricular hypertrophy, right ventricular failure, and desaturation.

When it comes to obstructive kinds, a high pressure in the pulmonary veins causes a rise in the hydrostatic pressure in the capillaries, which in turn causes the development of pulmonary edema. At the same time, increasing pressure in the pulmonary artery causes inadequate blood flow in the pulmonary capillaries. When there is no quick relief coming from the clogged artery, severe desaturation might develop.

TAPVC can present itself in a broad variety of ways, and these symptoms are very variable depending on the degree of blockage and the pulmonary vascular resistance. Within the first 12 hours of a newborn's life, acute sickness characterized by tachypnea, tachycardia, dyspnoea, hypoxemia, and metabolic acidosis develops when there is a significant blockage present. If the surgical repair cannot be made, death might occur during the first few days of the condition. On the opposite end of the range, patients who do not have venous blockage are often asymptomatic at birth, but they may experience tachypnea, moderate cyanosis, and difficulty feeding in the first few weeks of their lives. There is a progressive onset of profound developmental delay as well as repeated infections of the respiratory system, and only a tiny percentage of patients

are able to survive until late childhood or adolescent if they do not receive therapy [7].

#### **Clinical presentation. TAPVC Without Pulmonary Venous Obstruction**

Patients could not exhibit any symptoms when they are first born. In most cases, the symptoms of hypercirculation in the lungs will become apparent during the first few days of a person's existence. Babies may have difficulty breathing, problems with eating, and a delay in their developmental progress. The severity of cyanosis varies from patient to patient, and some people may have just a minor form that is asymptomatic. Patients will, at some point in the future, develop hypertrophy of the right ventricle as well as symptoms of right ventricular failure. At the time of the physical examination, the patient was found to have cyanosis, a fixed split S2, and an ejection systolic murmur. There is a possibility that signs of right ventricular hypertrophy and/or insufficiency are present, such as elevation of the right ventricle, a loud P2, hepatomegaly, and the presence of a third heart sound [1].

#### **TAPVC with Pulmonary Venous Obstruction**

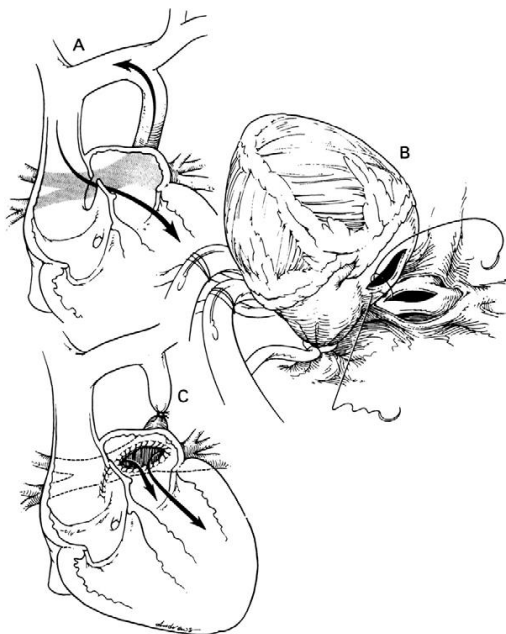
The newborn phase is typically marked by acute respiratory failure and cyanosis in patients diagnosed with obstructive TAPVC. The presence of hypoxia, hypotension, and tachypnea are all possible results from a physical examination. This is a common alternative diagnosis that is considered to be a possibility in cases of chronic pulmonary hypertension in infants. These infants are typically ill and require emergency surgery as soon as possible. TAPVC is most often found to exist as a standalone heart lesion, however it can also be seen in conjunction with other congenital heart disorders. Patients who have heterotaxy with polysplenia or asplenia have a greater risk of developing TAPVC, according to studies [1, 15].

#### **Surgical treatment**

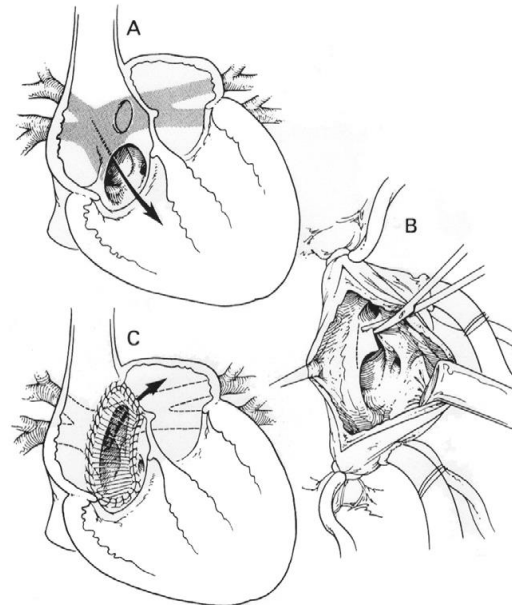
Still, it's considered a surgical exigency, if a case who has TAPVC also has an inhibition. Immediate mortality after

TAPVC form ranges from 2% to 20%. Different sources give different information about the success rate, which ranges from 80% to 98%, depending on the form of TAPVC [2, 22, 23]. In 5-10% of cases, a fatal outcome is observed due to obstruction of the pulmonary veins, despite this, success can reach 90% [31]. The postoperative course is affected by the anesthetic agents used, quantum of time on cardiopulmonary bypass (CPB), aortic cross-clamp time, depth of hypothermia, and duration of circulatory arrest [21]. Bypass alone affects coagulation, platelet function, electrolyte balance, glycemic control, and extravascular fluid accumulations, which affects the length of time the case will have to remain in the neonatal ferocious care unit (NICU) [21]. In an imperative situation, the immediate surgical ideal is to connect the common pulmonary venous channel to the left atrium, divide the perpendicular pulmonary tone, and close inter-arterial shunts, if present. The surgery demands much of a perioperative nanny in terms of association, planning, and prosecution. The scrub person, and anesthesia care provider insure that input and affair are rigorously covered throughout the intraoperative phase. In all situations, not just extremities, the arterial conduit is linked and twice ligated incontinently after CPB is established. The inter-arterial shunt must be ligated before form to help air from entering the systemic rotation, which could beget cerebral damage [31]. Both a single venous and single arterial cannula are used for all forms of TAPVC. The following are the general way for surgical form of the main types of TAPVC (ie, supracardiac, cardiac, infracardiac).

**SUPRACARDIAC TAPVC:** The surgeon ligates the left-sided vertical vein's connection to the innominate vein. Access is gained to the left atrium, and the confluence of the pulmonary veins in the left atrium is anastomosed for the venous fusion (Figure 4). Concurrently, the ASD and exposed foramen ovale are closed. After ligating the venous confluence, the surgeon performs a direct connection with the posterior part of the left atrium [30, 31].



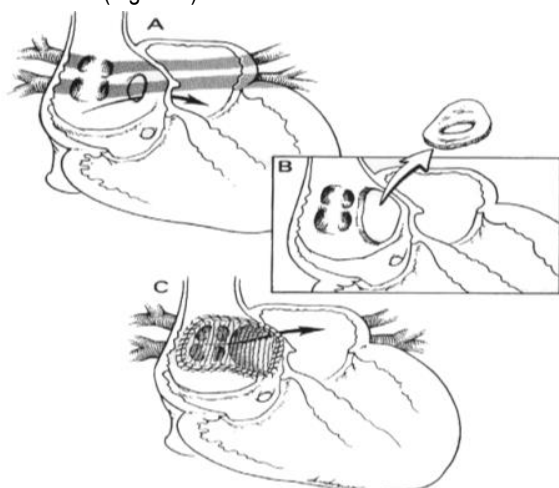
**Figure 4. Steps in the repair of supracardiac total anomalous pulmonary venous connection.**



**Figure 5. Steps in the repair of a total anomalous pulmonary venous connection to the coronary sinus.**

**CARDIAC CONNECTION TO THE CORONARY SINUS:** The surgeon makes space for a large atrial junction by slicing the coronary sinus septum and the primary septum. When separating the left and right atria, a patch is used to seal the newly formed ASD and the entrance of the coronary sinus. The absence of the coronary sinus permits all pulmonary veins and the coronary sinus to return to the left atrium [30, 31] (Figure 5).

**CARDIAC CONNECTION TO THE RIGHT ATRIUM:** The surgeon removes a portion of the atrial septum and attaches a patch to the defect's borders and the right atrium's posterior wall. This bypasses the defect by rerouting blood from the pulmonary veins directly into the left atrium (Figure 6).



**Figure 6. Steps in the repair of cardiac total anomalous pulmonary venous connection to the right atrium.**

(Figures 4, 5, and 6 from Reardon M.J., Cooley D.A., Kubrusly L. et al. Total anomalous pulmonary venous return: report of 201 patients treated surgically. *Tex Heart Inst J.* 1985; 12:131-141).

**INFRACARDIAC CONNECTION:** After establishing cardiopulmonary bypass, the surgeon ligates the descending vertical vein where it enters the diaphragmatic hiatus to avoid future flow of blood. To get to the left atrium, an incision is made in the heart's posterior wall. Additionally, the surgeon creates an anastomosis between the left atrium and the venous confluence by making a cut in the anterior wall of the venous confluence. Following the incision, the patent ductus is subsequently sealed (Figure 7).

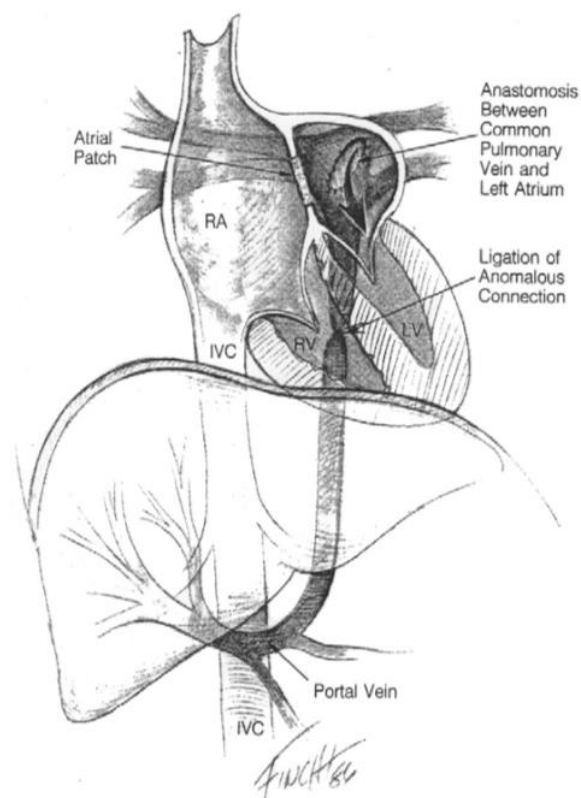
**Conclusion.** Total anomalous pulmonary venous connection is a rare but life-threatening congenital heart disease. The study of the causes of development and pathogenesis, clinics of this pathology will allow to identify this pathology at an early stage, to understand and improve the tactics of patient management. Also, with various types of defect, it makes sense to use various surgical methods for the treatment of TAPVC to correctly choose the tactics of surgical treatment.

**Funding:** there was no funding.

**Author Contributions:** All authors contributed equally to the preparation and writing of the article. All authors have read and approved the final version to be published.

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

**Publication information.** The authors declare that none of the blocks of this article were published in the open press and are not under consideration by other publishers.



**Figure 7. Surgical correction of infradiaphragmatic total anomalous pulmonary venous connection.**  
RA = right atrium; RV=right ventricle; LV = left ventricle;  
IVC = inferior vena cava

(From Amplatz K., Moller J.H. *The Radiology of Congenital Heart Disease.* St Louis, Mo: Mosby Year Book; 1993).

**References:**

1. Anusha K., Sanjeev A. Partial And Total Anomalous Pulmonary Venous Connection. In: Stat Pearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Aug 16. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560707/>
2. Amplatz K., Moller J. *Radiology of Congenital Heart Disease.* St Louis, Mo: Mosby-YearBook; 1993:805-825.
3. Bleyl S., Nelson L., Odelberg S.J. et al. A gene for familial total anomalous pulmonary venous return maps to chromosome 4p13-q12 // *Am J Hum Genet.* 1995. 56:408-415.
4. Bove E.L., Hirsch J.C. Total anomalous pulmonary venous drainage and cor triatriatum. *Operative Cardiac Surgery,* London: Arnold Publishers; 2004:581-592.
5. Lacour-Gayet F., Rey C., Planche C. Pulmonary vein stenosis. Description of a sutureless surgical technique using the pericardium in situ // *Arch Mal Coeur Vaiss* 1996;89:633-636.
6. Correa-Villasenor A., Ferencz C., Boughman J.A., Neill C.A. The Baltimore-Washington Infant Study Group. Total anomalous pulmonary venous return: familial and environmental factors // *Teratology.* 1991;44:415-428.
7. Douglas M. Clinical management of congenital heart disease from infancy to adulthood. 2003:80.
8. Geva T., Van Praagh S., Allen H., Driscoll M., Shaddy R., Feltes T. eds. *Anomalies of the pulmonary veins.* Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents Including the Fetus and Young Adult. 7th

ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2008:761-791.

9. *Hancock Friesen C.J., Zurkowski D., Thiagarajan R.R. et al.* Total anomalous pulmonary venous connection: an analysis of current management strategies in a single institution // *Ann Thorac Surg.* 2005. 79:596–606

10. *Herlong J.R., Jaggars J.J., Ungerleider R.M.* Congenital Heart Surgery Nomenclature and Database Project: pulmonary venous anomalies // *Review Ann Thorac Surg.* 2000 Apr. 69(4 Suppl):S56–69.

11. *Hill M.* Cardiovascular system development // *UNSW Embryology.* January 2006. Available at: <http://embryology.med.unsw.edu.au/Notes/heart.htm>. (Accessed January 3, 2007).

12. *Horer J., Neuray C., Vogt M. et al.* What to expect after repair of total anomalous pulmonary venous connection: data from 193 patients and 2902 patient years // *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013. 44:800-807.

13. *Husain S.A., Maldonado E., Rasch D. et al.* Total anomalous pulmonary venous connection: factors associated with mortality and recurrent pulmonary venous obstruction // *Ann Thorac Surg.* 2012. 94:825-831; discussion 831-832.

14. *Jackson L.W., Correa-Villasenor A., Lees P.S., et al.* Parental lead exposure and total anomalous pulmonary venous return // *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2004. 70:185-193.

15. *Jacobs M.L., Mavroudis C.* Challenges of univentricular physiology in heterotaxy // *World J Pediatr Congenit Heart Surg.* 2011 Apr. 2(2):258-63.

16. *Kandathil Aю, Chamarthy M.* Pulmonary vascular anatomy & anatomical variants // *Cardiovasc Diagn Ther.* 2018 Jun;8(3):201-207.

17. *Karamlou T., Gurofsky R., Al Sukhni E. et al.* Factors associated with mortality and reoperation in 377 children with total anomalous pulmonary venous connection // *Circulation.* 2007. 115:1591-1598.

18. *Kim H.S., Jeong K., Cho H.J. et al.* Total anomalous pulmonary venous return in siblings // *J Cardiovasc Ultrasound.* 2014. 22:213-219.

19. *Lucas R.V. Jr., Adams P. Jr., Anderson R.C., Varco R.L., Edwards J.E., Lester R.G.* Total anomalous pulmonary venous connection to the portal venous system: a cause of pulmonary venous obstruction // *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* 1961. 86:561-575.

20. *Matthew D.F., Brian M.* Total Anomalous Pulmonary Venous Connection: Preoperative Anatomy, Physiology, Imaging, and Interventional Management of Postoperative Pulmonary Venous Obstruction // *Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2016. 1–9.

21. *Merle C.* Nursing considerations of the neonate with congenital heart disease // *Clin Perinatol.* 2001. 28:223-233.

22. *Michielon G., Di Donato R.M., Pasquini L., Giannico S., Brancaccio G., Mazzera E. et al.* Total anomalous pulmonary venous connection: longterm appraisal with evolving technical solutions // *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;22:184–91.

23. *Natasha Kh.* Total anomalous venous connection and cor triatriatum // *Core Topics in Congenital Cardiac Surgery*, 2018: 34 -39.

24. *Porres D.V., Morenza O.P., Pallisa E., et al.* Learning from the pulmonary veins // *Radiographics* 2013;33:999-1022.

25. *Raisher B.D., Dowton S.B., Grant J.W.* Father and two children with total anomalous pulmonary venous connection // *Am J Med Genet.* 1991;40:105-106.

26. *Rudolph A.* Total anomalous pulmonary venous connection. In: *Congenital Diseases of the Heart: Clinical-Physiological Considerations.* 3rd ed. Chichester, UK: Wiley-Blackwell; 2009:320-344.

27. *Satpathy M., Mishra B.R.* Clinical diagnosis of congenital heart disease. 2015. (Ch 35):325.

28. *Seale A.N., Carvalho J.S., Gardiner H.M., Mellander M., Roughton M., Simpson J., Tometzki A., Uzun O., Webber S.A., Daubeney P.E.* Total anomalous pulmonary venous connection: impact of prenatal diagnosis // *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012;40:310-8.

29. *Seale A.N., Uemura H., Webber S.A. et al.* Total anomalous pulmonary venous connection: morphology and outcome from an international population-based study // *Circulation.* 2010. 122:2718-2726.

30. *Stamm C., Friehs I., Duebener L.F., Zurkowski D., Mayer J.E., Jonas R.A., et al.* Improving results of the modified Fontan operation in patients with heterotaxy syndrome // *Ann Thorac Surg* 2002;74:1967–78.

31. *Stein P.* Total anomalous pulmonary venous connection // *AORN Journal*, 2007. vol. 85, no. 3, Mar. 13-17 pp.

32. *Thacker P.G., Schooler G.R., Caplan M.J., Lee E.Y.* Developmental lung malformations in children: recent advances in imaging techniques, classification system, and imaging findings // *J Thorac Imaging.* 2015;30:29-43; quiz 44-45.

33. *van den Berg G., Abu-Issa R., de Boer B.A., Hutson M.R., de Boer P.A., et al.* A caudal proliferating growth center contributes to both poles of the forming heart tube // *Circ Res.* 2009;104:179–188.

34. *Webb S., Kanani M., Anderson R.H., Richardson M.K., Brown N.A.* Development of the human pulmonary vein and its incorporation in the morphologically left atrium // *Cardiol Young.* 2001;11:632-642.

35. *Ziming Zh. et al.* Echocardiographic diagnosis of anomalous pulmonary venous connections // *Medicine,* 2016. 95:44

#### Corresponding author:

**Bastarbekova Lyazzat Abylkanovna** - National research Cardiac Surgery center Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan, Department of the Radiology, Astana, the Republic of Kazakhstan.

**Post address:** 38, Turan Avenue, Nur-Sultan 010000, Republic of Kazakhstan.

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

**Phone:** 8 702 284 40 36

Получена: 05 Января 2023 / Принята: 04 Апреля 2023 / Опубликовано online: 30 Апреля 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.2.025

УДК 616.379-008.64(048)

## **К ВОПРОСУ О ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМАХ РАЗВИТИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА И ЕГО ОСЛОЖНЕНИЙ НА РАННИХ ЭТАПАХ НАРУШЕНИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

**Ажар А. Дюсупова<sup>1</sup>**, <http://orcid.org/0000-0002-8857-4118>

**Наталья Е. Глушкова<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-1400-8436>

**Татьяна М. Беляева<sup>1</sup>**, <http://orcid.org/0000-0002-3163-2997>

**Оксана А. Юрковская<sup>1</sup>**, <http://orcid.org/0000-0002-6251-5574>

**Раида И. Фаизова<sup>1</sup>**, <http://orcid.org/0000-0002-7168-6826>

**Гульнар С. Святова<sup>4</sup>**, <http://orcid.org/0000-0001-5092-3143>

**Галина М. Березина<sup>4</sup>**, <http://orcid.org/0000-0002-5442-4461>

**Бауыржан К. Омаркулов<sup>3</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-3955-4452>

**Анастасия С. Джармухаметова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-1925-3951>

**Венера Т. Ахметова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-9826-2516>

**Айнагуль М. Досбаева<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-0215-480X>

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

<sup>2</sup> Казахский национальный университет им. аль-Фараби, Научно-исследовательский институт здоровья г. Алматы, Республика Казахстан;

<sup>3</sup> НАО «Медицинский Университет Караганды», Институт общественного здравоохранения и профессионального здоровья, г. Караганда, Республика Казахстан;

<sup>4</sup> АО «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии», Республиканская медико-генетическая консультация, г. Алматы, Республика Казахстан.

### **Резюме**

**Актуальность.** Сахарный диабет (СД) с его тяжелыми последствиями остается важнейшей мировой проблемой, учитывая негативное влияние болезни на социум и экономику всех государств. В масштабе мира Международная федерация диабета (МДФ) свидетельствует о том, что по итогам 2021г. уже насчитывалось 537 млн. человек взрослого населения, страдающих этим недугом. Вызывает тревогу факт неуклонного роста диабета 2 типа (СД2) в детском и подростковом возрасте. В этой связи актуальным на сегодняшний день является исследование метаболических нарушений на ранних стадиях развития.

**Цель:** обзор литературы, посвященной патогенетическим и генетическим механизмам формирования СД2 и его осложнений на ранних этапах нарушений углеводного обмена.

**Стратегия поиска.** Поиск научных публикаций проводился в базах данных доказательной медицины (PubMed, Scopus, Cochrane Library, Medline), в электронных научных ресурсах (e-Library, CyberLeninka, медицинские сайты стран ближнего зарубежья), который позволил выявить около 145 литературных источников, 91 из них включены в данный обзор, в том числе 68 на английском языке. Глубина поиска составила 16 лет (2006 – 2022гг.). Это связано с важностью основополагающих фундаментальных работ начала 21 века, раскрывающих базовые вопросы патогенеза и генетических основ развития нарушений углеводного обмена на ранних стадиях и при СД у представителей различных этнических групп. Такого рода исследования с больших охватом этносов в дальнейшем не осуществлялись.

**Критерии включения:** результаты современных исследований, выполненных с учетом всех требований доказательной медицины; данные фундаментальных базовых исследований, проведенных на этнически разнообразных группах; англо-и русскоязычные публикации.

**Критерии исключения:** «кейс-репорт»; источники ранее 2006 года, не соответствующие требованиям доказательной медицины; тезисы.

**Результаты:** Обзор источников показал, что понимание патогенетических и молекулярно-генетических механизмов развития СД2 может предупредить или отодвинуть во времени дебют СД2 и развитие связанных с ним осложнений, а также позволит проводить скрининг и выявлять группы риска для последующего персонализированного подхода к ведению данной группы.

**Выводы:** Эффективная первичная профилактика СД — рациональный путь увеличения продолжительности жизни пациентов, улучшения качества их жизни и снижения социально-экономических затрат. Ввиду роста



количества метаболических нарушений среди подростков и взрослых СД2, а также сердечно-сосудистой патологии среди лиц молодого трудоспособного возраста, актуальны исследования по оценке факторов риска и разработка персонализированных программ их профилактики.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, инсулинорезистентность, предиабет, патогенез, ожирение, полиморфизмы генов.

#### Abstract

### ON THE ISSUE OF PATHOGENETIC AND MOLECULAR-GENETIC MECHANISMS OF THE TYPE 2 DIABETES MELLITUS DEVELOPMENT AND ITS COMPLICATIONS IN THE EARLY STAGES OF CARBOHYDRATE METABOLISM DISORDERS. REVIEW.

**Azhar A. Dyussupova**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-8857-4118>

**Natalia E. Glushkova**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1400-8436>

**Tatiana M. Belyaeva**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-3163-2997>

**Oksana A. Yurkovskaya**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-6251-5574>

**Raida I. Faizova**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-7168-6826>

**Gulnar S. Svyatova**<sup>4</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-5092-3143>

**Galina M. Berezina**<sup>4</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-5442-4461>

**Bauyrzhan K. Omarkulov**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3955-4452>

**Anastasia S. Dzhamukhametova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1925-3951>

**Venera T. Akhmetova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9826-2516>

**Ainagul M. Dosbayeva**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0215-480X>

<sup>1</sup> NCJSC “Semey Medical University”, Department of General Medical Practice, Semey, Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup> Al-Farabi Kazakh National University, Health Research Institute, Almaty, Republic of Kazakhstan;

<sup>3</sup> NCJSC “Karaganda Medical University”, Institute of Public Health and Occupational Health, Karaganda, Republic of Kazakhstan;

<sup>4</sup> JSC “Scientific Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology”, Republican Medical Genetic Consultation, Almaty, Republic of Kazakhstan.

**Relevance.** Diabetes mellitus (DM) with its severe consequences remains the most important global problem, taking into account the negative impact of the disease on society and the economy of all states. On the global scale the International Diabetes Federation (IDF) gives evidence that by the end of 2021 there were already 537 million adults suffering from this disease. The steady increase in type 2 diabetes (T2DM) in childhood and adolescence causes anxiety. In this regard, the study of metabolic disorders in the early stages of development is relevant today.

**Objective:** review of the literature on the pathogenetic and genetic mechanisms of the formation of DM2 and its complications in the early stages of carbohydrate metabolism disorders.

**The search strategy.** The search for scientific publications was carried out in databases of evidence-based medicine (PubMed, Scopus, Cochrane Library, Medline), in electronic scientific resources (e-Library, CyberLeninka, medical websites of neighboring countries), which made it possible to identify about 145 literary sources, 91 of them have been included in this review, including 68 in English. The search depth was 16 years (2006 - 2022). This is due to the importance of the basic fundamental works of the early 21st century, which reveal the main issues of pathogenesis and the genetic basis for the development of carbohydrate metabolism disorders in the early stages and in diabetes in representatives of various ethnic groups. This kind of research with a large coverage of ethnic groups has not been carried out in the hereinafter future.

**Inclusion criteria:** results of modern research carried out taking into account all the requirements of evidence-based medicine; data from fundamental basic research conducted on ethnically diverse groups; English and Russian publications.

**Exclusion criteria:** “case report”; sources earlier than 2006 that non-compliant the requirements of evidence-based medicine; theses.

**Results:** The review of the sources showed that understanding the pathogenetic and molecular-genetic mechanisms of type 2 DM development can prevent or delay the onset of type 2 DM and the development of associated complications, as well as allow to conduct screening and identification of risk groups for a subsequent personalized approach to managing this group.

**Conclusions:** The effective primary prevention of DM is a rational way to increase the life expectancy of patients, improve their life quality and reduce socio-economic costs. Because of increase of the metabolic disorders number among adolescents and adults with type 2 diabetes, as well as cardiovascular pathology among people of young working age, studies on the assessment of risk factors and the development of personalized programs for their prevention are relevant.

**Key words:** diabetes mellitus, insulin resistance, prediabetes, pathogenesis, obesity, genes polymorphisms.

Түйіндеме

## **ҚАНТ ДИАБЕТІ 2 ТИПІНІҢ ДАМУЫНЫҢ ПАТОГЕНЕТИКАЛЫҚ ЖӘНЕ МОЛЕКУЛАЛЫҚ-ГЕНЕТИКАЛЫҚ МЕХАНИЗМДЕРІНІҢ ДАМУЫ ЖӘНЕ ОНЫҢ КӨМІРСУ АЛМАСУЫНЫҢ БҰЗЫЛУЫНЫҢ ЕРТЕ САТЫЛАРЫНДАҒЫ АСҚЫНУЛАРЫ ТУРАЛЫ СҰРАҚҚА. ӘДЕБИ ШОЛУ.**

**Ажар А. Дюсупова**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-8857-4118>  
**Наталья Е. Глушкова**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1400-8436>  
**Татьяна М. Беляева**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-3163-2997>  
**Оксана А. Юрковская**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-6251-5574>  
**Раида И. Фаизова**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-7168-6826>  
**Гульнар С. Святова**<sup>4</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-5092-3143>  
**Галина М. Березина**<sup>4</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-5442-4461>  
**Бауыржан К. Омаркулов**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3955-4452>  
**Анастасия С. Джармухаметова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1925-3951>  
**Венера Т. Ахметова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9826-2516>  
**Айнагуль М. Досбаева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0215-480X>

<sup>1</sup> КеАҚ «Семей Медицина университеті», Жалпы дәрігерлік тәжірибе кафедрасы, Семей қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup> Әл-Фараби атындағы Қазақстан ұлттық университеті, Денсаулық сақтау ғылыми-зерттеу институты, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>3</sup> КеАҚ «Қарағанды Медицина Университеті», Қоғамдық денсаулық сақтау және кәсіби денсаулық институты, Қарағанды қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>4</sup> АҚ «Акушерлік, гинекология және перинатология ғылыми орталығы», Республикалық медициналық-генетикалық кеңес, Алматы қ., Қазақстан Республикасы.

**Өзектілік.** Қант диабеті (ҚД) өзінің ауыр салдарымен аурудың қоғам мен барлық мемлекеттердің экономикасына кері әсерін ескере отырып, ең маңызды жаһандық мәселе болып қала береді. Дүние жүзінде Халықаралық қант диабеті федерациясы (ХҚДФ) 2021 жылдың соңына қарай 537 миллион ересек адам осы аурудан зардап шегетінін куәландырады. Балалық және жасөспірімдік шақта 2 типті қант диабетінің (ҚД2) тұрақты өсуі алаңдатады. Осыған байланысты дамудың бастапқы кезеңдеріндегі метаболикалық бұзылыстарды зерттеу бүгінгі таңда өзекті болып табылады.

**Мақсаты:** ҚД2 түзілуінің патогенетикалық және генетикалық механизмдері және көмірсулар алмасуының бұзылыстарының бастапқы кезеңдеріндегі оның асқынулары туралы әдебиеттерге шолу жасау.

**Іздеу стратегиясы.** Ғылыми жарияланымдарды іздестіру дәлелді медицина деректер қорында (PubMed, Scopus, Cochrane Library, Medline), электронды ғылыми ресурстарда (e-Library, CyberLeninka, көршілес елдердің медициналық сайттары) жүргізілді, бұл анықтауға мүмкіндік берді. 145-ке жуық әдеби дереккөз, оның 91-і осы шолуға енгізілген, оның ішінде 68-і ағылшын тілінде. Іздеу тереңдігі 16 жыл болды (2006 - 2022). Бұл 21 ғасырдың басындағы іргелі еңбектердің маңыздылығымен түсіндіріледі, олар әртүрлі этникалық топтардың өкілдерінде ерте кезеңдердегі және қант диабетіндегі көмірсулар алмасуының бұзылуының патогенезінің негізгі мәселелері мен генетикалық негіздерін ашады. Этникалық топтарды қамтитын мұндай зерттеулер болашақта жүргізілген жоқ.

**Қосылу критерийлері:** дәлелді медицинаның барлық талаптарын ескере отырып жүргізілген заманауи зерттеулердің нәтижелері; этникалық әртүрлі топтар бойынша жүргізілген іргелі зерттеулердің деректері; Ағылшын және орыс басылымдары.

**Қосылмау критерийлері:** «кейс-репорт»; дәлелді медицина талаптарына сәйкес келмейтін 2006 жылдан бұрынғы көздер; тезистер.

**Нәтижелері:** Дереккөздерді шолу ҚД2 дамуының патогенетикалық және молекулярлық-генетикалық механизмдерін түсіну ҚД2 дамуын ескертеді немесе онымен байланысты асқынулардың дамуын болдырмауға немесе кешіктіруге, сондай-ақ осы топты басқаруға кейіннен дербестендірілген тәсілдеме үшін, қауіп топтарын іріктеуге және сәйкестендіруге мүмкіндік береді.

**Қорытынды:** ҚД-нің тиімді біріншілік алдын алу науқастардың өмір сүру ұзақтығын арттырудың, олардың өмір сүру сапасын жақсартудың және әлеуметтік-экономикалық шығындарды азайтудың ұтымды жолы болып табылады. Қант диабеті 2 типімен ауыратын жасөспірімдер мен ересектер арасында метаболикалық бұзылулардың, сондай-ақ жас еңбекке қабілетті жастағы адамдар арасында жүрек-қан тамырлары патологиясының өсуіне байланысты қауіп факторларын бағалау және олардың алдын алуда дербестендірілген бағдарламаларды әзірлеу бойынша зерттеулер өзекті болып табылады.

**Негізгі сөздер:** қант диабеті, инсулинге төзімділік, предиабет, патогенез, семіздік, гендік полиморфизм.

**Библиографическая ссылка:**

▪ Дюсупова А.А., Глушкова Н.Е., Беляева Т.М., Юрковская О.А., Фаизова Р.И., Святова Г.С., Березина Г.М., Омаркулов Б.К., Джармухаметова А.С., Ахметова В.Т., Досбаева А.М. К вопросу о патогенетических и молекулярно-генетических механизмах развития сахарного диабета 2 типа и его осложнений на ранних этапах нарушения углеводного обмена. Обзор литературы // Наука и Здравоохранение. 2023. 2(Т.25). С. 183-196. DOI 10.34689/SH.2023.25.2.025

Dyussupova A.A., Glushkova N.E., Belyaeva T.M., Yurkovskaya O.A., Faizova R.I., Svyatova G.S., Berezina G.M., Omarkulov B.K., Dzhar mukhametova A.S., Akhmetova V.T., Dosbayeva A.M. On the issue of pathogenetic and molecular-genetic mechanisms of the type 2 diabetes mellitus development and its complications in the early stages of carbohydrate metabolism disorders. Review // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 2, pp. 183-196. DOI 10.34689/SH.2023.25.2.025

Дюсупова А.А., Глушкова Н.Е., Беляева Т.М., Юрковская О.А., Фаизова Р.И., Святова Г.С., Березина Г.М., Омаркулов Б.К., Джармухаметова А.С., Ахметова В.Т., Досбаева А.М. Қант диабеті 2 типінің дамуының патогенетикалық және молекулалық-генетикалық механизмдерінің дамуы және оның көмірсу алмасуының бұзылуының ерте сатыларындағы асқынұлары туралы сұраққа. Әдеби шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2023. 2 (Т.25). Б. 183-196. DOI 10.34689/SH.2023.25.2.025

**Введение**

Сахарный диабет (СД) с его тяжелыми последствиями остается важнейшей мировой проблемой, учитывая негативное влияние болезни на социум и экономику всех государств, особенно с невысоким уровнем дохода. Уже в первом докладе Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (2016), посвященном СД, прозвучали тревожные цифры: в мире зарегистрировано 422 миллиона больных, преимущественно с СД 2 типа [79].

К сожалению, на конец 2021 года, это число достигло 537 млн. человек (International Diabetes Federation, IDF), что соответствует в мировом масштабе 10% взрослых в возрастной категории 20-79 лет. Помимо этого, IDF дает не менее утешительный прогноз на будущее, в частности, к 2030 году предполагается 643 млн. больных СД и к 2045 г. увеличение до 784 млн. страдающих этим недугом. [54,82]. С учетом выше сказанного, сложно делать какие-либо прогнозы относительно распространения этого заболевания, которое приобрело характер пандемии.

В период, когда планету охватила новая коронавирусная инфекция, СД выступил в роли одной из ведущих после сердечно-сосудистой патологии причин осложненного и с высокой вероятностью, в 2-3 раза выше, летального исхода течения COVID-19. Специалистами высказывается версия о взаимосвязи начала нарушений со стороны углеводного обмена с COVID-19 с последующим увеличением риска развития СД2 [9, 13, 40].

**Цель:** обзор литературы, посвященной патогенетическим и генетическим механизмам формирования СД2 и его осложнений на ранних этапах нарушений углеводного обмена.

**Стратегия поиска:** Поиск научных публикаций по представленной теме проводился в базах данных доказательной медицины (PubMed, Scopus, Cochrane Library, Medline), в электронных научных ресурсах (e-Library, CyberLeninka, медицинские сайты стран ближнего зарубежья), который позволил выявить около 145 литературных источников, 91 из них включены в данный обзор, в том числе 68 на английском языке. Глубина поиска составила 16 лет (2006 – 2022гг.). Это

связано с важностью основополагающих фундаментальных работ начала 21 века, раскрывающих базовые вопросы патогенеза и генетических основ развития нарушений углеводного обмена на ранних стадиях и при СД у представителей различных этнических групп. Такого рода исследования с больших охватом этносов в дальнейшем не осуществлялись.

**Критерии включения:** результаты современных исследований, выполненных с учетом всех требований доказательной медицины; данные фундаментальных базовых исследований, проведенных на этнически разнообразных группах; англо-и русскоязычные публикации.

**Критерии исключения:** «кейс-репорт»; источники ранее 2006 года, не соответствующие требованиям доказательной медицины; тезисы.

**Результаты и обсуждение**

Заболееваемость СД в Казахстане за период 2018-2020 годы выросла на 12,1% (Национальный регистр МЗ РК «Сахарный диабет»).

К началу 2021 года число больных составило 382 тыс., в том числе с СД2 - 352 тыс., а количество инвалидов по СД достигло 20,5 тыс. (2,9%; 2020) [54,2].

На 1 июля 2022 года официальное число больных с диабетом в РК выросло до 439 327 человек, из них с СД2 - 412 549 человек, в том числе 343 случая у детей [18].

По данным национального проекта NOMAD при обследовании 14 948 человек возрастной группы 20-79 лет в четырёх областях Казахстана СД2 верифицирован у 8,2% (в том числе впервые выявлен у 6,1%), предиабет - у 38,2%.

Распространенность СД2 по уровню гликированного гемоглобина (HbA1c) составила в Алматинской области - 9,3%, Акмолинской области - 7,6%; Южно-Казахстанской области - 7,0%; и Карагандинской области - 8,3% [19].

Такие сведения заставляют задуматься над проблемой ранней диагностики нарушений углеводного обмена и необходимостью проведения при этом профилактических мер.

Известно утверждение о том, что взаимосвязь между ростом плода в утробе матери и ранним постнатальным воздействием окружающей среды

считалась ключевой для проявления диабета в более взрослом возрасте, так как ранняя адаптация к дефициту питания может привести к постоянному изменению физиологии энергетического обмена и к выраженным метаболическим нарушениям у взрослых (процесс называемый «метаболическим программированием») [68,30,70]. В последние десятилетия выявлена растущая распространенность СД2 у детей и подростков [75].

В этой связи одним из приоритетных вопросов клинической медицины является изучение метаболических нарушений на стадии предиабета, который предшествует развитию СД2 [7, 32].

В 2021 г. в мировом масштабе предиабет выявлен у 541 млн. взрослых (10,6% населения), с неблагоприятным прогнозом распространения среди 730 млн. человек к 2045 г. [54].

В российском эпидемиологическом исследовании NATION предиабет диагностирован у 19,3% (около 20,7 млн.) населения в возрастной категории 20–79 лет [6].

Одним из причинных фоновых факторов, предшествующих развитию СД2, является ожирение, при котором неизбежно присутствуют метаболические нарушения. В мире высоких технологий ожирение с сопровождающими его катастрофическими последствиями приобрело характер пандемии, оказывая негативное влияние на здравоохранение, социум и экономику всех стран.

Чаще всего ожирение связывают с высоким риском развития патологии со стороны сердечно-сосудистой системы и СД2 (в основе половины случаев СД2 лежит повышенный индекс массы тела (ИМТ)). Трансформация предиабета в СД2 за 5 лет колеблется пределах от 20 до 65% [16]. Аналогия представлена и в более раннем исследовании, причем годовой коэффициент конверсии предиабета в диабет оценивается в 5–10% [67].

Что касается лиц подросткового возраста на фоне избыточного веса еще до развития предиабета, в период прогрессирующих изменений со стороны обмена углеводов уже могут наблюдаться нарушения функции  $\beta$ -клетки, что создает предпосылки для снижения толерантности к глюкозе. Однако ранние метаболические процессы, предшествующие НТГ и развитию СД2 у подростков, остаются недостаточно изученными. Закономерный итог развития болезни с характерным нарушением выработки инсулина и формированием инсулинорезистентности (ИР) - СД2 во взрослом периоде [10].

Литературные источники свидетельствуют о том, что причинным фактором формирования не только СД2, но и заболеваний ССС, начиная от нарушения функции эндотелия до манифестации недостаточности сердечной деятельности (СН), является предиабет.

Так в многоцентровом скрининговом исследовании РФ, посвященного изучению частоты встречаемости СД2 у лиц с заболеваниями сердца, установлено, что инсулиннезависимый диабет встречался в 8–14% случаев больных с заболеваниями ССС, предиабет - в 14,6–36,4% [22]. В процессе наблюдения продолжительностью 14 лет, в котором участвовало 11 057 человек без сахарного диабета, вероятность

формирования СН у больных с гликозилированным гемоглобином на уровне предиабета на 40% превышала возможность ее развития на фоне нормогликемии [66].

Но, несмотря на важность обозначенной проблемы, предупреждению СД клиницистами по-прежнему уделяется недостаточное внимание. Так, в научном проекте PARADIGM-FH установлено, что из 8274 больных с недостаточностью сердечной деятельности лишь у 35% исследуемых в истории заболевания указан СД. В рамках проекта СД2 впервые диагностирован у 13% больных, предиабет – у 25%. То есть клинические проявления метаболических нарушений в форме предиабета и СД2 не были своевременно обнаружены у 38% больных со сниженной фракцией выброса левого желудочка [59].

СД2 выступает в качестве общепризнанного фактора риска ССЗ. Следует отметить, что еще до клинической манифестации СД2 вследствие нарушений метаболизма глюкозы с развитием гиперинсулинемии и последующей ИР формируются макро- и микроангиопатии. Патогенетически поражение сосудов у лиц с ССЗ на фоне ИР характеризуется стабильным воспалительным прогрессированием ранней эндотелиальной дисфункции. Это закономерно вовлекает моноциты с последующим формированием пенных клеток и жировых полосок. С течением времени это приводит к образованию большого числа разных по размеру бляшек атеросклероза, которые на фоне системного воспаления нестабильны и могут разрываться, заканчиваясь обструктивным тромбозом. Особенностью таких бляшек у диабетиков является повышенный процент жира, и, в сравнении с недиабетиками, они характеризуются более выраженной степенью воспалительного процесса и высоким риском тромбоза [15].

Последнее утверждение нашло отражение в проекте, включившем 255 пациентов с диагнозом: острый коронарный синдром. После проведенной коронароангиографии установлено, что множественное поражение сосудов при диабете и предиабете встречалось статистически значимо чаще по сравнению с контролем. И нельзя не отметить тот факт, что существенной разницы в тяжести атеросклероза венечных сосудов при диабете и предшествующем ему состоянии не обнаружено [24]. Таким образом, предиабет выступает в роли неблагоприятного причинного фактора, инициирующего начало тяжелых, с осложнениями заболеваний, существенно снижающих качественный уровень жизни больного.

Во всем мире СД является ежегодной причиной около 5 млн. летальных исходов, что относит его к одной из самых тяжелых патологий на современном этапе [53]. Больные погибают от осложнений СД, в частности, ангиопатий, развивающихся значительно раньше верификации диагноза [20]. Положение усугубляется тем, что почти половина пациентов не подозревают о своем тяжелом недуге [53]. Есть сведения, что период от начального повышения глюкозы в крови и первых симптомов заболевания до верификации СД2 составляет 7-12 лет [20]. В это же время появляются первые признаки нарушения

функции эндотелия, запускающего процесс поражения сосудов, диабетических ангиопатий в том числе. То есть эндотелиальная дисфункция (ЭД) при СД формируется гораздо раньше появления клиники кардиоваскулярных заболеваний [20,22].

Есть предположение о том, что дисфункция эндотелия начинается с изменения секреции биологически активных факторов клетками эндотелия [20,74], которые обеспечивают тонус клеток сосудистой гладкой мускулатуры (ГМК), препятствуют адгезии к сосудистой стенке форменных элементов крови, участвуют в регуляции иммунновоспалительных процессов в стенке сосудов.

Под влиянием изменяющихся физико-химических и гуморальных факторов окружающей клетки эндотелия среды запускается продукция расширяющих сосуды эндотелиальных субстанций (оксида азота (NO), простаглицина (PGI<sub>2</sub>), брадикинина и др.); сужающих сосуды веществ (эндотелина-1, ангиотензина II, тромбоксана A<sub>2</sub> и др.) [23]. К перечню заболеваний, связанных с дисфункцией эндотелия, относят артериальную гипертензию (АГ), коронарную болезнь сердца (КБС), хроническую сердечную недостаточность (ХСН), заболевание периферических артерий, СД и хроническую болезнь почек (ХБП) [74, 65].

Однако роль эндотелиальной дисфункции при ранних обменных нарушениях - остаётся малоизученной и, конечно же, нуждается в глубоком исследовании.

Поэтому, в современных условиях оценка ЭД при наличии метаболических нарушений должна иметь комплексный и системный характер, базироваться на изучении маркеров повреждения эндотелия, вазоконстрикторных и вазодилаторных субстанций и др.

Исследования на животных показали, что белая жировая ткань (WAT) и в основном висцеральная, по-видимому, являются основным источником маркеров воспаления при СД2, но также и мишенью воспалительного процесса у людей с диабетом. Он продуцирует цитокины и некоторые другие биологически активные вещества, участвующие в воспалении, в частности, интерлейкины (IL): IL-1, IL-6, IL-10, лептин, фактор некроза опухолей-α (ФНО-альфа), адипонектин, моноцитарный хемоаттрактантный белок, ангиотензиноген и многие другие, в совокупности называемые адипокинами [81,29]. Дальнейшая инфильтрация жировой ткани макрофагами и иммунными клетками (В-клетками и Т-клетками) запускает локальное и системное хроническое воспаление слабой степени, вырабатывая больше цитокинов и хемокинов, которые служат патологической связью между ожирением, ИР и диабетом [69].

Увеличенное содержание маркеров воспаления и индикаторов острой фазы (фибриноген, С-реактивный белок (СРБ), IL-6, ингибитор активатора плазминогена-1, сиаловую кислоту) доказывает ассоциацию воспаления с ожирением и СД2 [56]. Хроническая активация провоспалительных путей в клетках-мишенях действия инсулина может способствовать ожирению, ИР и связанным с ним метаболическим нарушениям, включая СД2 [64]. Выявление потенциальных путей, связывающих воспаление с диабетом, вызвало растущий интерес к борьбе с воспалением, чтобы

помочь предотвратить и контролировать диабет и связанные с ним состояния, а также к улучшению стратификации риска для диабета с использованием воспалительных биомаркеров в качестве потенциальных показателей.

Развитие СД2 сопровождается хроническим воспалением слабой степени с продукцией высоких уровней воспалительных белков. СРБ считается основным воспалительным маркером СД2, который продуцируется клетками печени, и его экспрессия регулируется IL-6 и ФНО-α, продуцируемыми адипоцитами [48].

Огромное количество когортных исследований, отметивших повышенные уровни СРБ у мужчин и женщин [21] установили, что СРБ является фактором риска развития СД2. Связь между СРБ и СД2 не зависит от ИР и ИМТ. Многие исследования выяснили роль СРБ в развитии СД2, сообщая, что даже после корректировки ИМТ связь между уровнем СРБ и частотой СД2 оставалась статистически значимой [22]. Более того, наблюдаемые гендерные различия демонстрируют превалирование риска развития диабета у женщин [37].

Хорошо известно, что СРБ является распространенным воспалительным биомаркером, который повышен в крови субъектов с тяжелым воспалением и заболеваниями, включая СД2 и ССЗ. Некоторые другие исследования также показали, что более высокие уровни СРБ положительно связаны с повышенным риском развития диабета [57]. Тем не менее, в сингапурском исследовании населения Китая, включающем 571 пациентов с СД2 и 571 контрольную группу уровень СРБ не был положительно связан с более высоким риском развития диабета. В популяционном когортном исследовании EPIC-Norfolk, включающем 293 случая диабета и 708 контролей связь между уровнем СРБ в сыворотке крови и встречающимся диабетом была незначительной после полной коррекции потенциальных факторов [85].

Установлено, что повышенный уровень СРБ индуцирует ИР с помощью возможных механизмов, которые включают стимулирование продукции тромбогенных агентов, активацию каскада комплемента, усиление экспрессии молекул эндотелиальной адгезии и снижение эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) [50]. Кроме того, было обнаружено, что у женщин с АГ и без нее значительно более высокий уровень СРБ по сравнению с мужчинами. Не выявлено значимой связи между СРБ и СД2, наблюдаемой у мужчин без АГ [43].

Исследование *Hyemin Jeong* также свидетельствует о том, что СРБ в плазме крови положительно связан с повышенным риском развития диабета, дислипидемии и метаболического синдрома в общей популяции [52].

Одним из достаточно изученных многофункциональных провоспалительных цитокинов, который повышен в крови пациентов с СД2, выступает ФНО-α, обладающий ауто- и паракринным действием и продуцирующийся макрофагами, в основном, жировой ткани. Пристальное внимание исследователей уделяется уточнению места ФНО-α и патогенетическим механизмам его влияния на снижение восприимчивости

инсулина периферическими тканями (жировой и мышечной) [3,21,84].

С физиологической точки зрения ФНО- $\alpha$  регулирует иммунные процессы, является участником пролиферативных процессов и дифференцирования разного рода клеток, влияет на процесс запрограммированной клеточной гибели, способствует продукции ряда цитокинов [86].

ФНО-альфа является связующим звеном между ИР, ожирением и воспалением островков. Его производство в жировой ткани, по-видимому, способствует воспалению и гибели бета-клеток в панкреатических островках и вызывает дополнительную ИР в периферических тканях [84].

Избыточно секретируемые жировой тканью медиаторы воспаления (лептин, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-8 и др.) и адипоцитокны при ожирении, подавляя активность фермента фосфоинозитол-3-киназы субстрата инсулинового рецептора, способствуют формированию ИР и самостоятельно влияют на ангио- и атерогенез [21].

Увеличенное содержание ФНО- $\alpha$  в крови при СД2, обусловленное их повышенной продукцией моноцитами-макрофагами, закономерно способствует развитию воспалительного процесса системного характера, ускоряющему формирование атеросклероза при этой патологии [11].

Таким образом, провоспалительный цитокин ФНО- $\alpha$  играет немаловажную роль в возникновении системного воспаления, инсулинорезистентности, атеросклеротическом процессе при СД2. В этой связи, приоритетным остается изучение его клинической, диагностической и прогностической значимости на ранних стадиях нарушения углеводного обмена у лиц с избыточным и нормальным весом.

Одним из грозных осложнений СД, о котором следует упомянуть, является диабетическая нефропатия (ДНП). Ранним маркером не только ДНП, но и сосудистых заболеваний, у пациентов с диабетом, является наличие микроальбуминурии. Микроальбуминурия определяется как состояние, при котором альбумин выводится из организма (моча в течение 24 часов) со скоростью от 20 до 200 мкг / мин или от 30 до 300 мг / сутки.

Важно проводить скрининг микроальбуминурии в моче с использованием уровня альбумина в моче для прогнозирования развития и прогрессирования диабетической нефропатии [90].

В систематическом обзоре и мета-анализе, включающем 148350 случаев, описано влияние альбуминурии и низкой СКФ на риск сердечно-сосудистой, связанной с патологией почек, и общей смертности. При этом микро- и макроальбуминурия оказались значимыми факторами риска для всех трех исходов, а низкая СКФ и альбуминурия могут выступать в качестве независимых факторов риска [83].

Следовательно, микроальбуминурия может выступать ранним маркером поражения почек при диабете и поэтому актуальным является ее определение на ранних стадиях у лиц группы риска развития СД, состоянии предиабета, что позволит предупредить грозные осложнения со стороны почек при прогрессировании нарушения углеводного обмена.

Кроме указанных выше факторов риска и маркеров развития СД и его осложнений, большое внимание на современном этапе посвящено поиску генетических маркеров СД2, которые позволили бы проводить скрининг и выявлять группы риска для последующего персонализированного подхода к ведению данной группы.

Формирование СД2 определяется индивидуальным геномом человека, содержащим гены, которые под влиянием тех или иных причин внешней среды нацелены провоцировать развитие заболевания с клиническими следствиями повышенного уровня глюкозы в крови [76]. Доказано, что отдельная популяция с привычным рационом питания и жизненным стилем отличается своим характерным набором генотипов и соотношением частот встречаемости разных аллелей и генотипов. Поэтому итоги генетических исследований относительно ассоциаций вариантов полиморфных локусов с мультифакторными патологиями, характерных для одной популяции, часто отличаются от результатов, полученных на иных этнических группах. С целью обнаружения генов-маркеров в группе риска по развитию СД2 каждая популяция должна изучаться отдельно. Помимо этого, в связи с тем, что в возникновении СД2 в совокупности участвует не один ген, при определении возможности развития СД2 нужно учитывать взаимодействия генов между собой (генетически гетерогенная патология).

В патогенетических механизмах формирования СД2 задействовано большое количество генов-кандидатов. Полигенная природа СД2 подтверждается обнаружением порядка 30 генов и их вариантов, лежащих в основе предрасположенности к этому заболеванию [71].

По направленному действию в основе генетической предрасположенности к СД лежат два вида генов: гены, отвечающие за формирование ИР в тканях на периферии, таких как печень, мышцы, и гены, оказывающие влияние на нарушение роста, пролиферации, развития и функции  $\beta$ -клеток.

Одним из ведущих генов, отвечающих за нарушение функции  $\beta$ -клеток является Transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) ген, отвечающий за кодирование  $\beta$ -катенина ядра рецептора, активирующий Wnt-сигнальный путь, пептидам которого отводится основная функция в делении, дифференцировке клеток эмбриона в обычных условиях. Есть предположение, что общее число  $\beta$ -клеток взаимосвязано с конкретными вариантами TCF7L2 гена. Взаимосвязь этого гена и СД2 обнаружена в различных этносах Азии, Америки и Европы [33,58,45,49].

При изучении ассоциаций генов, предрасполагающих к развитию СД2, обнаружен полиморфизм гена TCF7L2 - rs7903146, отвечающий за активность, дифференцировку  $\beta$ -клеток поджелудочной железы и их пролиферацию [91].

В целом сильную взаимосвязь с СД2 в гене TCF7L2 показали два одиночных нуклеотидных полиморфизма (rs12255372 и rs7903146) [45]. Последнее нашло подтверждение в исследованиях на многих этнических азиатских [33,51], афро-карибской, афро-американской [61] и европейских популяциях [34,36,77,78].

В дальнейшем взаимосвязь ряда полиморфных однонуклеотидных локусов (ОНП) TCF7L2 гена и СД2 подтвердилась многими исследованиями на различных этнических популяциях. Самую выраженную связь с СД2 продемонстрировали располагающиеся в интронах 3 и 4 ОНП rs7903146 и rs12255372 [51,87].

В процессе гипергликемических клэмпов исследовано сочетанное влияние на стимулированную 3 разными секретогонами продукцию инсулина 8 связанных с функцией β-клеток локусов, в том числе TCF7L2, характеризующих риск развития СД2. Установлена статистически значимая негативная корреляционная зависимость первой стадии экскреции инсулина с количеством аллелей риска, при отсутствии зависимости последней со второй стадией инсулиновой продукции. Из этого следует, что совокупность этих рискованных аллелей в основном регулирует стимулированную глюкозой экскрецию инсулина [49].

Установлена взаимосвязь полиморфизма rs7903146\*Т TCF7L2 гена с повышенной выработкой инсулина β-клетками поджелудочной железы, глюкозы печенью, действием стимулирующих секрецию инсулина гормонов ЖКТ и с вероятностью возникновения СД2 [63]. Активность переноса генетической информации с ДНК на РНК TCF7L2 гена в островках Лангерганса у гомозиготных носителей полиморфизма rs7903146\*Т преобладала по сравнению с представителями других генотипов в 5 раз. Есть предположение, что фактор переноса генетической информации, который кодирует ген TCF7L2, оказывает влияние на проявление активности гена проглюкагона и на образование в эндокринных L-клетках кишечника глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) [62].

Взаимосвязь полиморфизмов rs12255372 и rs7903146 TCF7L2 гена с СД2 подтверждена также и в исследованиях на русской популяции населения г. Москвы, Новосибирской области и Республики Башкортостан [4,12]. Более того, сочетание генотипов предрасположенности полиморфизмов rs1801282 и rs7903146 соответственно PPARG2 и TCF7L2 генов обнаружено у 74,4% пациентов с СД2 в русском этносе Новосибирской области. При этом, в 56% случаев генотипы были связаны с нарушением функции β-клеток и ИР, у 42,2% пациентов - только с ИР и у 0,8% - с нарушением функции β-клеток. Кроме того, пациенты с СД2, обладатели генотипа Т/Т полиморфизма rs7903146 TCF7L2 гена, отличались меньшим ИМТ, в то время как у обладателей аллелей предрасположенности сочетания обоих генов обнаружен больший уровень глюкозы в крови натощак и после нагрузки [4].

Продуктом гена, отвечающего за восприимчивость инсулина периферическими тканями, оказывается рецептор из супер семейства ядерных (группа факторов переноса генетической информации), который активируется пролифератором пероксисом (PPARγ). В результате этой активации и соединения с ретиноидным рецептором X образуется гетеродимер, который взаимодействует с характерными генетическими последовательностями, кодирующими принимающие участие в метаболизме липидов и глюкозы белки [27,58].

Стимуляция PPARG2, который принимает участие в регуляции обмена жирных кислот, способствует

разделению функций адипоцитов, что ускоряет адипогенез. Установлено, что монозиготные по *Pro12Pro* носители характеризуются большими ИР, ожирением, а также повышенной в сравнении с обладателями маркера *A1A1a* (OR~1,14) на 20% вероятностью развития СД2. Встречаемость аллеля риска 12Pro колеблется в разных популяциях населения Европы в пределах 79–83%, Америки - 87–94%, Азии - 92–99%, а в русской популяции эта частота составила 85% [14,55,60,89].

Тем не менее в иных популяциях декларируемая раньше некоторыми исследовательскими группами взаимосвязь полиморфизма *Pro12A1a* PPARγ гена с СД2 не получила подтверждения, в частности, у жителей Китая [58] и Индии [72].

Взаимосвязь генов PPARγ, TCF7L2 с формированием СД изучалась и у кыргызов, что позволило выяснить роль локусов *IVS3C/T*, *Pro12A1a*, *Val109Asp* и *G2548A* соответствующих генов *TCF7L2*, *PPARγ*, оментина и лептина в клинической манифестации СД 2 типа в основном вследствие межгенных взаимоотношений, и связь полиморфизмов *Glu23Lys*, *G276T* генов *KCNJ11u* *ADIPOQ* с инсулиннезависимым СД [8].

Установлено, что у жителей Европы важным фактором вероятности развития инсулиннезависимого СД выступает аллель *IVS3-T* локуса *IVS3C/T* TCF7L2 гена [12, 35, 73], которая существенно отличается по распространенности у азиатов и европейцев: 5—15% у первых, в том числе у кыргызов – 11% [88], и 36— 46% - у вторых. У африканцев она достигает 50% [46].

При этом у азиатов в сравнении с европейской популяцией одиночный полиморфизм *IVS3C/T* TCF7L2 гена слабо или совсем не связан с СД 2 типа [26,47]. Скорее всего, это связано с неодинаковой распространенностью аллеля *IVS3-T* среди жителей Азии и Европы и этнической особенностью генетической структуры СД 2 типа и межгенных, а также генсредовых взаимоотношений генетической основы инсулиннезависимого СД в указанных этносах.

По данным исследователей были изучены полиморфизмы rs4607517, rs7566605 соответственно генов *GCK*, *INSIG2*, которые было доказано имеют ассоциации с СД2 и ожирением [31,38]. Исследование показало, что эти гены, ассоциированные с СД2 и ожирением в других этнических популяциях, также связаны с этими заболеваниями в казахской популяции. Были продемонстрированы значимые ассоциации полиморфизмов в генах *GCK-YKT6* и *INSIG2* с риском развития СД2 и ожирения [17].

Что касается казахской популяции, то были изучены варианты генов, которые продемонстрировали взаимосвязь с возникновением избыточного веса, АГ и СД по двум патогенным факторам мутаций *SIFT* и *PolyPhen2*.

Выделено семь полиморфизмов rs1801133, rs1058808, rs4684677, rs1799971, rs738409, rs6265, rs1801394 соответствующих *MTHFR*, *ERBB2*, *GHRL*, *OPRM1*, *PNPLA3*, *BDNF*, *MTRR* генов, мутантные формы 4х из которых наблюдались чаще всего: rs1058808- в 50% случаев, rs1799971 - в 21.2%, rs738409 - в 26.9% и rs1801394 - 21.2% [1].

Сихаева Н. С. в своей диссертационной работе по теме «Роль генетических факторов в развитии метаболических заболеваний в казахской популяции», которая была выполнена в рамках научного проекта (2013-2015 гг.), НТП (2014-2016 гг.), обнаружила статистически достоверные ассоциации между полиморфизмами генов SLC30A8, TSPAN8/LGR5, FABP2, и FTO и риском развития СД2 в казахской популяции. Были идентифицированы 12 потенциальных генов-кандидатов (MST1L, HLA-DRB5, PRRC2A, KIR2DS4, SERP170, ТЕКТ4, OR2T34, ANKMY2, KIAA1671, TMEM191C, PPP6R2, FRG1), которые могут быть вовлечены в развитие морбидного ожирения [17].

Анализ доступных литературных данных о молекулярно-генетических исследованиях в разных этнических группах свидетельствует о недостаточном изучении генов-кандидатов риска развития СД2 в казахской популяции. Соответствующая информация о молекулярно-генетических исследованиях у лиц казахской популяции населения РК касается, в основном, ожирения, метаболического синдрома, и лишь небольшая часть работ, в том числе выполняемых в настоящее время, посвящена изучению генов, ассоциированных с СД2. На сегодняшний день отсутствует сведения об изучении, например, генов PPARG (rs18012824) и TCF7L2 (rs7903146) в казахской популяции на начальном этапе развития нарушений обмена углеводов. Поэтому изучение роли данных генов в развитии СД2 в РК, диагностическая и прогностическая ценность которых дискутируется зарубежными учеными, является весьма актуальным.

Современный уровень развития генетики на молекулярном уровне позволил выделить порядка 100 генетических мутаций, определяющих предрасположенность к СД 2 типа, хотя остается еще много вопросов относительно путей их воздействия [42, 44].

В последнее время различные варианты клинического течения СД связывают с конкретными генотипами. Сегодня однозначно нельзя сказать, что формирование СД2 является результатом эффекта совокупности отдельных генетических мутаций либо способствующего или, напротив, препятствующего развитию данной патологии сложного сочетания генов. На данный момент эти вопросы требуют уточнения, так как их решение и выяснение молекулярных путей воздействия потенциально значимых генов позволит лучше разобраться в патофизиологических механизмах возникновения СД2 и выделить конкретные категории лиц с повышенной вероятностью его развития с целью оказания полного комплекса превентивных мер [5].

#### **Заключение.**

Следовательно, обзор литературных данных относительно вопросов патогенеза и особенностей развития СД2 с его осложнениями на молекулярно-генетическом уровне позволяет констатировать тот факт, что разработка алгоритма ранней диагностики, профилактики и лечения на этапе метаболических нарушений и предиабета является главным направлением превентивной медицины в отношении СД2 на современном этапе. Сохраняется достаточное количество вопросов, касающихся патогенетических основ нарушения функции  $\beta$ -клеток, измененного

гастроинтестинального ответа, роли центральной нервной системы, почек и др. систем организма в возникновении дефекта обмена углеводов на начальных стадиях развития. В то же время не вызывает сомнений, что понимание патогенетической сущности повышения уровня глюкозы в крови в начале, обратимость изменений, возникающих на этапе предиабета, способствуют предотвращению либо существенно более позднему началу манифестации СД2. Предупреждение развития СД и его тяжелых последствий - первоочередная задача современной клинической медицины, реализация которой позволит повысить качество и продолжительность жизни больных сахарным диабетом, а также снизить негативное влияние этой патологии на социум и экономику всех государств мира. Поэтому с учетом тревожной тенденции к увеличению встречаемости метаболических нарушений среди подростков и взрослых СД2, а также ССЗ среди лиц молодого трудоспособного возраста, высокую актуальность приобретают исследования, направленные на оценку факторов риска и разработка персонализированных программ их профилактики.

**Конфликт интересов:** Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов, а также, что ни одна часть данной статьи не была опубликована в открытой печати и не находится на рассмотрении в других издательствах.

**Вклад авторов:** Поскольку статья является обзорной, поиск материалов выполнялся всеми авторами по отдельным алгоритмам, а решение о не включении отдельных материалов принималось коллегиально.

**Финансирование:** Работа выполнена в рамках научного гранта по теме ИРН АР14870019 «Разработка персонализированного подхода к ранней диагностике и профилактике предиабета у лиц казахской популяции с учетом клинко-лабораторных, молекулярно-генетических особенностей его развития», за счет финансирования МОН РК.

#### **Литература:**

1. Акильжанова А.Р., Кожамкулов У.А., Каиров У.Е., Рахимова С.Е., Ахметова А.Ж., Ережепов Д.А., Молкенов А.Б., Абилова Ж.М., Жумадилов Ж.Ш. Исследование генетических вариантов, ассоциированных с гипертонией, ожирением и диабетом у лиц казахской популяции для последующего изучения взаимосвязей генетических вариантов и метаболома // Наука и Здравоохранение. 2016. №4. С. 30-42.
2. Алимханова К.Н., Жолдасбекова А.С., Исакова Н.Н., Сактапов А.К., Нургалиева Ж.Ж. Эпидемиологические проявления сахарного диабета в современном мире // Вестник КазНМУ. 2020. 3. С.386-389.
3. Аметов А.С. Сахарный диабет 2-го типа. Проблемы и решения/ А.С. Аметов. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 704 с.
4. Бондарь И.А., Филипенко М.Л., Шабельникова О.Ю., Соколова Е.А. Ассоциация полиморфных маркеров rs7903146 гена TCF7L2 и rs1801282 гена PPARG (Pro12Ala) с сахарным диабетом 2 типа в Новосибирской области // Сахарный диабет. 2013. Т.16. №4. С. 17-22.



5. Бондарь И.А., Шабельникова О.Ю. Генетические основы сахарного диабета 2 типа // Сахарный диабет. 2013. (4):11–16.
6. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) // Сахарный диабет. 2016. 19(2):104–112.
7. Демидова Т.Ю., Кишкочич Ю.С. Предиабет: современное состояние проблемы и возможности коррекции. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;3(10(II)):60-67.
8. Исакова Ж.Т., Талайбекова Э.Т., Жыргалбекова Б.Ж., Миррахимов Э.М., Алдашева Н.М., Алдашев А.А. Межгенные взаимодействия и вклад полиморфных локусов генов KCNJ11, ADIPOQ, оментина, лептина, TCF7L2 и PPAR $\gamma$  в развитие сахарного диабета 2-го типа в кыргызской популяции: предварительные результаты исследования по типу случай—контроль с использованием MDR-анализа // Проблемы эндокринологии 2018. - Т. 64. - №4. - С. 216—225.
9. Каруу Б., Хаджадж С., Варни М. Фенотипические характеристики и прогноз стационарных больных с COVID-19 и диабетом: исследование КОРОНАДО // Diabetologia. 2020 <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05180-x>.
10. Миняйлова Н.Н., Сундукова Е.Л., Ровда Ю.И. Гиперлептинемия и ее клинико-метаболические ассоциации при синдроме инсулинорезистентности у детей и подростков // Педиатрия. 2009. Т.88, №6. С.6–13.
11. Мирзоева Л.А., Никифоров Н.Г., Аладинский В.А., Недосугова Л.В., Собенин И.А. Повышение спонтанной и индуцированной секреции провоспалительного цитокина ФНО - $\alpha$  моноцитами-макрофагами крови больных сахарным диабетом 2-го типа // Проблемы эндокринологии 2014. 5:22-25с. doi: 10.14341/probl201460522-25.
12. Никитин А.Г., Потапов В.А., Бровкин А.Н., и др. Ассоциация полиморфных маркеров гена TCF7L2 с сахарным диабетом 2-го типа // Клиническая практика. - 2014. №1. С.4-11.
13. Новикова Ю.Л., Семенова Т.Н., Пашков К.А., Коротков Д.Ю. Нарушение обмена веществ при сахарном диабете // Молодой ученый, Международный научный журнал. 2022. 22(417). С. 567-570.
14. Потапов В.А. Поиск генетических маркеров, определяющих предрасположенность к сахарному диабету 2 типа. - М; 2010. 24с.
15. Рекомендации по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям. EASD/ESC Рабочая группа по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям Европейского общества кардиологов (ESC) в сотрудничестве с Европейской ассоциацией по изучению диабета (EASD). URL: [https://scardio.ru/content/Guidelines/Diabet\\_esc\\_2014.pdf](https://scardio.ru/content/Guidelines/Diabet_esc_2014.pdf).
16. Российское кардиологическое общество. Российское научное медицинское общество терапевтов. Антигипертензивная лига. Организация содействия развитию догоспитальной медицины «Амбулаторный врач». Ассоциация клинических фармакологов. «Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний» (национальные клинические рекомендации) СПб.; 2017. 164С.
17. Сихаева Н.С., Джармуханов Ж.М., Накыш А.Т., Смагулова С.К., Шаймерденов С.А., Байдурун С.А., Жолдыбаева Е.В., Раманкулов Е.М. Ассоциация полиморфизмов RS4607517 IRS7566605 с риском развития диабета 2 типа и ожирения в казахской популяции // Eurasian Journal of Applied Biotechnology. №1, March. 2017. ISSN: 2617-1139. eISSN: 2617-1147.
18. Султаналиева Р.Б., Рысбекова Г.С., Абылова Н.К., Мурзакаримова Л.К. Эпидемиология и бремя сахарного диабета в мире и Кыргызстане // Здоровоохранение Кыргызстана. 2022, №4, С.19-25. doi:10.51350/zdravkg2022.4.10.2.19.
19. Токтарова Н.Н., Базарбекова Р.Б., Досанова А.К. Распространенность сахарного диабета 2 типа среди взрослого населения Казахстана (результаты регистрового национального исследования NOMAD) // Медицина (Almaty), 2017. №6 (180), С.43-51.
20. Хрунун И.А., Моргунов М.Н., Воробьев С.В., Терентьев В.П., Коган М.И. Эндотелиальная дисфункция и сахарный диабет 2 типа: новые маркеры ранней диагностики // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016. 15(5):59-63.
21. Черняева А.А., Кравчун Н.А. Активность фактора некроза опухоли- $\alpha$  у больных сахарным диабетом 2-го типа в сочетании с неалкогольной жировой болезнью печени // Акушерство. Гинекология. Эндокринология, 2013. С. 103-117.
22. Шестакова М.В., Чазова И.Е., Шестакова Е.А. Российское многоцентровое скрининговое исследование по выявлению недиагностированного сахарного диабета 2 типа у пациентов с сердечно-сосудистой патологией // Сахарный диабет. 2016. 19(1):24–29. DOI: 10.14341/DM7765.
23. Шишкин А.Н., Лындина М.Л. Эндотелиальная дисфункция и артериальная гипертензия // Артериальная гипертензия. 2008. Т.14, №4. Р. 315-319.
24. Açar B., Ozeke O., Karakurt M. et al. Association of Prediabetes With Higher Coronary Atherosclerotic Burden Among Patients With First Diagnosed Acute Coronary Syndrome // Angiology. 2019. 70(2):174–180. DOI:10.1177/0003319718772420.
25. Ahmed Mohamed Bahaeldin, Arig Aly Seif, Amira Ibrahim Hamed, Walaa Ahmed Yousry Kabiell Transcription Factor 7-Like-2 (TCF7L2) rs7903146 (C/T) Polymorphism in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus International Journal of Diabetes and Metabolism. 2020; V.26: 112 – 118. DOI:10.1159/000509756.
26. Alsmadi O., Al-Rubeaan K., Mohamed G., et al. Weak or no association of TCF7L2 variants with type 2 diabetes risk in an Arab population // BMC Med Genet. 2008. 9:72. doi: 10.1186/1471–2350—9—72.
27. Al-Naemi A.H., Ahmad A.J. Is the rs1801282 (G/C) Polymorphism of PPAR - Gamma Gene Associated with T2DM in Iraqi People? Open Access Maced J Med Sci. 2018 Mar 14;6(3):447-455. doi: 10.3889/oamjms.2018.156.
28. Anjum N., Jehangir A., Liu Y. Two TCF7L2 variants associated with type 2 diabetes in the Han nationality residents of China // J Coll Physicians Surg Pak. 2018. 28(10):794–797.

29. Antonopoulos A.S., Margaritis M., Coutinho P. et al. diponectin as a link between type 2 diabetes and vascular NADPH oxidase activity in the human arterial wall: the regulatory role of perivascular adipose tissue // *Diabetes*. 2015. №64. P. 2207–19.
30. Antosik K., Borowiec M. Genetic factors of diabetes. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2016. 64(Suppl 1):157–60
31. Apalasy Y., Moy F., Rampal S., Bulgiba A., Mohamed Z. Genetic associations of the INSIG2 rs7566605 polymorphism with obesity-related metabolic traits in Malaysian Malays // *Genetics and Molecular Research*. - 2014. - Vol. 13(3). - P. 4904-4910.
32. Barry E., Roberts S., Oke J., Vijayaraghavan S., Normansell R., Greenhalgh T. Efficacy and effectiveness of screen and treat policies in prevention of type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of screening tests and interventions // *BMJ* 2017;356:i6538.
33. Bodhini Dhanasekaran, Radha Venkatesan, Dhar Monalisa, Narayani Nagarajan, Mohan Viswanathan The rs12255372(G/T) and rs7903146 (C/T) polymorphisms of the TCF7L2 gene are associated with type 2 diabetes mellitus in Asian Indians // *Metab. Clin Exp*. 2007; 56 (9):1174-78.
34. Cauchi S., El Achhab Y., Choquet H. et al. TCF7L2 is reproducibly associated with type 2 diabetes in various ethnic groups: a global metaanalysis // *J Mol Med (Berl)*. 2007. 85(7):777-782. doi:10.1007/s00109—007—0203—4.
35. Cauchi St.J., Meyre David, Dina Christian et al. Transcription factor TCF7L2 genetic study in the French population: expression in human beta-cells and adipose tissue and strong association with type 2 diabetes // *Diabetes*. 2006. 55 (10), 2903-2908.
36. Chandak G.R., Janipalli C.S., Bhaskar S., et al. Common variants in the TCF7L2 gene are strongly associated with type 2 diabetes mellitus in the Indian population // *Diabetologia*. 2007. 50 (1), 63-67.
37. Choe W-S, Choi E-K, Han K-D, et al. Association of metabolic syndrome and chronic kidney disease with atrial fibrillation: a nationwide population-based study in Korea // *Diabetes Res Clin Pract*. 2019. 148. P.14–22.
38. DeMenna J., Puppala S., Chittoor G. et al. Association of Common Genetic Variants with Diabetes and Metabolic Syndrome Related Traits in the Arizona Insulin Resistance Registry: A Focus on Mexican American Families in the Southwest // *Hum Hered*. 2014. Vol. 78(1). P. 47-58.
39. Ding W, Xu L, Zhang L, Han Z, Jiang Q, Wang Z, Jin S. Meta-analysis of association between TCF7L2 polymorphism rs7903146 and type 2 diabetes mellitus // *BMC Med Genet*. 2018. 19:38.
40. Dyusupova A., Faizova R., Yurkovskaya O., et al. Clinical characteristics and risk factors for disease severity and mortality of COVID-19 patients with diabetes mellitus in Kazakhstan: A nationwide study // *Heliyon*, 2021, 7 (3), e06561.
41. Ferreira M.C., da Silva M.E.R., Fukui R.T., Arruda-Marques M.D.C., Dos Santos R.F. TCF7L2 correlation in both insulin secretion and postprandial insulin sensitivity // *Diabetol Metab Syndr*. 2018.10:37. doi: 10.1186/s13098-018-0338-1.
42. Franks P.W. Genetic risk scores ascertained in early adulthood and the prediction of type 2 diabetes later in life // *Diabetologia*. 2012. 55(10):2555–2558. doi: 10.1007/s00125-012-2683-1.
43. Garg V., Kumar M., Mahapatra H.S., Chitkara A., Gadpayle A.K. Sekhar Novel urinary biomarkers in pre-diabetic nephropathy. *Clin Exp Nephrol.*, 2015. V1. 19(5). P. 895-900.
44. Gaulton KJ. Mechanisms of type 2 diabetes risk loci // *Curr Diab Rep*. 2017. 17:72.
45. González-Sánchez J.L., Martínez-Larrad M.T., Zabena C., Pérez-Barba M., Serrano-Ríos M. Association of variants of the TCF7L2 gene with increases in the risk of type 2 diabetes and the proinsulin: insulin ratio in the Spanish population // *Diabetologia*. 2008. 51(11):1993–7.
46. Guinan K.J. Worldwide distribution of type ii diabetes associated TCF7L2 SNPs: evidence for stratification in Europe // *Biochem Genet*. 2012. 50(3-4):159-179. doi: 10.1007/s10528—011—9456—2.
47. Guo T., Hanson R.L., Traurig M., et al. TCF7L2 is not a major susceptibility gene for type 2 diabetes in pima indians: analysis of 3,501 individuals // *Diabetes*. 2007;56(12):3082-3088. doi: 10.2337/db07—0621.
48. Hage F.G. C-Reactive protein and hypertension. // *J Hum Hypertens*. 2014. 28. C. 410–5.
49. Hart L.M., Simonis-Bik A.M., Nijpels G., et al. Combined Risk Allele Score of Eight Type 2 Diabetes Genes Is Associated With Reduced First-Phase Glucose-Stimulated Insulin Secretion During Hyperglycemic Clamps // *Diabetes*. 2010;59(1):287-292. doi: 10.2337/db09-0736.
50. Hoffman R.P. Hyperglycemic endothelial dysfunction: does it happen and does it matter? // *J Thorac Dis*. 2015. 7. C. 1693–5.
51. Horikoshi M., Hara K., Ito C., et al. A genetic variation of the transcription factor 7-like 2 gene is associated with risk of type 2 diabetes in the Japanese population // *Diabetologia*. 2007. 50 (4), 747-751. doi: 10.1007/s00125-006-0588-6.
52. Hyemin Jeong, Sun-Young Baek, Seon Woo Kim, Eun-Jung Park, Jaejoon Lee C reactive protein level as a marker for 4. *BMJ Open*, 2019. 9:e, P.029861.
53. IDF. IDF Diabetes Atlas. Eighth edition; 2017. (Electronic resource). URL: [https://diabetesatlas.org/IDF\\_Diabetes\\_Atlas\\_8e\\_interactive\\_EN](https://diabetesatlas.org/IDF_Diabetes_Atlas_8e_interactive_EN).
54. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 10th ed. Brussels: IDF; 2021. URL: <https://www.diabetesatlas.org>.
55. Kaydashev I.P., Rasin A.M., Shlykova O.A., Gorbas I.M., Smirnova I.P., Petrushov A.V., et al. Frequency of Pro12Ala-polymorphism of the gene PPARγ2 in the Ukrainian population and its possible relation to the development of the metabolic syndrome // *Cytology and Genetics*. 2007. 41(5):298–302. doi: 10.3103/S0095452707050076.
56. Kengne A.P., Batty G.D., Hamer M. et al. Association of C-reactive protein with cardiovascular disease mortality according to diabetes status: pooled analyses of 25,979 participants from four U.K. prospective cohort studies // *Diabetes Care*. 2012. 35. C. 396–403.

57. Kim T.J., Lee J.W., Kang H.T., et al. Trends in blood pressure and prevalence of hypertension in Korean adults based on the 1998-2014 // *Yonsei Med J.* 2018. 59. 356–65.
58. Kim J.H., Song J., Park K.W. The multifaceted factor peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) in metabolism, immunity, and cancer. // *Archives of Pharmacol Research.* 2015. Vol.38, No.3. P.302–12. doi:10.1007/s12272-015-0559-x.
59. Kristensen S.L., Preiss D., Jhund P.S. et al. Risk Related to Pre-Diabetes Mellitus and Diabetes Mellitus in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Insights From Prospective Comparison of ARNI With ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial // *Circ Heart Fail.* 2016. 9(1):e002560. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002560.
60. Lecarpentier Y., Claes V., Vallée A., Hébert J.L. Interactions between PPAR Gamma and the Canonical Wnt/Beta-Catenin Pathway in Type 2 Diabetes and Colon Cancer // *PPAR Res.* 2017;2017:5879090. doi: 10.1155/2017/5879090.
61. Lewis Joshua P., Palmer Nicholette D., Hicks Pamela J., et al. Association analysis in african americans of European derived type 2 diabetes single nucleotide polymorphisms from whole genome association studies // *Diabetes.* 2008. 57 (8), 2220-2225.
62. Lou L., Wang J., Wang J. Genetic associations between Transcription Factor 7 Like 2 rs7903146 polymorphism and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of 115,809 subjects *Diabetol Metab Syndr.* 11, 56 (2019). <https://doi.org/10.1186/s13098-019-0451-9>
63. Lyssenko V., Lupi R., Marchetti P., et al. Mechanisms by which common variants in the TCF7L2 gene increase risk of type 2 diabetes // *J Clin Invest.* 2007. 117(8):2155-2163. doi: 10.1172/JCI30706
64. Marques-Vidal P., Schmid R., Bochud M. et al. Adipocytokines, hepatic and inflammatory biomarkers and incidence of type 2 diabetes // the CoLaus study. *PLoS One.* 2012. 7.
65. Martens C.R., Edwards D.G. Peripheral vascular dysfunction in chronic kidney disease // *Card. Res. Pract.* - 2011. 267257.
66. Matsushita K., Blecker S., Pazin-Filho A. et al. The association of hemoglobin A1c with incident heart failure among people without diabetes: the atherosclerosis risk in communities study // *Diabetes.* 2010. 59(8):2020–2026. DOI: 10.2337/db10–0165.
67. Mondal A.K., Das S.K., Baldini G., Chu W.S., Sharma N.K., Hackney O.G., Zhao J., Grant S.F., Elbein S.C. Genotype and tissue-specific effects on alternative splicing of the transcription factor 7-like 2 gene in humans // *J Clin Endocrinol Metab.* 2010. 95:1450–7.
68. Mühlhäusler B.S., Toop C., Gentili S. Nutritional Models of Type 2 Diabetes Mellitus // *Type 2 Diabetes.* Humana, New York, NY, 2020. P. 43-69.
69. Nikolaiczuk B.S., Jagannathan-Bogdan M., Shin H., Gyurko R. State of the union between metabolism and the immune system in type 2 diabetes // *Genes Immun.* 2011. 12. C. 239–50.
70. Papazafiropoulou A.K., Papanas N., Melidonis A., Maltezos E. Family history of type 2 diabetes: does having a diabetic parent increase the risk? // *Curr Diabetes Rev.* 2017. 13:19–25.
71. Parikh H., Lyssenko V., Groop Leif C. Prioritizing genes for follow up from genome wide association studies using information on gene expression in tissues relevant for type 2 diabetes mellitus // *BMC Med Genomics.* 2009. 2. 72.
72. Pattanayak A.K., Bankura B., Balmiki N., et al. Role of peroxisome proliferator—activated receptor gamma gene polymorphisms in type 2 diabetes mellitus patients of West Bengal (India) // *J Diabetes Investig.* 2014;5(2):188-191. doi: 10.1111/jdi.12130.
73. Peng S., Zhu Y., Lu B., et al. TCF7L2 gene polymorphisms and type 2 diabetes risk: a comprehensive and updated metaanalysis involving 121,174 subjects. *Mutagenesis.* 2013. 28(1):25-37. doi: 10.1093/mutage/ges048.
74. Potenza M.A., Gagliardi S., Nacci C. Endothelial dysfunction in diabetes: from mechanisms to therapeutic targets // *Curr. Med. Chem.* 2009. Vol. 16, №1. P. 94-112.
75. Pulgaron E.R., Delamater A.M. Obesity and type 2 diabetes in children: epidemiology and treatment // *Current diabetes reports.* 2014. V.14. №.8. P. 508.
76. Robertson R.P. The battered  $\beta$ -cell: usual suspects and guilt by association // *J Clin Endocrinol Metab.* 2011. 96(12):3672–3674. doi: 10.1210/jc.2011–2960.
77. Saxena Richa, Gianniny Lauren, Burt NoNI P. et al. Common single nucleotide polymorphisms in TCF7L2 are reproducibly associated with type, Helgason Agnar, Palsson Snaebjörn, Thorleifsson Gudmar, et al. Refining the impact of TCF7L2 gene variants on type 2 diabetes and adaptive evolution // *Nat. Genet.* 2007. 39 (2), 218-225.
78. Scott Laura J., Bonnycastle Lori L., Willer Cristen J., et al. Association of transcription factor 7 like 2 (TCF7L2) variants with type 2 diabetes in a Finnish sample // *Diabetes.* 2006. 55 (9), 2649-53.
79. Shaw J.E., Sicree R.A., Zimmet P.Z. BO3. Первый глобальный доклад BO3 по проблеме сахарного диабета, 2016 г. <http://www.who.int/en/>, Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. «Diabetes Research and Clinical Practice», <http://www.sciencedirect.com/science/journal>.
80. Sherwood Z. Prediabetes: definition, diagnostic criteria and treatment // *Journal of Diabetes Nursing,* 2018. Volume 22 No 3 Page: 24: JDN024.
81. Sotirios Tsalamandris corresponding author Alexios S. Antonopoulos, Evangelos Oikonomou, George-Aggelos Papamikroulis, Georgia Vogiatzi, Spyridon Papaioannou, Spyros Deftereos, and Dimitris Tousoulis The Role of Inflammation in Diabetes: Current Concepts and Future Perspectives // *Eur Cardiol.* 2019 г. 14(1): C. 50–59.
82. Standards of Medical Care in Diabetes—2020 Abridged for Primary Care Providers. American Diabetes Association // *Clinical Diabetes* 2020 Jan; 38(1): 10-38. <https://doi.org/10.2337/cd20-as01>
83. Tadashi Toyama, Kengo Furuichi, Toshiharu Ninomiya, Miho Shimizu, Akinori Hara, Yasunori Iwata, Shuichi Kaneko, Takashi Wada. The Impacts of Albuminuria and Low eGFR on the Risk of Cardiovascular Death, All-Cause Mortality, and Renal Events in Diabetic Patients: Meta-Analysis. 2013 г., PLOS.

84. Tilg H, Moschen A.R. Inflammatory mechanisms in the regulation of insulin resistance // *Mol Med*. 2008. 14. C. 222–31.

85. Timpson N.J, Nordestgaard B.G., Harbord R.M., et al. C-Reactive protein levels and body mass index: elucidating direction of causation through reciprocal Mendelian randomization // *Int J Obes*. 2011. 35.C.300–8.

86. Uno S, Imagawa A, Okita K, et al. Macrophages and dendritic cells infiltrating islets with or without beta cells produce tumour necrosis factor-alpha in patients with recent-onset type 1 diabetes // *Diabetologia*. 2007. V. 50, № 3. P. 596–601.

87. Vliet-Ostapchouk J.V., Shiri-Sverdlov R., Zhernakova A, et al. Association of variants of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) with susceptibility to type 2 diabetes in the Dutch Breda cohort // *Diabetologia*. 2007. 50(1):59-62. doi: 10.1007/s00125-006-0477-z.

88. Wang J., Hu F., Feng T., et al. Metaanalysis of associations between TCF7L2 polymorphisms and risk of type 2 diabetes mellitus in the Chinese population // *BMC Med Genet*. 2013. 14:8. doi: 10.1186/1471-2350-14-8.

89. Wang C., Xiaotian Li, Zirong Huang, Jinfeng Qian. Quantitative assessment of the influence of PPARG P12A polymorphism on gestational diabetes mellitus risk // *Mol*. 2012 Oct 11.

90. Yadav Satyam, Prakash Khushbu. Microalbuminuria in Diabetes // *Lett Health Biol Sci*. 2017 r.-№2. C.52-60.

91. Yan Y., North K.E., Ballantyne C.M., et al. Transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) polymorphism and context-specific risk of type 2 diabetes in African American and Caucasian adults: the Atherosclerosis Risk in Communities study // *Diabetes*. 2009. 58(1):285-289. doi: 10.2337/db08-0569.

**References: [1-23]**

1. Akil'zhanova A.R., Kozhamkulov U.A., Kairov U.E., Rakhimova S.E., Akhmetova A.Zh., Erezhepov D.A., Molkenov A.B., Abilova Zh.M., Zhumadilov Zh.Sh. Issledovanie geneticheskikh variantov, assotsirovannykh s gipertoniei, ozhireniem i diabetom u lits kazakhskoi populyatsii dlya posleduyushchego izucheniya vzaimosvyazei geneticheskikh variantov i metaboloma [Study of genetic variants associated with hypertension, obesity and diabetes in the Kazakh population for further study of the relationship of genetic variants and the metabolome]. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science and healthcare]. 2016. №4. pp. 30-42 [In Russian]

2. Alimkhanova K.N., Zholdasbekova A.S., Iskakova N.N., Saktapov A.K., Nurgaliev Zh.Zh. Epidemiologicheskie proyavleniya sakharnogo diabeta v sovremennom mire [Epidemiological manifestations of diabetes mellitus in the modern world]. *Vestnik KazNMU* [Bulletin of KazNMU] 2020.-3.-S.386-389 [In Russian]

3. Ametov A.S. *Sakharnyi diabet 2-go tipa. Problemy i resheniya* [Type 2 diabetes mellitus. Problems and solutions]. - M.: GEOTAR-Media, 2011. P. 704 [In Russian].

4. Bondar' I.A., Filipenko M.L., Shabel'nikova O.Yu., Sokolova E.A. Assotsiatsiya polimorfnykh markerov rs7903146 gena TCF7L2 i rs1801282 gena PPARG (Pro12Ala) s sakharnym diabetom 2 tipa v Novosibirskoi

oblasti [Association of polymorphic markers rs7903146 of the TCF7L2 gene and rs1801282 of the PPARG (Pro12Ala) gene with type 2 diabetes mellitus in the Novosibirsk region]. *Sakharnyi diabet* [Diabetes mellitus]. 2013. T. 16. №4. pp. 17-22 [In Russian].

5. Bondar' I.A., Shabel'nikova O.Yu. Geneticheskie osnovy sakharnogo diabeta 2 tipa [Genetic basis of type 2 diabetes mellitus]. *Sakharnyi diabet* [Diabetes mellitus]. 2013. (4):11–16 [In Russian].

6. Dedov I.I., Shestakova M.V., Galstyan G.R. Rasprostranennost' sakharnogo diabeta 2 tipa u vzroslogo naseleniya Rossii (issledovanie NATION) [Prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study)]. *Sakharnyi diabet* [Diabetes mellitus]. 2016. 19(2):104–112 [In Russian].

7. Demidova T.Yu., Kishkovich Yu.S. Prediabet: sovremennoe sostoyanie problemy i vozmozhnosti korrektsii. [Prediabetes: current state of the problem and possibilities of correction]. *Meditsinskoe obozrenie* [Medical Review]. 2019.3(10(II)):60-67 [In Russian].

8. Isakova Zh.T., Talaibekova E.T., Zhyrgalbekova B.Zh., Mirrakhimov E.M., Aldasheva N.M., Aldashev A.A.. Mezhgennye vzaimodeistviya i vklad polimorfnykh lokusov genov KCNJ11, ADIPOQ, omentina, leptina, TCF7L2 i PPARG v razvitie sakharnogo diabeta 2-go tipa v kyrgyzskoi populyatsii: predvaritel'nye rezul'taty issledovaniya po tipu sluchai—kontrol' s ispol'zovaniem MDR-analiza [Intergenic interactions and the contribution of polymorphic loci of the KCNJ11, ADIPOQ, omentin, leptin, TCF7L2 and PPARG genes to the development of type 2 diabetes mellitus in the Kyrgyz population: preliminary results of a case—control study using MDR analysis]. *Problemy endokrinologii* [Problems of endocrinology]. 2018T.64. №4. pp. 216—225 [In Russian].

9. Kariu B., Khadzhadzh S., Varni M. Fenotipicheskie kharakteristiki i prognoz statsionarnykh bol'nykh s KOVID-19 i diabetom: issledovanie KORONADO [Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the KORONADO study]. *Diabetologia*. [Diabetology.]. 2020 <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05180-x>.

10. Minyailova N.N., Sundukova E.L., Rovda Yu.I. Giperleptinemiya i ee kliniko-metabolicheskie assotsiatsii pri sindrome insulinorezistentnosti u detei i podrostkov [Hyperleptinemia and its clinical and metabolic associations in insulin resistance syndrome in children and adolescents]. *Pediatrics* [Pediatrics]. 2009. T.88, №6. pp.6–13 [In Russian].

11. Mirzoeva L.A., Nikiforov N.G., Aladinskii V.A., Nedosugova L.V., Sobenin I.A. Povyshenie spontannoi i indutsirovannoi sekretsii provospalitel'nogo tsitokina FNO -α monotsitami-makrofagami krovi bol'nykh sakharnym diabetom 2-go tipa [Increased spontaneous and induced secretion of proinflammatory cytokine TNF-α by monocytes-macrophages of the blood of patients with type 2 diabetes mellitus]. *Problemy endokrinologii* [Problems of endocrinology], 2014. 5:22-25 p. doi: 10.14341/probl201460522-25 [In Russian].

12. Nikitin A.G., Potapov V.A., Brovkin A.N., i dr. Assotsiatsiya polimorfnykh markerov gena TCF7L2 s sakharnym diabetom 2-go tipa [Association of polymorphic markers of the TCF7L2 gene with type 2 diabetes mellitus].

*Klinicheskaya praktika* [Clinical practice]. 2014. №1. pp. 4-11 [In Russian].

13. Novikova Yu.L., Semenova T.N., Pashkov K.A., Korotkov D.Yu. Narushenie obmena veshchestv pri sakharnom diabete [Metabolic disorders in diabetes mellitus.]. *Molodoi uchenyi, Mezhdunarodnyi nauchnyi zhurnal* [Young Scientist, International Scientific Journal]. 2022. 22(417).pp. 567-570 [In Russian].

14. Potapov V.A. *Poisk geneticheskikh markerov, opredelyayushchikh predraspolozhennost' k sakharnomu diabētu 2 tipa* [Search for genetic markers that determine predisposition to type 2 diabetes mellitus]. M; 2010. p. 24 [In Russian].

15. *Rekomendatsii po diabētu, prediabētu i serdechno-sosudistym zabolevaniyam. EASD/ESC Rabochaya gruppa po diabētu, prediabētu i serdechno-sosudistym zabolevaniyam Evropeiskogo obshchestva kardiologov (ESC) v sotrudnichestve s Evropeiskoi assotsiatsiei po izucheniyu diabeta (EASD)* [Recommendations for diabetes, prediabetes and cardiovascular diseases. EASD/ESC Working Group on Diabetes, Prediabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) in cooperation with the European Association for the Study of Diabetes (EASD)]. URL: [https://scardio.ru/content/Guidelines/Diabet\\_esc\\_2014.pdf](https://scardio.ru/content/Guidelines/Diabet_esc_2014.pdf) [In Russian].

16. *Rossiiskoe kardiologicheskoe obshchestvo. Rossiiskoe nauchnoe meditsinskoe obshchestvo terapevtov. Antigipertenzivnaya liga. Organizatsiya sodeistviya razvitiyu dogospital'noi meditsiny «Ambulatornyi vrach». Assotsiatsiya klinicheskikh farmakologov. «Diagnostika, lechenie, profilaktika ozhireniya i assotsirovannykh s nim zabolevaniy» (natsional'nye klinicheskie rekomendatsii)* [Russian Cardiological Society. Russian Scientific Medical Society of Therapists. Antihypertensive League. Organization for the promotion of prehospital medicine "Outpatient doctor". Association of Clinical Pharmacologists. "Diagnosis, treatment, prevention of obesity and associated diseases" (National clinical guidelines)] SPb. 2017. 164 p. [In Russian].

17. Sikhaeva N.S., Dzhamukhanov Zh.M., Nakysch A.T., Smagulova S.K., Shaimerdenov S.A., Baidurin S.A., Zholdybaeva E.V., Ramankulov E.M. Assotsiatsiya polimorfizmov RS4607517 IRS7566605 s riskom razvitiya diabeta 2 tipa i ozhireniya v kazakhskoi populyatsii [Association of RS4607517 and RS7566605 polymorphisms with the risk of type 2 diabetes and obesity in the Kazakh

population]. *Eurasian Journal of Applied Biotechnology*. №1, March. 2017. ISSN: 2617-1139eISSN: 2617-1147 [In Russian].

18. Sultanalieva R.B., Rysbekova G.S., Abylova N.K., Murzakarimova L.K. Epidemiologiya i brenya sakharnogo diabeta v mire i Kyrgyzstane [Epidemiology and burden of diabetes mellitus in the world and Kyrgyzstan]. *Zdravookhraneniye Kyrgyzstana* [Healthcare of Kyrgyzstan], 2022. № 4, pp. 19-25. doi.10.51350/zdravkg2022.4.10.2.19 [In Russian].

19. Toktarova N.N., Bazarbekova R.B., Dosanova A.K. Rasprostranennost' sakharnogo diabeta 2 tipa sredi vzroslogo naseleniya Kazakhstana (rezul'taty registrovogo natsional'nogo issledovaniya NOMAD) [Prevalence of type 2 diabetes mellitus among the adult population of Kazakhstan (results of the NOMAD register national study)]. *Meditsina (Almaty)* [Medicine (Almaty)], №6 (180), 2017. pp.43-51 [In Russian].

20. Khripun I.A., Morgunov M.N., Vorob'ev S.V., Terent'ev V.P., Kogan M.I. Endotelial'naya disfunktsiya i sakharnyi diabet 2 tipa: novye markery rannei diagnostiki [Endothelial dysfunction and type 2 diabetes mellitus: new markers of early diagnosis]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* [Cardiovascular therapy and prevention]. 2016. 15(5):59-63 [In Russian].

21. Chernyaeva A.A., Kravchun N.A. Aktivnost' faktora nekroza opukholi- $\alpha$  u bol'nykh sakharnym diabétom 2-go tipa v sochetanii s nealkogol'noi zhirovoi boleznyu pecheni [The activity of tumor necrosis factor- $\alpha$  in patients with type 2 diabetes mellitus in combination with non-alcoholic fatty liver disease]. *Akusherstvo. Ginekologiya. Endokrinologiya* [Obstetrics. Gynecology. Endocrinology], 2013. 103. p. 17 [In Russian].

22. Shestakova M.V., Chazova I.E., Shestakova E.A. Rossiiskoe mnogotsentrovoye skringovoye issledovanie po vyyavleniyu nediyagnostirovannogo sakharnogo diabeta 2 tipa u patsientov s serdechno-sosudistoi patologiei [Russian multicenter screening study for the detection of undiagnosed type 2 diabetes mellitus in patients with cardiovascular pathology]. *Sakharnyi diabet* [Diabetes mellitus]. 2016. 19(1):24–29. DOI: 10.14341/DM7765 [In Russian].

23. Shishkin A.N., Lyndina M.L. Endotelial'naya disfunktsiya i arterial'naya gipertenziya [Endothelial dysfunction and arterial hypertension]. *Arterial'naya gipertenziya* [Arterial hypertension]. 2008. T.14, № 4. pp. 315-319 [In Russian].

#### Контактная информация:

**Дюсупова Ажар Ахметкалиевна** – зав.кафедрой Общей врачебной практики НАО «Медицинский университет Семей», г.Семей, Республика Казахстан.

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

**E-mail:** azhar\_74@mail.ru

**Телефон:** +77756349105

Получена: 26 Декабря 2022 / Принята: 12 Апреля 2023 / Опубликовано online: 30 Апреля 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.2.026

УДК 617.77 – 089.844

## ВЕРХНЯЯ БЛЕФАРОПЛАСТИКА: ВОЗМОЖНЫЕ ЭСТЕТИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

**Айна Досан<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-6009-5385>

**Ауесхан Джумабеков<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-5817-8851>

**Айдос Доскалиев<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-8727-567X>

**Серик Нурмаганов<sup>3</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-1080-8949>

<sup>1</sup> КМУ «Высшая школа общественного здравоохранения», г. Алматы, Республика Казахстан;

<sup>2</sup> Национальный центр нейрохирургии, г. Астана, Республика Казахстан;

<sup>3</sup> Медицинский центр «Медикал Парк», г. Алматы, Республика Казахстан.

### Резюме

**Введение.** Представляемый вашему вниманию обзор затрагивает проблемы эстетических осложнений, возникающих у пациентов, перенесших операцию верхняя блефаропластика.

**Цель:** изучение и анализ литературы по вопросам потенциальных эстетических осложнений, которые могут возникнуть при выполнении операции блефаропластики верхнего века, где целью указанной операции является улучшение поля зрения и/или внешнего вида зоны вокруг глаз.

**Стратегия поиска.** Поиск и отбор публикаций, отражающих тему возможных эстетических осложнений при верхней блефаропластике, проводился в следующих кластерах: это, во-первых, индексируемые базы данных Pubmed, Scopus, Web of Science, во-вторых, базы данных e-Library (электронной библиотеки). Нами также была использована система «Mendeley», которая является библиографическим редактором-расширением. Предметом нашего исследования были выбраны статьи на английском языке. Глубина поиска 10 лет. Ключевыми словами выбраны следующие понятия: *верхняя блефаропластика; азиатская блефаропластика; эстетические осложнения; эстетическая хирургия век*. Общее число найденных литературных источников достигло цифры - 167, в их числе для последующего анализа мы отобрали 47 публикаций.

**Результаты.** Специалисты в данной области разделяют возникающие после эстетической хирургии век осложнения и пост-факторы на следующие категории: функциональные, эстетические, а также их комбинация. Такие осложнения как асимметрия век, асимметрия складки, множественные складки, ослабление или исчезновение складки, деформация и чрезмерно высокая складка, округление глаза, западение глаза, блефароптоз, округление бокового угла глазной щели, видимые рубцы, медиальная перепонка, пигментация, изменение чувствительности, припухлость/отечность верхнего века, кисты и гранулемы и т.д. относятся к послеоперационным эстетическим проблемам, являющимся последствием верхней блефаропластики. Потенциал наших усилий в этом аспекте мы направили на детализированный анализ доступной в настоящее время медицинской литературы. Наши устремления были направлены на то, чтобы каждая проблема в этом документе раскрывалась индивидуально.

**Выводы.** Более подробный анализ эстетических осложнений и пост-факторов, возникающих при операции верхняя блефаропластика будет содействовать снижению частоты образования нежелательных последствий и улучшению послеоперационного исхода. Важным фактором также является повышение уровня удовлетворенности пациентов результатами операций. Более детальное и внимательное изучение данной тематики непременно будет содействовать также и улучшению методов периоперационного ведения пациентов, подвергшихся операции верхняя блефаропластика.

**Ключевые слова:** *верхняя блефаропластика; азиатская блефаропластика; эстетические осложнения; эстетическая хирургия век.*

### Abstract

## UPPER BLEPHAROPLASTY: POSSIBLE AESTHETICAL COMPLICATIONS. LITERATURE REVIEW.

**Aina Dossan<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-6009-5385>

**Auyeskhhan Dzhumabekov<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-5817-8851>

**Aidos Doskaliyev<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-8727-567X>

**Serik Nurmaganov<sup>3</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-1080-8949>

<sup>1</sup> Kazakhstan Medical University “Higher School of Public Health”, Almaty city, Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup> National Centre for Neurosurgery, Astana city, Republic of Kazakhstan;

<sup>3</sup> Medical center “Medical Park”, Almaty city, Republic of Kazakhstan.

**Introduction.** The present review considers the problems of aesthetical complications in patients who underwent upper blepharoplasty.

**Aim:** of the study presented below is to examine the literature on the issues of potential aesthetical complications that may arise during upper blepharoplasty. Improvement of the field of vision and / or appearance of the area around the eyes can be found as an important goal of surgery.

**Research strategy.** The search and selection of publications reflecting the topic of possible aesthetical complications in upper blepharoplasty were carried out in the following clusters: firstly, including but not limited by, the indexed databases such as Pubmed, Scopus and Web of Science, and secondly, e-Library databases (electronic library). The Mendeley system, which is a bibliographic extension editor, was widely used during our research activity. We also analysed a large number of articles in English. Study depth 10 years. *Key words* have been chosen as the following concepts: upper blepharoplasty; Asian blepharoplasty; aesthetical complications; upper eyelid surgery. The total number of literary sources found reached the figure of 167, including 47 publications applied by us for further analysis.

**Results.** Experts in aesthetic medicine divide the complications and post-factors that occur after eyelid surgery into the following categories: functional, aesthetic, and their combination. Complications such as eyelid asymmetry, supratarsal fold asymmetry, multiple folds, weakening or disappearance of the fold, deformation and excessively high fold, round eyes, eyelid retraction, blepharoptosis, rounding of the lateral canthus, visible scars, medial canthal webbing, pigmentation, change in sensitivity, puffiness of the upper eyelid, cysts and granulomas etc. all refer to postoperative aesthetical problems being a consequence of upper blepharoplasty. We directed the potential of our efforts towards this aspect of research to a detailed analysis of the currently available medical literature. Our intention has been to ensure that each issue in this document to be dealt with individually.

**Conclusions.** A more detailed analysis of aesthetical complications and post-factors that occur during upper blepharoplasty surgery will help reduce the incidence of undesirable consequences and improve postoperative outcome. We pay special attention to one of the most important factors, namely, an increase in the level of patient satisfaction with the operation results. A more detailed and careful study of this topic will certainly also contribute to the improvement of the methods of perioperative management of patients undergoing upper blepharoplasty.

**Keywords:** upper blepharoplasty; Asian blepharoplasty; aesthetical complications; aesthetic eyelid surgery.

Түйіндеме

## ЖОҒАРҒЫ ҚАБАҚ БЛЕФАРОПЛАСТИКАСЫ: ЫҚТИМАЛ ЭСТЕТИКАЛЫҚ АСҚЫНУЛАРЫ. ӘДЕБИЕТТІК ШОЛУ.

**Айна Досан<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-6009-5385>

**Ауесхан Джумабеков<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-5817-8851>

**Айдос Доскалиев<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-8727-567X>

**Серік Нұрмағанов<sup>3</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-1080-8949>

<sup>1</sup> ҚазҰМУ «Қоғамдық денсаулық сақтау жоғары мектебі», Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup> Ұлттық нейрохирургия орталығы, Астана қаласы, Қазақстан Республикасы;

<sup>3</sup> «Медикал Парк» медициналық орталығы, Алматы қ., Қазақстан Республикасы.

**Өзектілігі.** Шолу жоғарғы қабақ хирургиясын жасататын науқастарда кездесуі ықтимал эстетикалық асқынуларды талқылауға арналған.

**Мақсаты:** жоғарғы қабақ блефаропластиканы орындау кезінде мүмкін болатын эстетикалық асқынулар мәселелеріне қатысты әдебиет көздерін зерттеу болып табылады.

**Іздеу стратегиясы.** Жоғарғы қабақ блефаропластикадағы кездесетін эстетикалық асқынуларға қатысты мағлұматтарды іздеу индекстелген Pubmed, Web of Science, Scopus деректер базасында, сондай-ақ e-Library дерекқорларында жүргізілді. Менделей библиографиялық редакторы пайдаланылды. Ағылшын тіліндегі мақалалар қарастырылды. Іздеу тереңдігі 10 жылды құрады. Іздеуде қолданылған сөздер келесідей болды: жоғарғы қабақ блефаропластикасы; Азиаттық блефаропластика; эстетикалық асқынулар; қабақтың эстетикалық операциясы. Барлығы 167 әдебиет көзі табылды, оның ішінде 47 басылым әрі қарай талдау үшін таңдалды.

**Нәтижелер.** Жоғарғы қабақтың эстетикалық операциясынан кейінгі жағымсыз әсерлерді функционалды, эстетикалық немесе екеуінің комбинациясы деп қарастыруға болады. Жоғарғы қабақ блефаропластикадан кейінгі эстетикалық асқынуларға мыналар жатады: жоғарғы қабақтың асимметриясы, үстіңгі қатпардың асимметриясы, бірнеше қатпарлар, қатпардың әлсіреуі немесе жоғалуы, деформация және шамадан тыс жоғары орналасқан көз қатпары, дөңгелек көздер, қабақтың тартылуы, блефароптоз, латеральды кантустың дөңгелектенуі, көрінетін тыртықтар, медиальды артық тері, сезімталдықтың өзгеруі, жоғарғы қабақтың ісінуі, кисталар мен гранулемалар т.б. барлығы жоғарғы қабақ блефаропластикадан кейін кездесетін, операциядан кейінгі эстетикалық проблемалар болып табылады. Осы шолуда әрбір мәселе жеке, егжей-тегжейлі талқыланады.

**Қорытынды.** Жоғарғы қабақ блефаропластикасында кездесетін эстетикалық асқынуларды мұқиятты түрде талдау кері әсерлердің алдын алады, сонымен қатар отадан кейінгі нәтижені, пациенттің қанағаттануын жақсартады. Осы талдауды терең және мұқиятты түрде зерттеу жоғарғы қабақ блефаропластикадан кейінгі пациенттерді периперациялық қадағалау әдістерін жақсартуға көмектеседі.

**Түйінді сөздер:** жоғарғы қабақ блефаропластикасы; Азиаттық блефаропластика; эстетикалық асқынулар; жоғарғы қабақтың эстетикалық операциясы.

**Библиографическая ссылка:**

Досан А., Джумабеков А., Доскалыев А., Нурмаганов С. Верхняя блефаропластика: возможные эстетические осложнения. Обзор литературы // Наука и Здравоохранение. 2023. 2(Т.25). С. 197-205. doi 10.34689/SH.2023.25.2.026

Dossan A., Dzhumabekov A., Doskalyev A., Nurmaganov S. Upper blepharoplasty: possible aesthetical complications. Literature review // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 2, pp. 197-205. doi 10.34689/SH.2023.25.2.026

Досан А., Джумабеков А., Доскалыев А., Нурмаганов С. Жоғарғы блефаропластика: ықтимал эстетикалық асқынулары. Әдебиеттік шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2023. 2 (Т.25). Б. 197-205. doi 10.34689/SH.2023.25.2.026

**Актуальность**

Если спросить любого человека, что, прежде всего, фиксирует взгляд при визуальной оценке красоты лица, то он, непременно, укажет на глаза человека. В настоящее время по всему миру разработан целый арсенал эстетических манипуляций, однако, непременно, блефаропластика стоит в ряду одних из самых распространенных эстетических операций. Устойчивая тенденция ежегодного роста числа эстетических манипуляций и уровень их популярности заметны по всему миру, включая Республику Казахстан. Если вольно интерпретировать «закон перехода количества в качество», естественно и ожидаемо растет и количество осложнений. Поэтому, неудивительно, что вместе с ежегодным ростом спроса растет и уровень недовольства и неудовлетворенности пациентов результатами перенесенных ими операций на верхнем веке. В силу специфики вопроса специалистам необходимо также учитывать, помимо прочего, и отдельные моменты, зависящие от расовой и этнической принадлежности вверенных им пациентов, не говоря даже о таких фундаментальных вещах как знание анатомии и владение знаниями об особенностях строения. Пластический хирург обязан учитывать все приведенные обстоятельства, им необходимо принимать во внимание специфику строения верхних век, характерную для людей, населяющих Центральную Азию. Такая осведомленность в уникальных антропологических особенностях поможет врачу предотвратить либо, так или иначе, уменьшить число неблагоприятных и нежелательных последствий.

**Целью** исследования мы выбрали вопрос изучения источников литературы, анализирующих проблему потенциальных эстетических осложнений, возникающих при выполнении верхней блефаропластики.

**Стратегия поиска.** Поиск и отбор публикаций, отражающих тему возможных эстетических осложнений при верхней блефаропластике проводился в следующих кластерах: это, во-первых, индексируемые базы данных Pubmed, Scopus, Web of Science, во-вторых, базы данных e-Library (электронной библиотеки). Нами также была использована система «Mendeley», являющаяся библиографическим редактором-расширением. Статьи на английском языке были выбраны предметом нашего всестороннего исследования. Группа рассмотрела обширный контингент материалов, аккумулировавшихся в течение примерно 10 лет. В арсенал источников также были включены документы 1951, 1977, 1978, 1984, 1989 и 2004 годов как содержащие концептуальную (базовую) информацию. Ключевыми словами выбраны

следующие понятия: *верхняя блефаропластика; азиатская блефаропластика; эстетические осложнения; эстетическая хирургия век.* Общее число найденных литературных источников достигло цифры - 167, в их числе для последующего анализа мы отобрали 47 публикаций.

**Результаты поиска и их обсуждение**

Медицинская наука располагает большим запасом постоянно пополняющейся специальной мировой литературы, в которых приведено описание методов проведения верхней блефаропластики равно как для европеоидного, так и для азиатского лица, при этом большая часть публикаций в этом направлении относится к Юго-Восточной Азии, а также к Американскому континенту.

11 апреля 2022 г. Американским обществом эстетической пластической хирургии (The Aesthetic Society) была опубликована очередная ежегодная статистика, на этот раз за 2021 год. Результаты этого исследования показали довольно интересные результаты. Количество выполненных операций блефаропластика (века) в 2021 году составило 149 668 по сравнению с 86 986 в 2020 году, то есть в 2021 году количество манипуляций на веках выросло на 72% по сравнению с 2020 годом, в финансовом плане оцененная прибыль от операций достигла суммы свыше \$593 млн. долларов США (т.е. +129% по сравнению с 2020 годом), при этом 41% респондентов, обратившихся за операцией – это люди в возрасте 36-50 лет, тогда как 31% - 51-70 летнего возраста. [45]

К нашему сожалению, подобная статистика в Республике Казахстан, отсутствует. Далее рассмотрим данные по континенту Азия. Отнюдь не парадоксально, что именно в этой части земного шара эстетическая хирургия верхних век держит пальму первенства по востребованности, особенно в Восточной Азии. Доверившись проведенным исследованиям, мы узнаем, что молодые азиаты до 30 лет, примерно в 70% случаев, имеют стойкий запрос на пластику верхнего века. Однако, финальные ожидания разных возрастных категорий пациентов весьма разнятся. Так, например, молодые люди ставят целью результат, при котором будет создана супратарзальная складка (т.е. «операция по созданию складки»). В то же время пациенты старшего возраста добиваются решения другой задачи, а именно - приподнятия супратарзальной складки и удаления лишней кожи века (дерматохалазис). [40]

**ВЕРХНЯЯ БЛЕФАРОПЛАСТИКА**

В 1818 году известный немецкий хирург, офтальмолог *Карл Фердинанд фон Грефе* впервые ввел термин «блефаропластика», описывая реконструкцию век, при которой он использовал технику



для лечения деформаций, образовавшихся после удаления опухоли век. [46]

В 1951 году доктор медицины *Salvador Castanares* дал полное описание строения и расположения «жировых грыж» век. [2]

В 1978 году доктор *D.W. Furnas* одним из первых описал методику удаления круговой мышцы глаз при верхней блефаропластике. [10]

Человек, которого можно назвать отцом азиатской блефаропластики, доктор *William Chen* впервые в 1987 году ввел термин «азиатская блефаропластика» с целью наиболее точного обозначения процесса создания складки верхнего века у азиатских хирургическим путем и различения ее от традиционной верхней блефаропластики для лиц европейского происхождения. Это важный момент, поскольку анатомия век в обоих случаях значительно отличается, вследствие этого и цели, и хирургические методы разнятся по сравнению с традиционной верхней блефаропластикой. [4]

Жители Востока значительно отличаются друг от друга по форме век, в основном это характеризуется наличием и расположением супратарзальной складки и/или наличием эпикантальной складки. Следовательно, хирург должен владеть навыком выполнения целого ряда хирургических процедур, чтобы правильно расценивать и лечить подобные вариации. При этом очень важно знать показания для каждой техники блефаропластики, а также быть хорошо осведомленным обо всех осложнениях, что, несомненно, поможет ему выбрать правильную и подходящую операцию и избежать неблагоприятных результатов. [40]

Основная причина обращений женщин к пластическому хирургу в Республике Казахстан – это коррекция зоны верхнего века. Больше половины выполняемых в Казахстане эстетических операций относится к эстетической верхней блефаропластике (классическая, европеизирующая), являющейся одной из самых востребованных операций. Поэтому вполне естественно, что вместе с ежегодным ростом спроса растет и уровень недовольства и неудовлетворенности пациентов результатами перенесенных ими операций эстетическая блефаропластика. В силу специфики вопроса специалистам необходимо, помимо прочего, также учитывать и отдельные моменты, зависящие от расовой и этнической принадлежности вверенных им пациентов, не говоря даже о таких фундаментальных вещах как знание анатомии и полная осведомленность об особенностях строения. Любой пластический хирург обязан учитывать все приведенные обстоятельства, специалистам необходимо принимать во внимание специфику строения верхних век, характерную для людей, населяющих Центральную Азию. Такой уровень осведомленности поможет врачу предотвратить либо так или иначе уменьшить число неблагоприятных и нежелательных последствий.

Представляют интерес для специалистов также и следующие факты. Так, например, после завершения карантина, связанного с COVID-19, многие практики были вынуждены временно закрыться, соответственно сократились и часы работы. Однако, в 2021 году, когда

подобные ограничения были сняты, объем эстетической пластической хирургии резко вырос, что привело к росту числа хирургических процедур на 54%. Также хотелось бы обратить внимание на одну интересную тенденцию. Так, из-за сохраняющегося «Zoom-effect» или перехода на дистанционное обучение или работу, при котором лицо человека в объективе камеры стало своеобразной визитной карточкой, количество процедур для лица в 2021 году увеличилось на 55%. [45]

Привлекает внимание статистика, полученная путем опросов врачей. Так, например, активным членам Американского общества офтальмологической пластической и реконструктивной хирургии по электронной почте было отправлено приглашение принять участие в анонимном веб-опросе. Анкета состояла из 34 вопросов. Результаты приведены ниже: Тридцать четыре процента (161/472) опрошенных членов Американского общества офтальмологической пластической и реконструктивной хирургии ответили на опрос. В ходе обработки результатов опроса выяснилось, что участники выполняют в среднем 196 операций на верхних веках в год, причем 70% случаев являются функциональными, тогда как 30% — чисто эстетическими. [21]

Если обратиться к данным других стран, то например, в Южной Корее уровень опыта пластических операций среди женщин в возрасте 20 лет неуклонно растет. Показатели: 5% в 1994 г. → 13% - в 2004 г. → 31% - в 2015 г. При этом, несмотря на молодой возраст респондентов, почти каждая третья молодая девушка в Южной Корее имела опыт пластических операций. [47]

По Республике Казахстан, к сожалению, такие данные отсутствуют, однако с учетом общих тенденций количество обращений, несомненно, растет с каждым годом и здесь.

Рассмотрим еще один аспект. Это касается пресловутой проблемы избыточной и дряблой кожи верхнего века, доставляющей массу дискомфорта и эстетических переживаний многим, особенно женщинам. Влияние этой проблемы на самооценку большинства женщин невозможно недооценивать.

У специалистов существует целый арсенал воздействия на это явление. При блефаропластике, обусловленной процессом старения, наиболее важной целью является исправление нависания кожи верхнего века. [6] После азиатской блефаропластики складка может быть слишком низкой (маленькой) или слишком высокой (большой). Слишком низкую складку можно легко исправить, сделав ее выше, но исправление более высокой складки может быть затруднено, особенно если на верхнем веке не имеется лишней кожи. [19] Азиатская блефаропластика, хотя и является распространенной операцией, однако имеет относительно высокий уровень осложнений. В ходе своей практики, даже самые опытные и профессиональные эстетические хирурги, непременно, сталкивались с хирургическими осложнениями, которые носят эстетический характер. Согласно исследованиям примерно 20–30% пациентам, перенесшим предыдущую операцию на верхнем веке, может потребоваться коррекция по самым различным

причинам и это не взирая на востребованность и популярность операции верхняя блефаропластика. Корректирующие операции после неудачной повторной азиатской блефаропластики требуют особых стратегических соображений из-за наличия обширных рубцов и недостаточного качества кожи, мышц и преапоневротического жира, а также из-за случайного расхождения апоневроза леватора. [3]

В эпоху социальных сетей ожидания пациентов от результата верхней блефаропластики выше, чем когда-либо. [42]

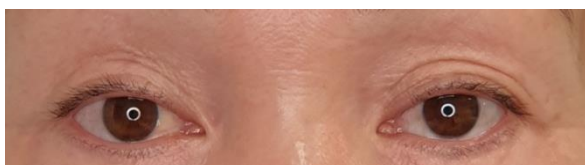
Как нами указывалось выше, блефаропластика верхнего века выполняется как по эстетическим, так и по функциональным показаниям.

Mask W.P. описывает осложнения периорбитальной зоны, и выделяет часто распространенные эстетические. К эстетическим осложнениям относятся: асимметрия век, западение века, глубокая верхняя складка, милиумы, асимметрия складок, дистопия латерального кантуса, неправильное положение век, медиальная перепонка, рубцевание, хемоз, птоз, неестественный вид. [25]

**Осложнениям эстетического характера:**

**Асимметрия век** или случаи, когда верхние и нижние веки с двух сторон не одинаковы, не симметричны. До операции асимметрия может оставаться незамеченной, но после - она чаще всего усугубляется. [31] Существовавшая ранее асимметрия во внешнем виде пациента и технические недостатки во время операции связаны с послеоперационным асимметричным двойным веком. [18]

**Асимметричные складки** являются наиболее частым осложнением после верхней блефаропластики и уровень его может достигать до 35%. [41] Проанализировав результаты 99 операций верхней блефаропластики Hsu A.K. и другие обнаружили осложнения в виде асимметрии складок у девяти пациентов (9,1%). [15]. Аномалии складок век можно избежать путем тщательного предоперационного рисования/разметки нижней части линии разреза. Предоперационная разметка должна быть сделана перед анестезией. [28] Субоптимальные результаты, полученные после процедур с двойным веком, могут включать высоту или форму складки, независимо от того, является ли сформированная складка естественной (динамической) или статической, непрерывной или разорванной, глубоко посаженной или рудиментарной. Некоторые складки могут со временем исчезнуть, в то время как другие могут образоваться лишь частично. (Рис.1.)



**Рисунок 1. Асимметричные складки верхних век. Складка правого века ослабла после операционной блефаропластики в другой клинике.**

(Pic.1. Asymmetrical upper eyelid folds. The fold of the right eyelid has weakened after the operation of blepharoplasty in another clinic).

Успех зависит от навыков клинициста в выборе правильной высоты складки, построении ее до

оптимальной глубины для динамической складки и способности развить ее до нужной желаемой формы. В этом отношении необходимо стремиться к 4 факторам: высота, форма, непрерывность и постоянство. [5]

Нежелательные **множественные складки** верхнего века могут возникнуть после различных манипуляций блефаропластики, используемых в азиатской хирургии «двойного века». Рис.2. Эти множественные линии вызваны спайками, которые могут возникнуть из-за неправильной работы во время блефаропластики. [24]



**Рисунок 2. Пациентка через 3 года после перенесенной верхней блефаропластики у другого хирурга. Недовольна количеством и глубиной складок и качеством рубцовой ткани.**

(Pic. 2. Patient 3 years after undergoing upper blepharoplasty by another surgeon. She is dissatisfied with the number and depth of folds and the quality of scar tissue).

Kim Y.W. и др. помимо других осложнений выделяют **ослабление или исчезновение складки** верхнего века. [20] Ослабление или исчезновение складки века происходит в 0–3% случаев и чаще возникает при наложении швов (нитевая техника), чем при использовании хирургических вмешательств. Это также может происходить, если используются рассасывающиеся швы. [30] Часто отсутствие складки уже делает глаза более узкими, поэтому любое увеличение объема бровей и верхнего века может привести к сужению глазной щели, что выглядит неэстетично. [16]

**Деформация верхней складки** способствует появлению глубокой и полой верхней складки. Это осложнение можно свести к минимуму, сохранив преапоневротические жировые отложения во время блефаропластики. [37] Существует **А-образная деформация** верхних век и ее можно корректировать путем липофиллинга. [8] Данное состояние возникает при избыточном удалении медиального жира.

**Чрезмерно высокая складка** наблюдается у ~6-7% пациентов. [41] Высоко расположенные складки обычно сопровождаются глубокими складками, и пациенты могут жаловаться на неестественный вид, вдавленный рубец или чрезмерный выворот ресниц. [7] Ревизионная азиатская блефаропластика при большой высоте складок при небольшом оставлении кожи - самая сложная задача, с которой сталкивается хирург. Высокая складка века эстетически неприятна, особенно среди азиатов. Причинами высокой складки могут быть неправильный дизайн, удаление слишком большого количества кожи и жира, а также травма леватора верхнего века. [39] Важно отметить, что высокое положение супратарзальной складки или недостаток жира в области верхнего века приводит к депрессии верхних век в азиатских глазах, что является важным признаком старения. [11] Первым и одним из самых важных шагов в коррекции высокой

складки века является правильная маркировка новой складки, где должна располагаться желаемая складка верхнего века. [43]

**Круглый глаз** - частое осложнение после блефаропластики. Круглый глаз относится к увеличенной высоте открытия веки по сравнению с тем, что было до операции. [28] Данное осложнение часто встречается в тех случаях, когда в боковой области верхнего века оставлена избыточная ткань.

В 2019 году 4043 научных работ были подвергнуты систематическому обзору и детальному анализу, в ходе которого были изучены и выявлены эстетические результаты операций блефаропластика верхнего века. Результаты анализа показали, что аспект установленной оптимальной разметки для иссечения кожи остается предметом дискуссий до настоящего времени, в особенности это относится к вопросу устранения бокового нависания. При этом авторами исследования неуклонно рекомендуется продолжить проведение объективных исследований по данному вопросу в дальнейшем. [14]

**Энофтальмия, запавшее веко** - впадины в орбите часто трудно устранить, так как они придают усталый и старческий вид взгляду. [28] Запавшее веко может образоваться если было удалено слишком много орбитального жира, особенно у пожилых пациентов с очень тонкой кожей век. Обычно лишь минимальное количество жира резецируется, кроме пациентов со стеатоблефароном или жировой гипертрофией, например, у пациентов с заболеванием щитовидной железы. [22] Lee W. и другие предлагают корректировать запавшие веки в легкой степени во время верхней блефаропластики, обнажая центральный глазничный жировой пакет и перемещая его по всей поверхности в виде лоскута. В более тяжелых случаях использовать собственный жировой трансплантат пациента, взятый из межбрюшной складки. [23] Доктор Guy Massry считает, что хирургическое уменьшение объема века может улучшить внешний вид у лиц молодого возраста, однако потеря объема, присущая этому процессу, особенно иссечение жира, может привести к впалому виду с соответствующей глубокой и запавшей верхней бороздой. Этот скелетонизированный вид возможно смягчить, переместив выступающую медиальную жировую ткань в центральную часть верхнего века. [26]

Зачастую пациенты в погоне за «идеальной складкой» начинают нарушать рекомендации: не соблюдают советы хирурга, повторно оперируются, не дождавшись реабилитационного периода и т.д. Как правило, эстетические послеоперационные изъяны не встречаются в моно виде, очень часто можно увидеть сочетание эстетических осложнений на пациентах. Рис.3.

**Блефароптоз** высокий супратарзальный кожный разрез в сочетании с высокой супратарзальной фиксацией вызывает блефароптоз. [36] По исследованиям Weng C.J. и других авторов блефароптоз встречается ~7%. [41] Блефароптоз может возникнуть, если во время блефаропластики верхнего века повреждаются поднимающая мышца, апоневроз леватора верхнего века, комплекс поднимающих мышц или связка Уитнелла. [22] Инволюционный или старческий птоз может присутствовать у пациентов,

перенесших блефаропластику верхнего века. Птоз либо присутствовал, но не был распознан до операции, либо развился после блефаропластики. [32] Хирург должен оценить птоз перед операцией и рассмотреть возможность одновременного устранения этого состояния с операцией. [29]



**Рисунок 3. На фото пациентка после европеизирующей верхней блефаропластики. После 3-х вмешательств на верхнем веке проведенных у другого хирурга имеют западение, блефароптоз, асимметрию век.**

(Pic 3. This photo demonstrates the patient after asian upper blepharoplasty. Here are the sunken lid, blepharoptosis and asymmetry of the eyelids after 3 upper eyelid surgery performed by another surgeon).

Также выделяют **синдром после верхней блефаропластики** (СПВБ), который определяется птозом верхнего века, глубокой, поллой складкой верхнего века, высокой или отсутствующей складкой верхнего века, птозом ресниц, дряблой кожей век и компенсаторным поднятием бровей. Рис.4.



**Рисунок 4. Пациентка с синдромом после верхней блефаропластики. Операцию делала в другой клинике. Имеет «печальный» вид, асимметрию век и складок, высоко расположенную складку верхних век, блефароптоз, глубокую борозду век, А-образную деформацию справа, дерматохалазис.**

(Pic.4. A patient with the syndrome after upper blepharoplasty. The operation was done in another clinic. She has a "sad" appearance, asymmetry of the eyelids and folds, a highly located fold of the upper eyelids, blepharoptosis, a deep sulcus of the eyelids, an A-shaped deformity on the right side, dermatochalasis).

Авторы Steinsapir K.D. и другие, обнаружили, что дезинсерция центрального леватора является анатомической основой синдрома после верхней блефаропластики (СПВБ). Этот ятрогенный синдром, вызван патологией леватора верхнего века, а не чрезмерной резекцией мягких тканей, поддающаяся восстановлению в большинстве случаев, используя ткани, находящиеся на веках. [38]

**Округление бокового уголка** глазной щели - деформирующий вид возникает после резекции кожи и круговой мышцы в виде треугольника сбоку, вместе с потерей латеральной кантальной опоры. [22]

**Рубцовые аномалии или видимые рубцы.** Согласно результатам исследования Hsu A.K. и других авторов грубое рубцевание после верхней блефаропластики наблюдается до 3%. [15] Методы блефаропластики верхнего века должны приводить к минимальным видимым рубцам. Если разрез, требует расширения вбок, следует рассмотреть, поможет ли подтяжка бровей улучшить результат. [22] Гипертрофические рубцы (Рис.5.) могут образоваться в

медиальном углу глаза и в местах разрезов рядом с эпикантусом и чаще всего встречаются у восточных или пигментированных пациентов. [27]



**Рисунок 5. Вид пациентки через 3 месяца после верхней блефаропластики, рубцы все еще красные и плотные. В анамнезе есть склонность образования патологических рубцов. Пациентке были применены мази с глюкокортикостероидами, гели на основе силикона, через месяц после лечения признаки гипертрофирования рубца были снижены.**

(Pic. 5. Here is the patient's view 3 months after upper blepharoplasty, the scars are still red and thick.

The patient has a tendency to form pathological scars in her anamnesis. The patient was treated with ointments containing glucocorticosteroids together with gels based on silicone. Upon a month-long treatment the signs of scar hypertrophy reduced).

В медиальной части рубца, особенно, у азиатских лиц, у кого склонность к патологическому рубцеванию, может образоваться медиальная перепонка, создавая **ятрогенный эпикантус**. Если швы можно снимать раньше, рекомендуется снимать их на 3-й или 4-й день после операции. Также фиксируют медиальную часть угла глазной щели специальными наклейками. Если утолщение прогрессирует, нужно ввести местно инъекции стероидов в толщу рубца и наблюдать за динамикой. [31].

В большинстве случаев изменения **пигментации** существуют еще до операции и пациента необходимо проинформировать об этом. [28] Потеря периорбитального объема создает теневой каркас и традиционная блефаропластика может усугубить ситуацию. [35]

Авторами *Pool S.M. и другие* было проведено когортное исследование в течение шести месяцев, касающееся **чувствительности после верхней блефаропластики**, где было продемонстрировано, что чувствительность в зоне операции: восприятие прикосновения, температура и боль, полностью восстанавливаются во всех отделах, при этом средние пороги чувства давления были значительно выше по сравнению с предоперационными данными. [34]

Существует статистически значимая связь между азиатской расой и частотой клинически значимого отека века. Азиаты имеют более высокие шансы развития отека века по сравнению с белой расой и испанцами после верхней блефаропластики. Однако, ИМТ, сопутствующие заболевания, прием лекарств и возраст не влияли на отек. **Клинически значимый отек** верхнего века связан с более высокой частотой повторных операций. [44]

**Припухлость предтарзальной части верхнего века** обычно описывается как «сосискообразное веко». Поскольку круговая мышца глаза у азиатов - толстая, предтарзальная часть верхнего века или так называемый нижний лоскут может казаться опухшим,

если из верхнего лоскута удалено слишком много ткани и много ткани оставлено в нижнем лоскуте. Отечность нижнего лоскута также можно наблюдать, если нижний разрез кожи располагается намного выше, чем положение фиксации на тарзальной пластине. [13]

**Остаточная избыточная кожа** - независимо от того, насколько тщательно сделана разметка век иногда может оставаться избыточная кожа. Обычно это происходит в самых латеральных и медиальных отделах верхнего века. Прежде чем приступить к ревизии, хирург должен убедиться, что имеется достаточно кожи для повторного иссечения. Повторная операция на веки должна проводиться не раньше чем через 6 месяцев после первоначальной операции. [9]

К осложнениям, связанным с наложением швов можно отнести: **инклюзионные кисты**, возникающие либо в результате закупорки выводных протоков желез, либо из-за наличия в ране кусочков эпителия. В большинстве случаев они исчезают в течение 3 месяцев. **Гранулемы** - это реакция на инородное тело. По данным *Golan S.* [12] гранулема века встречается в 4% случаев в раннем периоде заживления раны. Они представляют собой узелковое утолщение над швами и лечатся инъекцией кортикостероидов или хирургическим иссечением. **Эпителиальные каналы** могут возникать в местах, где швы проникают. Их можно избежать или уменьшить путем раннего удаления швов, внутрикожным наложением швов с мононитью или с помощью адгезивного клея. [27]

Пациенты, которые сталкиваются с неудовлетворительными результатами, часто озадачены тем фактом, что такое часто выполняемое оперативное вмешательство может привести к очень высокому уровню неудовлетворенности и что добиться улучшения непросто.

Неблагоприятный результат не обязательно должен означать послеоперационное осложнение, а лишь то, что результат неприемлем для пациента, чья цель не может быть основана на хороших эстетических принципах. Ключом к лечению осложнений блефаропластики является ранняя диагностика и проактивное лечение, что способно остановить их развитие. В послеоперационном периоде за пациентом следует внимательно следить в течение первых 2-х недель, так как заживление в периорбитальной зоне очень динамичное и часто асимметричное. [1]

Должны быть выполнены предоперационный анамнез, физикальное обследование, хирургическое планирование и тщательная хирургическая техника, чтобы предотвратить осложнения после операции на веках. Кроме того, до проведения операции необходимо определить знания, ожидания и мотивацию пациента. [17]

Удовлетворенность пациента результатом блефаропластики зависит от следующих факторов:

- 1) детальная предоперационная оценка;
- 2) противопоказания к случаям, ожидание которых не соответствует действительности;
- 3) указание наиболее адекватной хирургической техники, включая возможные ассоциации, такие как поднятие бровей, коррекция птоза, кантопластика и другие;

4) тщательно выполненная хирургическая техника, особенно при гемостазе и резекции кожи и жира;

5) частое послеоперационное наблюдение. [33]

Косметическая хирургия выполняется для удовлетворения второстепенных/вспомогательных факторов внешнего вида, но, по-видимому, намерение пациента – это повышение степени общей удовлетворенности своим собственным внешним видом. Отрицательная корреляция между косметической хирургией и намерениями пациента предполагает, что косметическая хирургия помогает повысить самооценку.

#### **Выводы:**

Блефаропластика верхнего века является одной из наиболее распространенных операции, которая выполняется во всем мире по функциональным и эстетическим показаниям. Сложная структура человеческого глаза, а также сложность выполняемых веками функций обуславливает высокую вероятность осложнений, особенно это касается азиатского века. Согласно литературным источникам частота осложнений и количество корректирующих операций превышает количество их по сравнению с операциями на европейских веках. Однако, в руках хорошо осведомленного хирурга, азиатская блефаропластика может показать высокую эффективность. Детальное знание возможных осложнений, широкие познания в анатомии, скрупулезное планирование, отточенная хирургическая тактика и способность немедленно и оперативно распознавать осложнения и умело управлять ими – это ключ к безопасной операции верхней блефаропластики. Мы надеемся, что результаты этого исследования послужат конкретной основой для разработки стратегий, направленных на минимизацию неблагоприятных последствий на фоне постоянно растущей индустрии косметической хирургии. Данная информация, возможно, поможет составить представление о возможных эстетических осложнениях у людей, обращающихся к косметической хирургии, и будет способствовать достижению оптимальных медицинских результатов. Для уменьшения количества недовольных пациентов хирургу следует полностью раскрывать все риски операции, рассказывать про возможные осложнения и последствия. Совершенно недопустимо идти на поводу пациента. Пациентам с нереалистичными ожиданиями благоразумнее всего отказать в проведении операции. Однако, реальность диктует свои правила, поэтому, конечно, иногда невозможно полностью избежать осложнений и неожиданных результатов. Практика показывает, что удовлетворенность пациентов впоследствии операции двойного века в значительной степени зависит от симметрии складок века, высоты и формы. Всем специалистам и хирургам необходимо помнить, что самые разнообразные факторы могут способствовать возникновению асимметрии. На периоперационном этапе необходимо предпринимать следующие важные шаги. Тщательный осмотр периорбитальной анатомии пациента. Сбор анамнеза пациента. Фотофиксация века до операции и после операции в динамике. Подробное согласование и консультирование ожиданий пациента. Скрупулезная хирургическая маркировка тканей.

Успешно проведенная хирургическая часть работы. Разъяснение послеоперационного ухода. Выполнение каждого из этих шагов сводит к минимуму риск осложнений или неудовлетворенности пациента.

**Конфликт интересов.** Не заявлен.

#### **Вклад авторов:**

Досан А. - подготовка и написание статьи.

Джумабеков А.Т., Доскалиев А.Ж., Нурмаганов С.Б. - корректура и утверждение.

**Финансирование:** в рамках научной работы PhD «Совершенствование хирургической тактики при эстетической верхней блефаропластике».

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. *Alghoul M.S., Vaca E.E., Mioton L.M.* Getting Good Results in Cosmetic Blepharoplasty // *Plast. Reconstr. Surg.* 2020. Т. 146. № 1. С. 71E-82E.
2. *Castanares S.* Blepharoplasty for herniated intraorbital fat; anatomical basis for a new approach // *Plast. Reconstr. Surg.* (1946). 1951. Т. 8. № 1. С. 46–58.
3. *Chen S.H.T. и др.* Strategies for a successful corrective Asian blepharoplasty after previously failed revisions // *Plast. Reconstr. Surg.* 2004. Т. 114. № 5. С. 1270–1277.
4. *Chen W.D., Park J.J.* Asian upper lid blepharoplasty: An update on indications and technique // *Facial Plast. Surg.* 2013. Т. 29. № 1. С. 26–31.
5. *Chen W.P.-D.* The Eyelid Crease Height, Depth, and Shape: A Scoring System for Revisional Asian Blepharoplasty. // *Plast. Reconstr. surgery. Glob. open.* 2020. Т. 8. № 5. С. e2802.
6. *Cho I.* Aging blepharoplasty // *Arch. Plast. Surg.* 2013. Т. 40. № 5. С. 486–491.
7. *Cho I.C., Cho C., Plastic B.* Revision Upper Blepharoplasty // *Korea Semin Plast Surg.* 2015. Т. 29. С. 201–208.
8. *Dobryakova O.B. et al.* The surgery correction of the upper eyelid A-Frame deformity // *Issues of reconstructive and plastic surgery.* 2016. Т.19. №2 (57). С. 11-19.
9. *Frank G.S. et al.* Blepharoplasty complications: prevention and management // *Clin. Plast. Surg.* 2013. Т. 40. № 1. С. 275–277.
10. *Furnas D.W.* Festoons of orbicularis muscle as a cause of baggy eyelids // *Plast. Reconstr. Surg.* 1978. Т. 61. № 4. С. 540–546.
11. *Gao Y. et al.* Comparison of aesthetic facial criteria between Caucasian and East Asian female populations: An esthetic surgeon's perspective // *Asian J. Surg.* 2018. Т. 41. № 1. С. 4–11.
12. *Golan S., Goldberg R.A.* Time Course Analysis of Upper Blepharoplasty Complications // *Dermatologic Surg.* 2017. Т. 43. № 2. С. 307–309.
13. *Guo S. et al.* Corrective Strategies for a Complex Deformity Caused by “European-Style Double Eyelid” Blepharoplasty in Asians // *Aesthetic Plast. Surg.* 2019. Т. 43. № 2. С. 395–403.
14. *Hollander M.H.J. et al.* Functional outcomes of upper eyelid blepharoplasty: A systematic review // *J. Plast. Reconstr. Aesthetic Surg.* 2019. Т. 72. № 2. С. 294–309.
15. *Hsu A.K., Jen A.* Estimation of skin removal in aging

- asian blepharoplasty // *Laryngoscope*. 2012. Т. 122. № 4. С. 762–766.
16. *Karam A.M., Lam S.M.* Management of the aging upper eyelid in the asian patient // *Facial Plast. Surg.* 2010. Т. 26. № 3. С. 201–208.
17. *Karimnejad K., Walen S.* Complications in Eyelid Surgery // *Facial Plast. Surg. Clin. North Am.* 2016. Т. 24. № 2. С. 193–203.
18. *Kim C.Y., Jang J.W.* The Causes and Management of Asymmetrical Double Eyelids // *Facial Plast. Surg.* 2020. Т. 36. № 5. С. 575–583.
19. *Kim K.K. et al.* High Double Eyelid Fold Correction Using Wide Dual-Plane Dissection // *Ann. Plast. Surg.* 2017. Т. 78. № 4. С. 365–370.
20. *Kim Y.W., Park H.J., Kim S.* Secondary correction of unsatisfactory blepharoplasty: Removing multilaminated septal structures and grafting of preaponeurotic fat // *Plast. Reconstr. Surg.* 2000. Т. 106. № 6. С. 1399–1404.
21. *Kosler A.L. et al.* Current Trends in Upper and Lower Eyelid Blepharoplasty among American Society of Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery Members // *Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery*. : Lippincott Williams and Wilkins, 2018. С. 37–42.
22. *Leatherbarrow B., Saha K.* Complications of blepharoplasty // *Facial Plast. Surg.* 2013. Т. 29. № 4. С. 281–288.
23. *Lee W. et al.* Correction of sunken upper eyelid with orbital fat transposition flap and dermofat graft // *J. Plast. Reconstr. Aesthetic Surg.* 2017. Т. 70. № 12. С. 1768–1775.
24. *Lew D.H., Kang J.H., Cho I.C.* Surgical correction of multiple upper eyelid folds in East Asians // *Plast. Reconstr. Surg.* 2011. Т. 127. № 3. С. 1323–1331.
25. *Mack W.P.* Complications in periorcular rejuvenation // *Facial Plast. Surg. Clin. North Am.* 2010. Т. 18. № 3. С. 435–456.
26. *Massry G.G.* Nasal fat preservation in upper eyelid blepharoplasty // *Ophthal. Plast. Reconstr. Surg.* 2011. Т. 27. № 5. С. 352–355.
27. *Morax S.* Complications of blepharoplasty // *Journal Francais d'Ophtalmologie*. : Elsevier Masson SAS, 2004. С. 658–674.
28. *Morax S., Touitou V.* Complications of blepharoplasty // *Orbit.* 2006. Т. 25. № 4. С. 303–318.
29. *Neimkin M.G. et al.* The Role of Surgeon Technique in Current Practice Patterns for Combined Ptosis and Dermatochalasis // *Ophthal. Plast. Reconstr. Surg.* 2017. Т. 33. № 2. С. 124–128.
30. *Nguyen M., Hsu P., Dinh T.* Asian Blepharoplasty // *Semin. Plast. Surg.* 2009. Т. 23. № 03. С. 185–197.
31. *Park D.D.* Aging Asian Upper Blepharoplasty and Brow // *Semin. Plast. Surg.* 2015. Т. 29. № 3. С. 188–200.
32. *Patipa M., Wilkins R.B.* Acquired ptosis in patients undergoing upper eyelid blepharoplasty // *Ann. Ophthalmol.* 1984. Т. 16. № 3. С. 266–270.
33. *Patrocinio T.G. et al.* Complications in blepharoplasty: How to avoid and manage them // *Braz. J. Otorhinolaryngol.* 2011. Т. 77. № 3. С. 322–327.
34. *Pool S.M.W., Lei B. Van Der.* Sensibility of the upper eyelid skin after upper blepharoplasty: a prospective evaluation study // *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* 2014. Т. 67. № 7. С. 1000–1002.
35. *Ramil M.E.* Fat grafting in hollow upper eyelids and volumetric upper blepharoplasty // *Plast. Reconstr. Surg.* 2017. Т. 140. № 5. С. 889–897.
36. *Sheen J.H.* A change in the technique of supratarsal fixation in upper blepharoplasty // *Plast. Reconstr. Surg.* 1977. Т. 59. № 6. С. 831–834.
37. *Sires B.S. et al.* The color difference in orbital fat // *Arch. Ophthalmol.* 2001. Т. 119. № 6. С. 868–871.
38. *Steinsapir K.D., Kim Y.D.* Pathology of “post-upper blepharoplasty syndrome”: Implications for upper eyelid reconstruction // *Clin. Ophthalmol.* 2019. Т. 13. С. 2035–2042.
39. *Wattanakrai K., Chiemchaisri N., Wattanakrai P.* Secondary Blepharoplasty: Correction of the High Fold // *Aesthetic Plast. Surg.* 2016. Т. 40. № 6. С. 914–920.
40. *Weng C.-J.* Oriental upper blepharoplasty. // *Semin. Plast. Surg.* 2009. Т. 23. № 1. С. 5–15.
41. *Weng C.J., Noordhoff M.S.* Complications of oriental blepharoplasty // *Plast. Reconstr. Surg.* 1989. Т. 83. № 4. С. 622–628.
42. *Yang P. et al.* Upper Eyelid Blepharoplasty: Evaluation, Treatment, and Complication Minimization Preoperative Evaluation // *Seminars in Plastic Surgery*. 2017. Vol.31. №1. С.51-57.
43. *Young S.M. et al.* Lowering of the High Eyelid Crease in Revision Upper Eyelid Surgery // *Aesthetic Plast. Surg.* 2019. Т. 43. № 1. С. 139–146.
44. *Zhang-Nunes S. et al.* Demographic and physiological factors associated with clinically significant eyelid edema in patients following upper eyelid surgery // *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* 2023. Т. 78. С. 4–9.
45. Procedural Statistics | The Aesthetic Society. URL: <https://www.theaestheticsociety.org/media/procedural-statistics> (дата обращения: 15.02.2023).
46. CARL FERDINAND VON GRAEFE (1787-1840) : Plastic and Reconstructive Surgery. URL: [https://journals.lww.com/plasreconsurg/Citation/1970/12000/CARL\\_FERDINAND\\_VON\\_GRAEFE\\_\\_1787\\_1840\\_.4.aspx](https://journals.lww.com/plasreconsurg/Citation/1970/12000/CARL_FERDINAND_VON_GRAEFE__1787_1840_.4.aspx) (дата обращения: 10.12.2020).
47. 한국갤럽조사연구소 본관 (03167) Korean research institute Gallup. URL: <http://www.gallup.co.kr/gallupdb/report>. (дата обращения: 15.02.2023)

**Контактная информация:**

**Досан Айна** – докторант кафедры Эпидемиологии, доказательной медицины и биостатистики, Казахстанского медицинского университета «Высшая школа общественного здравоохранения», г. Алматы, Республика Казахстан.

**Почтовый адрес:** 050060, Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Утепова 19а.

**E-mail:** dr.aynadossan@gmail.com

**Телефон:** +77778059395

Получена: 13 Марта 2023 / Принята: 26 Апреля 2023 / Опубликовано online: 30 Апреля 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.2.027

УДК 616.36-008.5

## ОСНОВНЫЕ МОМЕНТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ

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

**Меруерт Т. Оразгалиева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9899-9881>

**Назарбек Б. Омаров**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-6201-82>

**Марат К. Сыздыкбаев**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0561-4111>

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

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

**Айнаш С. Оразалина**<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-4594-0138>

**Алдияр Е. Масалов**<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-2844-037X>

**Жансая М. Муратханова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6639-8950>

**Молдир М. Акбаева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3616-7000>

<sup>1</sup> НАО "Медицинский университет Семей",  
г. Семей, Республика Казахстан.

### Резюме

**Введение:** Структурные изменения в печени и холемия вследствие МЖ ведут к развитию эндотоксикоза, что в свою очередь приводит к нарушению антитоксической функции печени, длительная МЖ снижает функцию нефрона. Все это приводит к развитию почечно-печеночной недостаточности. В сосудистом русле развиваются тромбогеморрагические изменения, приводящие к развитию ДВС-синдрома. Несмотря на достижения интенсивной терапии и хирургии желчных путей, при механической желтухе имеет место и летальность.

**Цель.** Анализ современных концепций, касающихся нарушений гемостаза при механической желтухе и практических рекомендаций по терапевтическим стратегиям.

**Стратегия поиска:** для достижения поставленной цели был проведен анализ научных публикаций в базах данных доказательной медицины (PubMed), с помощью специализированных поисковых систем (Google Scholar) с 2005 по 2020 год. Все исследования и обзоры, посвященные данной теме, были проанализированы авторами и классифицированы в соответствии с их методологией - ретроспективно, перспективно, описательно или сравнительно. **Критерии включения:** исследования высокого методологического качества: метаанализ, систематический обзор и когортные исследования, так же публикации с чётко сформулированными и статистически доказанными выводами на английском, русском языках. **Критерии исключения:** краткое изложение докладов, сообщения в виде тезисов, рекламные статьи.

**Результаты.** Коагулопатия, сепсис и почечная недостаточность остаются основными проблемами у пациентов с механической желтухой. Основные превентивные стратегии включают в себя устранение коагулопатии парентеральным введением витамина К и замену факторов свертывания, адекватную объемную нагрузку для обеспечения зуволемии и соответствующее использование антибиотиков. Пациентам с установленными осложнениями холангита и почечной недостаточности требуется срочная декомпрессия желчных путей. У пациентов с механической желтухой стратификация риска важна для принятия обоснованных терапевтических решений. Пациенты с недопустимыми сопутствующими заболеваниями могут подходить только для безоперационной паллиативной терапии. Для тех пациентов, которые являются кандидатами на резекцию желчных путей, вопрос о предоперационном дренировании является спорным.

**Выводы.** В настоящее время пациентов с механической желтухой можно оперировать с более низкой смертностью, а процент осложнений свести к минимуму с помощью относительно простых клинических вмешательств. Представленный обзор, основанный на источниках литературы, является рекомендацией по ведению больных с механической желтухой с целью предотвращения осложнений.

**Ключевые слова:** коагулопатия, почечная недостаточность, желтуха, желчный дренаж, механическая желтуха, лечение, холангит.

Abstract

**THE MAIN POINTS OF TREATMENT OF PATIENTS  
WITH MECHANICAL JAUNDICE****Meyrbek J. Aimagambetov<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-4699-8200>**Meruert T. Orazgalieva<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-9899-9881>**Nazarbek B. Omarov<sup>1</sup>**, <http://orcid.org/0000-0002-6201-8263>**Marat K. Syzdykbayev<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-0561-4111>**Samatbek T. Abdrakhmanov<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-4270-3498>**Medet A. Auenov<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-1809-9091>**Ainash S. Orazalina<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-4594-0138>**Aldiyar Ye. Masalov<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-2844-037X>**Zhansaya M. Muratkhanova<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-6639-8950>**Moldir M. Akbayeva<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-3616-7000><sup>1</sup> NCJSC "Semey Medical University" Semey, Republic of Kazakhstan.

**Introduction.** Structural changes in the liver and cholemia due to MJ lead to the development of endotoxemia, which in turn leads to a violation of the antitoxic function of the liver, prolonged MJ reduces the function of the nephron. All this leads to the development of renal-hepatic insufficiency. Thrombohemorrhagic changes develop in the vascular bed, leading to the development of DIC syndrome. Despite the achievements of intensive therapy and surgery of the biliary tract, with mechanical jaundice, mortality also occurs.

**The purpose of the study.** Analysis of modern concepts concerning hemostatic disorders in mechanical jaundice and practical recommendations on therapeutic strategies.

**Search strategy:** to achieve this goal, an analysis of scientific publications in evidence-based medicine databases (PubMed) was carried out using specialized search engines (Google Scholar) from 2005 to 2020. All studies and reviews devoted to this topic were analyzed by the authors and classified according to their methodology - retrospectively, prospectively, descriptively or comparatively. *Inclusion criteria:* research of high methodological quality: meta-analysis, systematic review and cohort studies, as well as publications with clearly formulated and statistically proven conclusions in English and Russian. *Exclusion criteria:* summary of reports, reports in the form of abstracts, advertising articles.

**Results.** Coagulopathy, sepsis and renal insufficiency remain the main problems in patients with mechanical jaundice. The main preventive strategies include the elimination of coagulopathy by parenteral administration of vitamin K and the replacement of clotting factors, an adequate volume load to ensure euolemia and the appropriate use of antibiotics. Patients with established complications of cholangitis and renal insufficiency require urgent decompression of the biliary tract. In patients with mechanical jaundice, risk stratification is important for making informed therapeutic decisions. Patients with unacceptable concomitant diseases may be suitable only for non-surgical palliative therapy. For those patients who are candidates for biliary tract resection, the issue of preoperative drainage is controversial.

**Conclusion.** Currently, patients with mechanical jaundice can be operated with a lower mortality rate, and the percentage of complications can be minimized with relatively simple clinical interventions. The presented review, based on literary sources, is a recommendation for the management of patients with mechanical jaundice in order to prevent complications.

**Keywords:** *coagulopathy, renal insufficiency, jaundice, bile drainage, mechanical jaundice, treatment, cholangitis.*

Түйіндеме

**МЕХАНИКАЛЫҚ САРҒАЮМЕН АУЫРАТЫН НАУҚАСТАРДЫ  
ЕМДЕУДІҢ НЕГІЗГІ СӘТТЕРІ****Мейрбек Ж. Аймагамбетов<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-4699-8200>**Мерuert Т. Оразгалиева<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-9899-9881>**Назарбек Б. Омаров<sup>1</sup>**, <http://orcid.org/0000-0002-6201-8263>**Марат К. Сыздықбаев<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-0561-4111>**Саматбек Т. Абдрахманов<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-4270-3498>**Медет Ә. Әуенов<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-1809-9091>**Айнаш С. Оразалина<sup>1</sup>** <https://orcid.org/0000-0003-4594-0138>**Алдияр Е. Масалов<sup>1</sup>** <https://orcid.org/0000-0002-2844-037X>**Жансая М. Муратханова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-6639-8950>**Молдир М. Акбаева<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-3616-7000><sup>1</sup> "Семей медицина университеті" КеАҚ, Семей қ., Қазақстан Республикасы.



**Кіріспе.** Бауырдағы құрылымдық өзгерістер және холемия, МС салдарынан эндотоксикоздың дамуына әкеледі, бұл өз кезегінде бауырдың антикоагулянттық функциясының бұзылуына әкеледі, ұзақ мерзімді МС нефрон функциясын төмендетеді. Мұның бәрі бүйрек-бауыр жеткіліксіздігінің дамуына әкеледі. Тамыр арнасында тромбозға айналуымен өзгерістер дамиды, бұл DIC синдромының дамуына әкеледі. Өт жолдарының қарқынды терапиясы мен хирургиясының жетістіктеріне қарамастан, механикалық сарғаю кезінде өлім де болады.

**Зерттеу мақсаты:** Механикалық сарғаюдағы гемостаздың бұзылуына қатысты заманауи тұжырымдамаларды және терапевтік стратегиялар бойынша практикалық ұсыныстарды талдау.

**Іздеу стратегиясы:** Осы мақсатқа жету үшін 2005 жылдан 2020 жылға дейін мамандандырылған іздеу жүйелерінің (Google Scholar) көмегімен дәлелді медицинаның (PubMed) деректер базасындағы ғылыми жарияланымдарға талдау жүргізілді. Осы тақырыпқа арналған барлық зерттеулер мен шолуларды талдап, олардың әдіснамасына сәйкес жіктелді - ретроспективті, проспективті, сипаттамалық немесе салыстырмалы. **Қосу критерийлері:** жоғары әдіснамалық сападағы зерттеулер: мета-анализ, жүйелі шолу және когорттық зерттеулер, сондай-ақ ағылшын, орыс тілдерінде нақты тұжырымдалған және статистикалық дәлелденген қорытындылары бар жарияланымдар. **Шығу критерийлері:** баяндамалардың қысқаша мазмұны, тезистер түріндегі хабарламалар, жарнамалық мақалалар.

**Нәтижелері:** Коагулопатия, сепсис және бүйрек жеткіліксіздігі механикалық сарғаюмен ауыратын науқастарда негізгі проблемалар болып қала береді. Негізгі алдын алу стратегиясына Коагулопатияны к витаминін парентеральды енгізу арқылы жою және ұю факторларын ауыстыру, эволемианы қамтамасыз ету үшін жеткілікті көлемді жүктеме және антибиотиктерді тиісті қолдану жатады. Холангит және бүйрек жеткіліксіздігінің асқынулары бар пациенттерге өт жолдарының жедел декомпрессиясы қажет. Механикалық сарғаюмен ауыратын науқастарда қауіпті стратификация негізделген терапевтік шешімдер қабылдау үшін маңызды. Жол берілмейтін қатарлас аурулары бар пациенттер тек операциясыз паллиативтік терапия үшін жарамды болуы мүмкін. Өт жолдарының резекциясына үміткер пациенттер үшін операция алдындағы дренаж туралы мәселе даулы.

**Қорытынды:** Қазіргі уақытта механикалық сарғаюмен ауыратын науқастарға өлім-жітім деңгейі төмен, ал асқынулардың пайызы салыстырмалы түрде қарапайым клиникалық араласулармен азайтылуы мүмкін.

Әдеби дереккөздерге негізделген ұсынылған шолу асқынулардың алдын алу үшін механикалық сарғаюмен ауыратын науқастарды басқаруға арналған ұсыныс болып табылады.

**Түйінді сөздер:** коагулопатия, бүйрек жеткіліксіздігі, сарғаю, өт дренажы, механикалық сарғаю, емдеу, холангит.

#### Библиографическая ссылка:

Аймагамбетов М.Ж., Оразгалиева М.Т., Омаров Н.Б., Сыздықбаев М.К., Абдрахманов С.Т., Әуенов М.Ә., Оразалина А.С., Масалов А.М., Муратханова Ж.М., Акбаева М.М. Основные моменты лечения пациентов с механической желтухой // Наука и Здравоохранение. 2023. 2(Т.25). С. 206-215. doi 10.34689/SH.2023.25.2.027

Aimagambetov M.J., Orazgalieva M.T., Omarov N.B., Syzdykbayev M.K., Abdrakhmanov S.T., Auenov M.A., Orazalina A.S., Masalov A.Ye., Muratkhanova Zh.M., Akbayeva M.M. The main points of treatment of patients with mechanical jaundice // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 2, pp. 206-215. doi 10.34689/SH.2023.25.2.027

Аймагамбетов М.Ж., Оразгалиева М.Т., Омаров Н.Б., Сыздықбаев М.К., Абдрахманов С.Т., Әуенов М.Ә., Оразалина А.С., Масалов А.М., Муратханова Ж.М., Акбаева М.М. Механикалық сарғаюмен ауыратын науқастарды емдеудің негізгі сәттері // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2023. 2 (Т.25). Б. 206-215. doi 10.34689/SH.2023.25.2.027

#### Введение

Механическая желтуха (МЖ) – это патологический синдром, заключающийся в нарушении оттока печеночной желчи по желчным путям в двенадцатиперстную кишку из-за механических препятствий. Наиболее частые причины механической желтухи – желчнокаменная болезнь, злокачественные опухоли, а также рубцовая стриктура желчного протока или большого дуоденального сосочка двенадцатиперстной кишки.

В структуре хирургических болезней печени и внепеченочных желчных путей, прогностически, тяжело протекающими являются те, что осложнены выраженной непроходимостью общего желчного протока, что, в свою очередь, сопровождается развитием механической желтухи (МЖ). В настоящее время вопрос диагностики причин обтурационной

желтухи и дифференциальная диагностика обтурации желчных путей, как никогда, актуальны. Экстренные оперативные вмешательства у пациентов с механической желтухой приводят к частым послеоперационным осложнениям, а летальность в таких случаях достигает от 15% до 30%. Это в 4 раза чаще, чем когда обтурационная желтуха пролечена до операции. Гемостаз тесно связан с функцией печени, поскольку большинство факторов свертывания синтезируются паренхиматозными клетками печени, а ретикулоэндотелиальная система печени играет важную роль в клиренсе продуктов активации. Степень нарушения коагуляции зависит от степени нарушения функции печени. При острых или хронических гепатоцеллюлярных заболеваниях может наблюдаться снижение витамин К-зависимых факторов (протромбина, факторов VII, IX и X, белков C и S), тогда

как другие параметры остаются нормальными. У пациентов с печеночной недостаточностью может наблюдаться дефицит всего спектра факторов и даже развиваться диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (ДВС-синдром). Пациенты с циррозом печени имеют широкий спектр аномалий. За исключением фактора VIII:C и фактора фон Виллебранда, снижены все прокоагулянтные и ингибирующие факторы, что является отражением нарушения синтеза белка. Могут быть идентифицированы аномальные молекулы фибриногена и протромбина. Тромбоциты количественно и качественно изменены, и у большинства пациентов развивается ДВС-синдром. Дефицит витамина К приводит к выработке аномальных витамин К-зависимых факторов. У факторов отсутствуют остатки гамма-карбоксиглутаминовой кислоты в NH<sub>2</sub>-концевой части их молекул. Хирургия, связанная с печенью, приводит к серьезным изменениям гемостаза. Шунт LeVeep неизменно связан с ДВС-синдромом. Кровотечение при частичной резекции печени, в основном, вызвано механическими причинами, но может иметь место и хронический ДВС-синдром. Ортооптическая трансплантация печени связана с тяжелыми кровоизлияниями. Это происходит частично из-за ранее существовавших дефектов гемостаза и частично из-за ДВС-синдрома с выраженной фибринолитической реакцией. Это особенно заметно во время беспеченочной фазы и когда донорская печень перфузируется кровью реципиента. Послеоперационное восстановление быстрое, если трансплантат не отторгнут. В послеоперационном периоде может наблюдаться начальное состояние гиперкоагуляции, которое может быть связано с иногда встречающимся тромбозом. [31].

Структурные изменения в печени и холемия вследствие МЖ ведут к развитию эндотоксикоза, что в свою очередь приводит к нарушению антиоксидантной функции печени, длительная МЖ снижает функцию нефрона. Все это приводит к развитию почечно-печеночной недостаточности. В рамках многофакторной роли печени в синтезе белка, в печени продуцируются многие факторы свертывания, природные антикоагулянты и соединения фибринолитической системы. Затяжное заболевание печени, будь то обструкция желчных путей или паренхиматозное заболевание печени, последовательно сопровождается аномальным свертыванием. В сосудистом русле развиваются тромбгеморрагические изменения, приводящие к развитию ДВС-синдрома. Несмотря на достижения интенсивной терапии и хирургии желчных путей, при механической желтухе имеет место и летальность.

К наиболее часто встречающимся при заболеваниях желчевыводящих путей коагулопатиям по данным литературы относятся - тромбоцитопения и тромбоцитопатия и ДВС-синдром, гемодилюционная коагулопатия, передозировка антикоагулянтами, печеночная коагулопатия.

В настоящее время пациентов с механической желтухой можно оперировать с более низкой смертностью, а процент осложнений свести к минимуму

с помощью относительно простых клинических вмешательств [31].

**Цель:** анализ современных концепций, касающихся нарушений гемостаза при механической желтухе, практических рекомендации по терапевтическим стратегиям.

**Стратегия поиска:** для достижения поставленной цели был проведен анализ научных публикаций в базах данных доказательной медицины (PubMed), с помощью специализированных поисковых систем (Google Scholar) с 2005 по 2020 год. Все исследования и обзоры, посвященные данной теме, были проанализированы авторами и классифицированы в соответствии с их методологией - ретроспективно, перспективно, описательно или сравнительно. **Критерии включения:** исследования высокого методологического качества: метаанализ, систематический обзор и когортные исследования, так же публикации с четко сформулированными и статистически доказанными выводами на английском, русском языках. **Критерии исключения:** краткое изложение докладов, сообщения в виде тезисов, рекламные статьи.

Было найдено 112 источников литературы из них принято для анализа 47.

#### **Обзор коагуляции.**

Эффективная коагуляция инициируется адгезией, и агрегацией тромбоцитов, которые активируют каскад коагуляции. Процесс состоит из внешнего и внутреннего пути инактивации проферментов, про- и антикоагулянтов, которые при активации образуют тромбин. Витамин К является важным кофактором для синтеза прокоагулянтных жирорастворимых факторов II, VII, IX и X., а также антикоагулянтных факторов протеина С, протеина S и антитромбина III.

Витамин К присутствует в зеленых овощах и синтезируется бактериями в простете кишечника. Абсорбция зависит от наличия солей желчных кислот в просвете, а суточная потребность витамина К составляет около 1 мкг / кг. Печень синтезирует все витамин К-зависимые прокоагулянтные и антикоагулянтные факторы. При механической желтухе неправильное всасывание витамина К приводит к гипопротромбинемии и падению концентрации других витамин К-зависимых про- и антикоагулянтных факторов.

Для оценки состояния свертывающей системы используются лабораторные анализы. Протромбиновое время (ПТВ) и его производные, такие как протромбиновый индекс (ПТИ) и международное нормализованное отношение (МНО) и измеряет уровни витамин К-зависимых факторов VII, X, протромбина и фибриногена, а также фактора V. Это общие и основные показатели. Увеличение протромбинового времени использовалось для оценки степени дефицита витамина К, хотя нормальное протромбиновое время может маскировать субклинический дефицит витамина К [2]. Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) используется для мониторинга терапии гепарином и измерения эффективности факторов V, VIII, IX, X, XI и XII, протромбина и фибриногена, а также фактора Виллебранда.

**Лечение коагулопатии, связанной с механической желтухой.**

Хотя преобладающим дефектом гипокоагулируемого состояния, связанного с механической желтухой, является нарушение всасывания витамина К в кишечнике, патогенез часто бывает многофакторным [2]. Сочетание дисфункции гепатоцитов и эндотоксемии может привести к широко распространенному микротромбозу и запуску внутреннего каскада, ускоряющего диссеминированное внутрисосудистое свертывание. Профилактика достигается путем парентерального введения витамина К, который устраняет дефицит у людей без хронических заболеваний печени [29].

Пациентам с признаками хронического заболевания печени или длительного АЧТВ или активного кровотечения требуется введение лиофилизированной плазмы для замены факторов свертывания крови [29]. Лيوфилизированная плазма обеспечивает все недостающие факторы свертывания, включая фактор V. Использование концентратов протромбинового комплекса у пациентов, у которых продолжается кровотечение, несмотря на лиофилизированную плазму, может спровоцировать синдром диссеминированного внутри сосудистого свертывания крови (ДВС). Лечение ДВС-синдрома сложное и требует многокомпонентной терапии. Необходимы консультации и наблюдение с хорошим клиническим гематологом. [22].

Коагулопатия у пациентов с заболеванием печени возникает из-за нарушения системы свертывания и фибринолиза, а также из-за снижения количества и функции тромбоцитов. Замещение витамина К при парентеральном введении устраняет коагулопатию, связанную с обструкцией желчных путей, избыточным бактериальным ростом или недостаточностью питания. Витамин К менее эффективен при коагулопатии, вызванной тяжелым повреждением паренхимы печени. Переливание свежзамороженной плазмы является отличительным признаком лечения значительной коагулопатии у пациентов с заболеванием печени и активным кровотечением. Переливание свежзамороженной плазмы также устраняет умеренную или тяжелую коагулопатию цирроза перед инвазивными процедурами. Криопреципитат полезен при тяжелой коагулопатии с гипофибриногемией, особенно когда желательнее избежать перегрузки объемом. Обменный плазмаферез полезен у отдельных пациентов с коагулопатией из-за заболевания печени, у которых свежзамороженная плазма не может исправить коагулопатию, или у пациентов с сопутствующей тяжелой перегрузкой жидкостью. Переливание тромбоцитов объединенным или единым донором полезно у пациентов с тромбоцитопенией перед выполнением инвазивных процедур или при наличии значительного кровотечения, особенно когда количество тромбоцитов ниже 50 000 / мл. В настоящее время изучается возможность использования рекомбинантного фактора VIIa и терапии тромбопоэтином для коррекции коагулопатии и тромбоцитопении, соответственно, у пациентов с циррозом печени. Терапия концентратами

протромбинового комплекса, концентратами 1-дезамино-8-D-аргинина вазопрессина и антитромбина III для лечения коагулопатии, вызванной заболеванием печени, может быть опасной, и использование этих продуктов в настоящее время считается исследуемым. [9,26].

Коагулопатия обычно возникает при механической желтухе как критическая реакция организма на заболевание, которая может прогрессировать до диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром) с повышенной смертностью. Кроме того, осложненные случаи механической желтухи, приводящие к сепсису, также могут приводить к развитию синдрома диссеминированного свертывания крови. Недавние исследования дополнительно определили факторы, ответственные за тромбовоспалительную реакцию и внутрисосудистый тромбоз, включая внеклеточные ловушки нейтрофилов, внеклеточные везикулы, молекулярные паттерны, связанные с повреждением, и отщепление эндотелиального гликокаликса. Диагностика ДВС-синдрома облегчает лечение механической желтухи и сепсиса, и связана с улучшением исходов. Хотя Международное общество тромбоза и гемостаза (ISTH) предложило критерии для диагностики явного ДВС-синдрома, эти критерии не подходят для раннего выявления. Соответственно, Научный комитет по стандартизации ISTH DIC предложил новую категорию, названную «коагулопатия, индуцированная сепсисом», для облегчения ранней диагностики ДВС-синдрома и потенциально более быстрого вмешательства у этих критически больных пациентов. Терапия сепсиса индуцированной коагулопатии включает как лечение основной инфекции, так и коррекцию коагулопатии, при этом большинство терапевтических подходов сосредоточено на терапии антикоагулянтами. Терапия сепсиса индуцированной коагулопатии включает в себя также устранение причин, вызвавших механическую желтуху. [14, 39, 42].

Недавние исследования *in vivo* и *in vitro* продемонстрировали, что левокарнитин может предотвращать окислительное повреждение, включая снижение перекисного окисления липидов, удаление радикалов перекиси водорода и супероксида, хелатирование ионов переходных металлов и активацию системы эндогенной антиоксидантной защиты. Из-за механической желтухи происходит чрезмерное высвобождение ряда провоспалительных цитокинов, таких как TNF $\alpha$ , IL-6 и IL-8.

Результаты этого экспериментального исследования показали, что левокарнитин уменьшает повреждение печени, связанное с механической желтухой, и снижает уровни TNF $\alpha$ , IL-6 и IL-8. Необходимы дальнейшие исследования для подтверждения и уточнения этих результатов клинического лечения механической желтухи с использованием L-карнитина. [10, 33].

**Холангит.**

Восприимчивость к сепсису, наблюдаемая при механической желтухе, обычно объясняется сочетанием нарушения кишечной проходимости с повышенной бактериальной обсемененностью и

снижением активности клеток Купфера [4,40]. В дополнение к этим системным нарушениям, очевидно, что непосредственно на желчевыводящих путях при механической желтухе, особенно на фоне холедохолитиаза идет прогрессирование бактериальной флоры [22,5,6]. Хотя частота бактериального обсеменения ранее считалась гораздо ниже при злокачественной обструкции, от одной четверти до двух третей пациентов со злокачественными желтухами [27,28]. Считается, что при отсутствии хирургического вмешательства на желчевыводящих путях инфекция проходит через порталную систему. Чаще всего выделяются грамотрицательные бактерии *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. и *Proteus* spp. и эти инфекции имеют тенденцию быть мономикробными [29,39]. У пациентов, которые ранее перенесли вмешательство на желчных путях, зарегистрированные показатели роста бактерий достигают 100%; в данном случае, эти инфекции имеют тенденцию быть полимикробными [27,28,29,39].

По результатам исследований некоторых авторов рост мономикробной флоры наблюдается преимущественно при экстренной холецистэктомии в связи с желчной коликой 11% и при холецистэктомии по поводу холецистита 44% [22]. Полимикробная флора преобладает при холангитах до 95%. и при чрезкожной чрезпеченочной холангиографии 77% [22,29].

При эндоскопической ретроградной холангиографии по поводу злокачественных новообразований инфекция встречается мономикробная от 26% до 75% у разных авторов [27,29,39].

#### **Противомикробная терапия у больного желтухой.**

Выбор профилактического или терапевтического противомикробного средства у больного механической желтухой должен основываться на следующих принципах. Антибиотик должен быть активен в отношении грамотрицательных бактерий и должен быть направлен как на достижение системного терапевтического эффекта, так и хорошего проникновения в желчевыводящие пути. При выборе антибиотика необходимо учитывать, является ли бактериальная флора желчных путей неинвазивной и, скорее всего, мономикробной, или же предыдущее вмешательство привело к сложной полимикробной флоре, которая требует направленной терапии. В отсутствие целевого результата культивирования клавуланат тикарциллина в сочетании с аминогликозидом традиционно используется эмпирически [1,46]. Фторхинолоны, цефалоспорины третьего поколения, уреидопенициллины и карбапенемы, как правило, являются эффективной монотерапией при лечении холангита и выводятся с желчью [46,9,26]. У тяжело больных пациентов с септиемией, комбинированная антибактериальная терапия является предпочтительной. Если пациент не отвечает на лечение, направленное против грамотрицательной флоры, следует подумать о том, чтобы воздействовать на грамположительные энтерококки, а также анаэробы, в частности *Bacteroides* spp. Это особенно актуально для пациентов с внутренним и чрескожным дренированием желчных

протоков или анастомоза желчных протоков и кишечника в анамнезе, у пожилых людей, и пациентов с тяжелым клиническим состоянием [21,23]. При холангите важно, чтобы устранение непроходимости было частью лечения септического случая. При отсутствии эффективного дренажа желчных путей маловероятно, что одни антибиотики будут эффективны. После достижения адекватного дренажа достаточно короткого курса антибиотиков [44].

Профилактические антибиотики обычно используются у пациентов с желтухой, перенесших эндоскопическую ретроградную холангиографию или чрескожную чреспеченочную холангиографию. У неинвазивных пациентов эффективен цефалоспориин второго поколения, применяемый отдельно или в комбинации с аминогликозидами [14]. Благодаря своему широкому и подходящему спектру, фторхинолоны и карбапенемы также широко используются, особенно в тех случаях, когда ранее проводились вмешательства, хотя их высокая эффективность не является доказательной [9,14,26,44]. Профилактические антибиотики также уменьшают септические осложнения после операции на желчных путях у пациентов с желтухой. Бета-лактамы нового поколения не показали большей пользы, чем традиционные цефалоспорины, такие как цефуроксим или цефазолин. Несвоевременность или невозможность дренажа желчевыводящих путей является наиболее важным фактором в прогнозировании постхирургического сепсиса.

#### **Профилактика постоперационной почечной недостаточности.**

Почечная недостаточность, развившаяся в результате механической желтухи, может быть опасным для жизни осложнением. Этот риск увеличивается из-за сокращения внутрисосудистого объема, когда тяжесть состояния пациента обусловлена исходной гиповолемией и интоксикацией. В прошлом рекомендовали ряд терапевтических вмешательств для снижения частоты почечной недостаточности. К ним относятся предоперационное введение солей желчных кислот и использование маннита для обеспечения адекватного диуреза [18,31]. Считается, что предоперационное введение солей желчных кислот снижает эндотоксемию, поскольку отсутствие солей желчных кислот в кишечнике способствует абсорбции энтерального эндотоксина. Три небольших сравнительных исследования в 1980-х годах изучали предоперационное введение солей желчных кислот [3,8,30]. Их было мало, и они были недостаточно мощными; следовательно, доказательства их эффективности сомнительны. Нет убедительных доказательств, рекомендуемых использование солей желчных кислот для профилактики ренальных осложнений при механической желтухе

*Dawson J.L.* первоначально отстаивал использование форсированного диуреза [7]. Его открытия привели к широкому распространению этой практики. Результаты неоднозначны; есть доказательства того, что маннитол действительно может быть вредным и вызывать положительный диурез у пациента с недостаточной волемиической

нагрузкой [11,32,45]. Parks R.W. et al. [32] показали преимущества волемиической нагрузки. Они проанализировали функцию почек у 59 пациентов с желтухой, перенесших декомпрессию желчевыводящих путей хирургическими, эндоскопическими или радиологическими методами. Они были загружены объемом до вмешательства и не подвергались диуретической терапии. Общая частота постпроцедурной почечной недостаточности составила 10,2%. Два пациента, у которых развилась почечная недостаточность, умерли, а четверо других имели нарушение функции почек. Таким образом, внутривенная инфузионная терапия для поддержания адекватного внутрисосудистого объема является единственной наиболее важной профилактической мерой для снижения риска послеоперационной почечной дисфункции [32].

#### **Желтуха, как фактор риска.**

Ряд авторов определили повышенный уровень билирубина в качестве независимых предикторов смертности и заболеваемости после хирургического вмешательства на фоне механической желтухи. Однако не все исследователи показали, что уровень желтухи является независимым фактором риска [2,10]. Обеспокоенность тем, что уровень желтухи сам по себе может быть фактором риска смерти, заставила некоторые центры принять стратегии, направленные на снижение предоперационного уровня билирубина. За прошедшие годы были разработаны различные подходы к облегчению желтухи.

Злокачественная механическая желтуха может возникать после рака поджелудочной железы, фатеровой ампулы, внутригрудной холангиокарциномы и т.д. [1]. Своевременно не леченная механическая желтуха, может вызвать множество побочных эффектов и проблем, таких как холангит, отсрочить лечение опухоли, снизить качество жизни и увеличить смертность и т. д. Успешное дренирование желчи может значительно улучшить прогноз у больных со злокачественными опухолями [2]. На сегодняшний день общепринятыми клиническими методами дренирования желчевыводящих путей являются чрескожный чреспеченочный билиарный дренаж (ЧПБД) и эндоскопический билиарный дренаж (ЭБД). Относительно эффективности двух видов дренирования и частоты осложнений, интервенционные радиологи и гастроэнтерологи придерживаются разных мнений, что приводит к расхождению мнений о подходах к лечению [3, 4]. Несмотря на эти спорные моменты, одним из главных мероприятий и неотъемлемым компонентом в лечении этой категории пациентов является декомпрессия общего желчного протока.

#### **Внешний желчный дренаж.**

Наружный дренаж закупоренной билиарной системы через чрескожный катетер был первым широко применяемым методом. Три клинических испытания с использованием внешнего дренажа перед операцией не показали каких-либо преимуществ [13,25,38]. В исследованиях была плохая стратификация и рандомизация в отношении доброкачественной или злокачественной патологии или уровня обструкции, и в них было мало пациентов, перенесших серьезную

резекционную операцию. Внешний дренаж повсеместно снижает уровень билирубина в сыворотке крови. Однако инфицирование желчевыводящих путей произошло примерно у половины пациентов, и наблюдались значительные осложнения от дренажа, с повышенной смертностью в одном исследовании и увеличением продолжительности пребывания в стационаре в другом. Эти отчеты привели к повсеместному отказу от наружного дренажа желчных путей, как окончательной стратегии улучшения результатов у пациентов с механической желтухой.

#### **Внутренний дренаж.**

Был предложен ряд теорий, объясняющих отсутствие успеха, связанного с наружным дренажом желчных путей. Внешний дренаж не восстанавливает билиарно-кишечное кровообращение и энтерогепатический цикл желчных солей, и считается, что это отрицательно влияет на иммунную функцию. Судя по экспериментальным данным, простые модели обструкции желчных путей имеют патофизиологические преимущества для внутреннего дренажа. На модели перевязки желчных протоков у крыс было показано, что восстановление внутреннего дренажа значительно снижает смертность и улучшает состояние питания [12]. Однако внутренний дренаж приводит к почти повсеместной колонизации желчевыводящих путей. Внутренние эндопротезы способствуют развитию прилипшей биопленки, состоящей из микроколоний, окруженных гликокаликсом [43].

**Клинические данные.** На практике любая теоретическая польза от внутреннего дренажа может быть сведена на нет из-за связанных с процедурой и инфекционных осложнений желчевыводящих путей. Клинические данные в основном ретроспективны, с плохой стратификацией случаев с точки зрения уровня обструкции и масштабов операции.

Рандомизированное исследование Lygidakis N.J. et al [24] сравнивали пациентов, перенесших панкреатодуоденэктомию. 19 пациентам установили эндоскопический стент, а 19 до операции не вмешивались. Они показали, что в группе дооперационного дренирования было меньше септических осложнений, чем в группе, в которой проводилась только операция. Однако холангит не был критерием исключения, и пациенты с активным холангитом подвергались резекционной хирургии без дренирования - факт, который вполне может объяснить повышенную заболеваемость сепсисом в операционной группе.

Исследовательская группа Слоуна Кеттеринга сделала вывод, что предоперационный дренаж желчевыводящих путей связан с 4-кратным увеличением заболеваемости сепсисом в послеоперационном периоде и значительным увеличением смертности [15,16,35,36].

Однако есть крупные хирургические центры, у которых есть данные, подтверждающие утверждение о том, что предоперационное дренирование является вовсе не так уж и плохим [33,34,41].

Sohn T.A. et al. [42] обследовали 567 пациентов, перенесших панкреатодуоденэктомию. Не было различий в объективном статусе во время операции, и

показатели смертности между двумя группами были схожими.

*Peters P.U. и др.* [33,34] проанализировали 300 пациентов, перенесших панкреатодуоденэктомию после неoadьювантной химиолучевой терапии. В группу предоперационного дренирования вошли 172 пациента со стентированием и 35 пациентов, перенесших хирургическое шунтирование [33]. Хотя раневой сепсис был выше в группе стентированных, не было различий в отношении общих осложнений или смертности, которые составили 1%. Они пришли к выводу, что предоперационный дренаж желчных путей безопасен, не увеличивает риск септических осложнений у пациентов с механической желтухой и позволяет назначать неoadьювантную терапию. Существуют несколько практических моментов, которые склоняют хирургов к предоперационному стентированию, и привели к широкому распространению этой техники. Они включают симптоматическое облегчение зуда и ожидаемую отсрочку окончательного хирургического вмешательства, что в свете текущих тенденций направления таких пациентов в центры передового опыта, с большим объемом операций, может быть значительным. Эти задержки еще больше усугубляются увеличением использования неoadьювантной комплексной терапии рака поджелудочной железы.

#### Выводы

Коагулопатия, сепсис и почечная недостаточность остаются основными проблемами у пациентов с механической желтухой. Основные превентивные стратегии включают в себя устранение коагулопатии парентеральным введением витамина К и замену факторов свертывания, адекватную объемную нагрузку для обеспечения звулемии и соответствующее использование антибиотиков. Пациентам с установленными осложнениями холангита и почечной недостаточности требуется срочная декомпрессия желчных путей. У пациентов с механической желтухой стратификация риска важна для принятия обоснованных терапевтических решений. Пациенты с недопустимыми сопутствующими заболеваниями могут подходить только для безоперационной паллиативной терапии. Для тех пациентов, которые являются кандидатами на резекцию желчных путей, вопрос о предоперационном дренировании является спорным. Рекомендации в литературе ошибочны из-за институциональной предвзятости и ретроспективного анализа. Внешний желчный дренаж следует использовать только как мост к внутреннему стентированию. Внутренний дренаж имеет экспериментальные рациональные и логистические преимущества. Если есть ожидаемые задержки в окончательном хирургическом вмешательстве или используются адьювантные схемы лечения, могут быть уместны протоколы внутреннего дренирования желчных путей. Однако необходимы тщательный мониторинг и своевременное повторное вмешательство, чтобы свести к минимуму риск холангита или рецидивирующей желтухи, связанных с этим подходом. Для тех, у кого нет этих показаний, предоперационное дренирование желчных протоков

нецелесообразно до операции вне рандомизированного контрольного исследования.

**Вклад авторов:** все авторы принимали равносильное участие при написании данной статьи.

**Конфликт интересов – не заявлен.**

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

**Финансирование** в рамках внутривузовского гранта ИРН: SS 02.2022 «Острый билиарный панкреатит, осложненный механической желтухой с нарушением гемостаза».

#### Литература:

1. American Society of Gastrointestinal Endoscopy (ASGE) Preparation of patients for endoscopy of the gastrointestinal tract // *Gastrointest Endosc.* 1998. 48: 691–4. [PubMed] [Google Scholar]
2. Bottger T.C., Junginger T. Factors affecting morbidity and mortality after pancreatoduodenectomy: a critical analysis of 221 resections // *J Surg.* 1999. 23: 164–71. [PubMed] [Google Scholar]
3. Cahill C.J., Pain J.A., Bailey M.E. Bile acid salts, endotoxin and kidney function in mechanical jaundice // *Surg Gynecol Obstet.* 1987. 165: 519–22. [PubMed] [Google Scholar]
4. Chakmakchi M., Tirnaksiz B., Khairan M., Belek S., Garbuz T., Saek I. Influence of mechanical jaundice and external bile duct on bacterial translocation in rats // *Eur J Surg.* 1996. 162: 567–71. [PubMed] [Google Scholar]
5. Csendes A., Burdiles P., Maluenda F., Diaz J.C., Csendes P., Mitru N. Simultaneous bacteriological evaluation of bile from the gallbladder and common bile duct in control subjects and patients with gallstones and common duct stones // *Arch Surg.* 1996. 131: 389–94. [PubMed] [Google Scholar]
6. Csendes A., Hurdiles P., Diaz J.C., Maluenda F., Ferrario M., Compan A. Bacteriological studies of liver parenchyma in the control group and in patients with gallstones or common bile duct stones with or without acute cholangitis // *Hepatogastroenterology.* 1995. 42: 821–6. [PubMed] [Google Scholar]
7. Dawson J.L. Preoperative renal function in case of mechanical jaundice; mannitus effect // *BMJ.* 1965. 1: 82–6. [Free PMC article] [PubMed] [Google Scholar]
8. Evans H.J., Torrealba V., Hod S., Knight M. The effect of preoperative administration of bile acid salts on postoperative kidney function in patients with mechanical jaundice // *Br J Surg.* 1982. 69: 706–8. [PubMed] [Google Scholar]
9. Grant M.D., Jones R.C., Wilson S.E., Bombeck C.T., Flint L.M., Jonasson O. et al. Prevention with a single dose of cephalosporins in high-risk patients undergoing surgical treatment of the biliary tract // *Surg Gynecol Obstet.* 1992. 174: 347–54. [PubMed] [Google Scholar]
10. Greig J.D., Krukowski Z.H., Matheson N.A. Surgical morbidity and mortality in one hundred and twenty-nine patients with mechanical jaundice // *Br J Surg.* 1988. 75: 216–9. [PubMed] [Google Scholar]
11. Gubern J.M., Sancho J.J., Simo J., Sitges-Serra A. Randomized study of the effect of a magnet on postoperative kidney function in patients with mechanical jaundice // *Operation.* 1988. 103: 39–44. [PubMed] [Google Scholar]

12. Gum D.D., Coelho J.K., Schlegel J.F., Lee Y.F., Moody F.G. The effect of preoperative internal and external drainage of the biliary tract on mortality in rats with jaundice // *Arch Surg.* 1987. 122: 731–4. [PubMed] [Google Scholar]
13. Hatfield A.R., Tobias R., Terblanche J., Girdwood A.H., Fataar S., Harris-Jones R. et al. Preoperative external drainage of the biliary tract in case of mechanical jaundice. Prospective controlled clinical trial // *The Lancet.* 1982. 2: 896–9. [PubMed] [Google Scholar]
14. Harris A., Chan A.S., Torres-Vera S., Hammett R., Karluk D. Meta-analysis of antibiotic prophylaxis in endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP). 1999. 31: 718–24. [PubMed] [Google Scholar]
15. Heslin M.J., Brooks A.D., Hochwald S.N., Harrison L.E., Blumgardt L.H., Brennan M.F. Preoperative installation of a biliary stent is associated with an increase in complications after pancreatoduodenectomy // *Arch Surg.* 1998. 133: 149–54. [PubMed] [Google Scholar]
16. Hochwald S.N., Burke E.S., Yarnagin V.R., Fong Y., Blumgardt L.H. The relationship of preoperative bile duct stenting with an increase in postoperative infectious complications in proximal cholangiocarcinoma // *Arch Surg.* 1999. 134 : 261–6. [PubMed] [Google Scholar]
17. Isenberg G., Gouma D.J., Pisters P.W. Discussions continue on the perioperative drainage of the biliary tract in patients with jaundice who have undergone pancreatoduodenectomy // *Gastrointest Endosc.* 2002. 56: 310–5. [PubMed] [Google Scholar]
18. Kahng K.U. Renal insufficiency, complicating mechanical jaundice // *Am J Surg.* 1989. 157 : 256–63. [PubMed] [Google Scholar]
19. Karsten T.M., Allema J.H., Reinders M., van Gulik T.M., de Wit L.T., Verbeek P.C. et al. Preoperative biliary drainage, bile colonization and postoperative complications in patients with tumors of the pancreatic head: a retrospective analysis of 241 patients // *Eur J Surg.* 1996. 162 : 881–8. [PubMed] [Google Scholar]
20. Lai E.C., Mok F.P., Fan S.T., Lo C.M., Chu K.M., Liu C.L., Wong J. Preoperative endoscopic drainage for malignant mechanical jaundice // *Br J Surg.* 1994. 81: 1195–8. [PubMed] [Google Scholar]
21. Levin J.G., Bothe J., Kurtz R.K. Microbiological analysis of sepsis complicating non-surgical drainage of the biliary tract in malignant obstruction // *Gastrointest Endosc.* 1990. 36 : 364–8. [PubMed] [Google Scholar]
22. Lewis R.T., Goodall R., Marien B., Park M., Lloyd-Smith V., Wiegand F.M. Bile bacteria, the use of antibiotics and wound infection in surgery of the gallbladder and common bile duct // *Arch Surg.* 1987. 122: 44–7. [PubMed] [Google Scholar]
23. Leung J.W., Ling T.K., Chan R.K., Chung S.V., Lai K.V., Sung J.J. et al. Antibiotics, bile sepsis and bile duct stones // *Gastrointest Endosc.* 1994. 40 : 716–21. [PubMed] [Google Scholar]
24. Lygidakis N.J., van der Heyde M.N., Lubbers M.J. Evaluation of preoperative drainage of the bile ducts in the surgical treatment of pancreatic head cancer // *Acta Chir Scand.* 1987. 153 : 665–8. [PubMed] [Google Scholar]
25. McPherson G.A., Benjamin I.S., Hodgson H.J., Bowlby N.B., Allison D.D., Blumgardt L.H. Preoperative percutaneous transhepatic bile drainage: results of a controlled study // *Br J Surg.* 1984. 71 : 371–5. [PubMed] [Google Scholar]
26. Mekhal V.Z., Culshaw K.D., Tillotson G.S., Chapman R.V. Antibiotic prophylaxis in ERCP: a randomized clinical trial comparing ciprofloxacin and cefuroxime in 200 patients at high risk of cholangitis // *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1995; 7 : 841–5. [PubMed] [Google Scholar]
27. Neve R., Biswas S., Dhir V., Mohandas K.M., Kelkar R., Shukla P., etc. Bile culture and sensitivity patterns in malignant mechanical jaundice // *Indian J Gastroenterol.* 2003; 22: 16–8. [PubMed] [Google Scholar]
28. Nomura T., Shirai Yu., Hatakeyama K. Enterococcal bacteria in patients with malignant obstruction of the biliary tract // *Dig Dis Sci.* 2000; 45: 2183–6. [PubMed] [Google Scholar]
29. Nomura T., Shira and Yu., Hatakeyama K. The effect of bacteria on the development of postoperative abdominal septic complications in patients with malignant obstruction of the biliary tract // *Int Surg.* 1999. 84 : 204–8. [PubMed] [Google Scholar]
30. Pain J.A., Cahill S.J., Gilbert J.M., Johnson S.D., Trapnell J.E., Bailey M.E. Prevention of postoperative renal dysfunction in patients with mechanical jaundice: a multicenter study of bile acid salts and lactulose // *Br J Surg.* 1991. 78 : 467–9. [PubMed] [Google Scholar]
31. Pain J.A., Cahill S.J., Bailey M.E. Perioperative complications of mechanical jaundice: therapeutic considerations // *Br J Surg.* 1985. 72 : 942–5. [PubMed] [Google Scholar]
32. Parks R.W., Diamond T., McCrory D.C., Johnston G.V., Rowlands B.J. A prospective study of postoperative renal function in mechanical jaundice and the effect of perioperative dopamine // *Br J Surg.* 1994. 81 : 437–9. [PubMed] [Google Scholar]
33. Peters P.U., Khudik V.A., Hess K.R., Lee J.E., Here hedge N., Lahuti S. et al. The effect of preoperative decompression of the biliary tract on the incidence associated with pancreatoduodenectomy in 300 consecutive patients // *Ann Surg.* 2001; 234 : 47–55. [Бесплатная статья PMC] [PubMed] [Google Scholar]
34. Peters P.U., Khudik V.A., Lee J.E., Ajman I., Lahti S., Jan jan N. A. and others. Preoperative chemoradiotherapy in patients with pancreatic cancer: toxicity of endobiliary stents // *J Clin Oncol.* 2000. 18 : 860–7. [PubMed] [Google Scholar]
35. Povochnik S.P., Karpe M.S., Jr., Conlon K.S., Blumgardt L.H., Brennan M.F. Connection of preoperative drainage of the biliary tract with postoperative outcome after pancreatoduodenectomy // *Ann Surg.* 1999; 230 : 131–42. [Бесплатная статья PMC] [PubMed] [Google Scholar]
36. Povochnik S.P., Karpe M.S., Jr., Conlon K.S., Blumgardt L.H., Brennan M.F. Preoperative drainage of the bile ducts: effect on intraoperative bile culture, infectious morbidity and mortality after pancreatoduodenectomy // *J Gastrointest Surg.* 1999. 3 : 496–505. [PubMed] [Google Scholar]
37. Prentice C.R. Acquired blood clotting disorders // *Clin Haematol.* 1985. 14 : 413–42. [PubMed] [Google Scholar]
38. Pitt H.A., Gomes A.S., Lois J.F., Mann L.L., Deutsch L.S., Longmire W.P. Jr. Whether preoperative percutaneous

drainage of the biliary tract reduces the operational risk or increases the cost of the hospital // *Ann Surg.* 1985; 201 : 545–53. [ Бесплатная статья PMC ] [ PubMed ] [ Google Scholar ]

39. *Rerknimitr R., Fogel E.L., Kalayci C., Esber E., Lehman G.A., Sherman S.* Microbiology of bile in patients with cholangitis or cholestasis with and without plastic endoprosthesis of the biliary tract // *Gastrointest Endosc.* 2002; 56 : 885–9. [ PubMed ] [ Google Scholar ]

40. *Reynolds J.V., Murchan P., Leonard N., Clark P., Keen F. B., Tanner V.A.* Violation of the intestinal barrier in experimental mechanical jaundice // *J Surg Res.* 1996; 62: 11–6. [ PubMed ] [ Google Scholar ]

41. *Sewnath M.E., Birjmohun R.S., Rauws E.A., Huibregtse K., Obertop H., Gouma D.J.* The effect of preoperative drainage of the biliary tract on postoperative complications after pancreatoduodenectomy // *J Am Coll Surg.* 2001. 192 : 726–34. [ PubMed ] [ Google Scholar ]

42. *Sohn T.A., Yeo C.J., Cameron J.L., Pitt H.A., Lillemoe K.D.* Do preoperative biliary stents increase complications after pancreatoduodenectomy? // *J Gastrointest Surg.* 2000; 4: 258–67. [ PubMed ] [ Google Scholar ]

43. *Sung J.Y., Jung J.V., Shaffer E.A., Lam K., Kosterton J.V.* Bacterial biofilm, brown pigment stone and blockage of bile stents // *J Gastroenterol Hepatol.* 1993. 8 : 28–34. [ PubMed ] [ Google Scholar ]

44. *Sung J.Y., Jung J.V., Shaffer E.A., Lam K., Olson M.E., Kosterton J.V.* Ascending infection of the biliary tract after surgical sphincterotomy and stenting of the biliary tract // *J Gastroenterol Hepatol.* 1992. 7 : 240–5. [ PubMed ] [ Google Scholar ]

45. *Van Lent A.Yu., Bartelsman J.F., Titgat G.N., Spilman P., Prince J.M.* Duration of antibacterial therapy of cholangitis after successful endoscopic drainage of the biliary tract // *Gastrointest Endosc.* 2002. 55 : 518–22. [ PubMed ] [ Google Scholar ]

46. *Wahbah A.M., el Hefny M.O., Wafa E.M. el Kharbotly W., el Enin A.A., Zaglol A. et al.* Perioperative protection of the kidneys in patients with mechanical jaundice using combinations of drugs // *Hepatogastroenterology.* 2000. 47 : 1691–4. [ PubMed ] [ Google Scholar ]

47. *Westphal J.F., Brogard J.M.* Biliary tract infections: a guide to drug treatment // *Drugs.* 1999; 57: 81–91. [ PubMed ] [ Google Scholar ]

#### Контактная информация:

**Оразгалиева Меруерт Тасболатовна** – PhD докторант 3-го года обучения по специальности «Медицина», кафедры госпитальной хирургии НАО «Медицинский университет Семей». г. Семей, Республика Казахстан.

**Почтовый адрес:** Республика Казахстан, 071400, г. Семей, ул. Габбасова 94 квартира 2

**e-mail:** omt18@mail.ru

**Тел.:** +77015802516



Получена: 01 Декабря 2022 / Принята: 23 Апреля 2023 / Опубликовано online: 30 Апреля 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.2.028

УДК 617-089.844

## СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ РАЗВИТИЯ И МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ БОЛЕЗНИ ГИРШПРУНГА. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Гульмира Т. Каукенбаева<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6689-7135>

Нурлан Н. Ахпаров<sup>2</sup>,

Риза З. Боранбаева<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-7154-6436>

Расулбек Р. Аипов<sup>1</sup>,

Гауһар Т. Тәсібекова<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1301-6496>

Мөлдір М. Калабаева<sup>2</sup>,

Гульмира Б. Алтынбаева<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии», г. Алматы, Республика Казахстан.

### Резюме

**Введение:** Болезнь Гиршпрунга - сложная врожденная патология, которая требует проведения реконструктивных оперативных вмешательств. Это мультигенетическое заболевание, относится к нейрокростопатиям. Этиопатогенетическим фактором в развитии болезни Гиршпрунга является нарушение развития энтеральной нервной системы кишечника в виде аганглиоза. Проведён анализ литературы, отражающей современные взгляды на болезнь Гиршпрунга у детей, а также современные методы диагностики с применением иммуногистохимического исследования и лечения заболевания. Внедрение новых методов обследования и хирургического лечения по-прежнему остается сложным и неоднозначным.

**Цель:** Обзор современной литературы о патогенезе развития болезни Гиршпрунга, клинических особенностях течения болезни в периоде новорожденности и о современных методах диагностики.

**Стратегия поиска:** Поиск и анализ материала проводился в информационных базах и вэб сайтах PubMed, Scopus, Web of Science, Journal Neonatology, Journal Pediatrics, Journal of Maternal-fetal and neonatal medicine, BMC (biomedcentral.com). Глубина поисковых работ включала данные за последние 15-20 лет. Из более 110 литературных источников 74 были выбраны в качестве аналитического материала для данной статьи.

**Результаты:** Болезнь Гиршпрунга является сложной врожденной патологией кишечной трубки, относится к нейрокростопатиям. Имеет сложные генетические аспекты, может сочетаться с другими врожденными и хромосомными патологиями.

**Выводы:** Идентификация ганглиозных клеток у новорожденных и недоношенных детей может быть сложной задачей, поскольку нейроны часто недифференцированы и несовершенны. Поэтому определение ганглиозных клеток, основанное исключительно на их внешнем виде, не всегда является простой задачей. Применение иммуногистохимии с кальретинином является высокочувствительным и специфическим диагностическим средством для гистопатологического исследования при подозрении на болезнь Гиршпрунга.

**Ключевые слова:** запор, энтероколит, болезнь Гиршпрунга, радикальная хирургия, кальретинин. RET протоонкоген.

### Abstract

## MODERN UNDERSTANDING OF THE DEVELOPMENT AND METHODS OF DIAGNOSIS IN HIRSCHSPRUNG'S DISEASE. LITERATURE REVIEW

Gulmira T. Kaukenbayeva<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6689-7135>

Nurlan N. Akhparov<sup>2</sup>,

Riza Z. Boranbayeva<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-7154-6436>

Rasulbek R. Aipov<sup>1</sup>,

Gauhar T. Tassibekova<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1301-6496>

Moldir M. Kalabaeva<sup>2</sup>,

Gulmira B. Altynbaeva<sup>2</sup>

<sup>1</sup> NJSC "Asfendiyarov Kazakh National Medical University", Almaty, Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup> JSC "Scientific Center of Pediatrics and Pediatric Surgery " Almaty, Republic of Kazakhstan.

**Introduction:** Hirschsprung's disease - is a complex congenital pathology that requires reconstructive surgical interventions. This is a multigenetic disease, refers to neurocristopathies, an etiopathogenetic factor in the development of Hirschsprung's disease is a violation of the development of the enteral nervous system of the intestine in the form of agangliosis. Analyzes the literature reflecting modern views on Hirschsprung's disease in children, as well as modern diagnostic methods using immunohistochemical research and treatment of the disease. The introduction of new methods of examination and surgical treatment is still difficult and ambiguous.

**Objective:** To review the current literature on the pathogenesis of Hirschsprung's disease, clinical features of the course of the disease in the neonatal period and modern diagnostic methods.

**Search strategy:** The search and analysis of material for writing articles were carried out in the information bases and websites PubMed, Scopus, Web of Science, Journal Neonatology, Journal Pediatrics, Journal of Maternal-fetal and neonatal medicine, BMC (biomedcentral.com). The depth of the search included data for the last 15-20 years. From more than 110 literary sources, 74 were selected as analytical material for this article.

**Results:** Hirschsprung's disease is a complex congenital pathology of the intestinal tube, refers to neurocristopathies. They have complex genetic aspects, can be combined with other congenital and chromosomal pathologies.

**Conclusions:** Identification of ganglion cells in newborns and premature infants can be a difficult task since neurons are often undifferentiated and imperfect. Therefore, determining ganglion cells based solely on their appearance is not always an easy task. The use of immunohistochemistry with calretinin is a highly sensitive and specific diagnostic tool for histopathological examination in case of suspected Hirschsprung's disease.

**Key words:** constipation, enterocolitis, Hirschsprung's disease, radical surgery, calretinin, RET of the proto-oncogene.

Түйіндеме

## ГИРШПРУНГ АУРУЫНЫҢ ДАМУЫ МЕН ДИАГНОСТИКА ӘДІСТЕРІНІҢ ЗАМАНАУИ КӨРІНІСТЕРІ. ӘДЕБИЕТТЕРГЕ ШОЛУ

Гульмира Т. Каукенбаева<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6689-7135>

Нурлан Н. Ахпаров<sup>2</sup>,

Риза З. Боранбаева<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-7154-6436>

Расулбек Р. Аипов<sup>1</sup>,

Гауһар Т. Тәсібекова<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1301-6496>

Мөлдір М. Калабаева<sup>2</sup>,

Гульмира Б. Алтынбаева<sup>2</sup>

<sup>1</sup> «С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университеті» КеАҚ, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup> АҚ «Педиатрия және балалар хирургиясы ғылыми орталығы», Алматы қ., Қазақстан Республикасы.

**Кіріспе:** Гиршпрунг ауруы - реконструктивті хирургиялық емді қажет ететін күрделі туа біткен патология болып табылады. Нейрокристократия тобына жататын мультигенетикалық ауру. Гиршпрунг ауруының дамуындағы этиопатогенетикалық фактор, ішектің энтеральды жүйке жүйесінің дамуының аганглиоз түрінде бұзылуы. Балалардағы Гиршпрунг ауруы туралы заманауи көзқарастарды, сондай-ақ иммуногистохимиялық зерттеу мен ауруды емдеуді қолдана отырып диагностиканың заманауи әдістерін көрсететін әдебиеттерге талдау жасалды. Зерттеу мен хирургиялық емдеудің жаңа әдістерін енгізу әлі де күрделі және біртекті емес болып қалуда.

**Мақсаты:** Гиршпрунг ауруының патогенезі, жаңа туған кезеңдегі аурудың клиникалық ерекшеліктері мен диагностикалық әдістері туралы қазіргі әдебиеттерге шолу жасау.

**Іздеу стратегиясы:** Мақала жазуға арналған материалдарды іздестіру мен талдау PubMed, Scopus, Web of Science, Journal Neonatology, Journal Pediatrics, Journal of Maternal-fetal and neonatal medicine, BMC (biomedcentral.com) веб-сайттарда жүргізілді. Іздеу жұмыстарының тереңдігі соңғы 15-20 жылдағы мәліметтерді қамтыды. 110 – нан астам әдеби дереккөздердің 74 – і осы мақалаға аналитикалық материал ретінде таңдалды.

**Нәтижелер:** Гиршпрунг ауруы- нейрокристократияға жататын ішек түтігінің күрделі туа біткен патологиясы. Күрделі генетикалық аспектілері бар, басқа туа біткен және хромосомалық патологиялармен бірге кездесуі мүмкін.

**Қорытынды:** Жаңа туылған нәрестелер мен шала туылған нәрестелерде нейрондардың сараланбауы және жетілмеуі, ганглион жасушаларын анықтауда қиындықтар туғызуы мүмкін. Сондықтан ганглион жасушаларын, тек олардың сыртқы түріне қарап анықтау оңай міндет болып табылмайды. Кальретининмен иммуногистохимияны қолдану Гиршпрунг ауруына күдік туындаған кезде гистопатологиялық зерттеу үшін өте сезімтал және ерекше диагностикалық құрал болып табылады.

**Түйінді сөздер:** іш қату, энтероколит, Гиршпрунг ауруы, радикалды хирургия, кальретинин, RET прото-онкоген.

**Библиографическая ссылка:**

Каукенбаева Г.Т., [Ахпаров Н.Н.], Боранбаева Р.З., Аипов Р.Р., Тәсібекова Г.Т., Калабаева М.М., Алтынбаева Г.Б. Современные представления развития и методов диагностики болезни Гиршпрунга. Обзор литературы // Наука и Здравоохранение. 2023. 2(Т.25). С. 216-224. doi 10.34689/SH.2023.25.2.028

Kaukenbayeva G.T., [Akhparov N.N.], Boranbayeva R.Z., Aipov R.R., Tasibekova G.T., Kalabaeva M.M., Altynbaeva G.B. Modern understanding of the development and methods of diagnosis in Hirschsprung's disease. Literature review // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 2, pp. 216-224. doi 10.34689/SH.2023.25.2.028

Каукенбаева Г.Т., [Ахпаров Н.Н.], Боранбаева Р.З., Аипов Р.Р., Тәсібекова Г.Т., Калабаева М.М., Алтынбаева Г.Б. Гиршпрунг ауруының дамуы мен диагностика әдістерінің заманауи көріністері. Әдебиеттерге шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2023. 2 (Т.25). Б. 216-224. doi 10.34689/SH.2023.25.2.028

**Введение**

Болезнь Гиршпрунга (HSCR) (БГ) представляет собой нарушение развития энтеральной нервной системы (ENS), вызванное дефектной миграцией, пролиферацией, дифференцировкой и выживанием клеток нервного гребня (НСС), что приводит к аганглиозу в стенке кишечника. Нервный гребень (*crisaneuralis*) является чрезвычайно важной эмбриональной структурой, которая дает начало разнообразному спектру клеточных популяций, включая те, которые составляют энтеральную нервную систему. Поскольку наиболее важным этиопатогенетическим фактором в развитии болезни Гиршпрунга является заболевание нервного гребня, это состояние относится к категории нейрокрестопатий [76]. В результате, полное отсутствие ганглиев, в пораженном отделе кишечника, приводит к функциональной непроходимости, клинически проявляющейся после рождения. Хотя это заболевание названо в честь датского врача Харальда Гиршпрунга, описанное им в 1886 году, на самом деле, именно, голландский анатом и ботаник Фредерик Рюйш, впервые, упомянул это состояние в 1691 году, как «enormis intestini coli dilatatio» в отчете о болезни 5-летней девочки [8]. Частота болезни Гиршпрунга варьирует от 1:4400 до 1:7000 живорожденных. В гендерном отношении заболеваемость с короткой формой болезни Гиршпрунга, как правило, составляет от 3:1 до 4:1 в пользу мужского пола [4, 6, 10]. Смещение по признаку пола уменьшается при субтотальных и тотальных формах заболевания с сообщаемым соотношением мужчин и женщин от 1:2 до 2:1 [6, 53]. Для детей с сопутствующими пороками развития следует поддерживать повышенный индекс подозрения на болезнь Гиршпрунга. Наиболее заметным ранним симптомом является задержка первородного стула (меконий), что приводит к дальнейшему клинико-инструментальному и гистологическому обследованию, с подтверждением диагноза [29]. Неизбежным терапевтическим подходом является хирургическая резекция аганглионарного отдела кишечника, однако у 30–50% пациентов наблюдаются симптомы задержки стула после операции [68]. Если симптоматика сохраняется, несмотря на лечение, тяжесть стаза содержимого кишечника может ухудшить состояние, что может привести к грозному осложнению энтероколиту, ассоциированному с болезнью Гиршпрунга [61]. Энтероколит является наиболее частой причиной летального исхода при данной патологии. Энтероколит связанный с болезнью Гиршпрунга, характеризуется

тяжелой диареей, гипертермией и вздутием живота. По данным зарубежной литературы Гиршпрунг-ассоциированный энтероколит наблюдается от 6-60% до операции, и у 25-37% в послеоперационном периоде. Смертность от данной патологии может достигать от 1% до 10% [17, 27, 28, 41].

Хирургическое лечение БГ значительно улучшилось за последние десятилетия. Развитие современных подходов, таких как одноэтапное трансанальное вытягивание, обеспечило более мягкое рубцевание после операции, облегчение боли, сокращение времени госпитализации, а также лучшую безопасность и эффективность [3]. Несмотря на это, значительная часть пациентов страдает не только от соматической стороны персистирующей симптоматики, но и от различных психосоциальных проблем, связанных с некоторыми, сохраняющимися после лечения, состояниями, такими как недержание кала, запорами в послеоперационном периоде, что отрицательно сказывается на их социальном и эмоциональном благополучии [58]. Еще один важный аспект болезни заключается в ее происхождении. Как упоминалось ранее, БГ относится к нейрокрестопатиям, поэтому обследование пациента с диагнозом БГ должно быть тщательным для поиска возможного возникновения других нарушений, связанных с дефектным развитием нервного гребня, например, медуллярной карциномы щитовидной железы, нейрофиброматоза или множественной эндокринной неоплазии в более старшем возрасте [61].

Болезнь Гиршпрунга изолированно встречается примерно в 70%, но в 30% случаях сочетается с другими патологиями, например: хромосомная (12%) и врожденная аномалия (18%) [4, 30, 51]. Трисомия 21 (синдром Дауна) является наиболее распространенной ассоциированной хромосомной аномалией [4, 11]. В проведенном мета-анализе *Friedmacher F. u Puri P. (2013)*, выявлено что частота синдрома Дауна при БГ составляет 7,32% и, наоборот, частота БГ при синдроме Дауна составляет 2,62% [20]. Из чего следует заключить что, синдром Дауна увеличивает риск развития болезни Гиршпрунга в 50-100 раз [30]. Также данная патология может сочетаться с синдромом Ваарденбурга-Шаха, синдромом Гольдберга-Шпринцена, с множественной эндокринной неоплазией 2А, синдромом врожденной центральной гиповентиляции и синдромом Моузта-Уилсона [4, 11, 30, 39, 56]. Наличие сочетанных, хромосомных патологии доказывают роль генетических факторов БГ. Имеются данные о семейных случаях БГ, она может достигать до 20% от всех случаев БГ [14].

Генетика болезни Гиршпрунга сложная и включает в себя множество локусов восприимчивости. В последние годы появились работы по определению мутации генов, вызывающих нарушение миграции клеток, происходящих из кишечного нервного гребня в кишечник во время эмбрионального развития, влияющих на процессы роста и дифференцировки клеток кишечной стенки. Одним из таких факторов является RET онкоген, мутация которого обнаружена в 50% семейных случаев и в 15 -20% спорадических случаев БГ. По данным зарубежной литературы около 20 известных генов играют роль в патогенезе БГ, такие гены как реаранжированные во время трансфекции (RET), глиальный нейротрофический фактор (GDNF), рецептор альфа-1 семейства GDNF (GFRα1), нейрурин (NRTN), тип рецептора эндотелина. В (EDNRB), эндотелин 3 (ET3), гомеобокс цинковых пальцев 1B (ZFH1B) или ZEB2, парноподобный гомеобокс 2b (PHOX2B), SRY-бокс 10 (SOX10), Indian Hedgehog (IHH) и Sonic Hedgehog (SHH). Эти гены кодируют рецепторы, лиганды и факторы транскрипции. Установлено, что RET является основным геном в этиологии заболевания HSCR, при этом другие известные гены вносят незначительный вклад, на который приходится около 30% всех случаев болезни Гиршпрунга. Однако на

сегодня не известны показатели распространенности данной мутации в мире, влияние ее в различных этнических популяциях.

**Цель:** Обзор литературы о патогенезе развития болезни Гиршпрунга, клинических особенностях течения болезни в периоде новорожденности и о современных методах диагностики.

**Стратегия поиска:** Стратегия поиска публикаций включала поиск по теме исследования источников литературы, индексируемых в базах данных электронной библиотеки PubMed, Scopus, Web of Science, Journal Neonatology, Journal Pediatrics, Journal of Maternal-fetal and neonatal medicine, BMC (biomedcentral.com). Изучались и анализировались публикации с 2000 по 2022 годы, статьи в основном были зарубежные и на английском языке. *Критерием включения* были публикации, в которых рассматривалось изучение болезни Гиршпрунга с периода новорожденности, а также генетическая роль в этиопатогенезе болезни Гиршпрунга, современные методы инструментальной и лабораторной диагностики. Всего было проанализировано 110 публикаций, из них цели исследования соответствовали 74. Алгоритм отбора публикации для анализа представлен в рисунке 1.

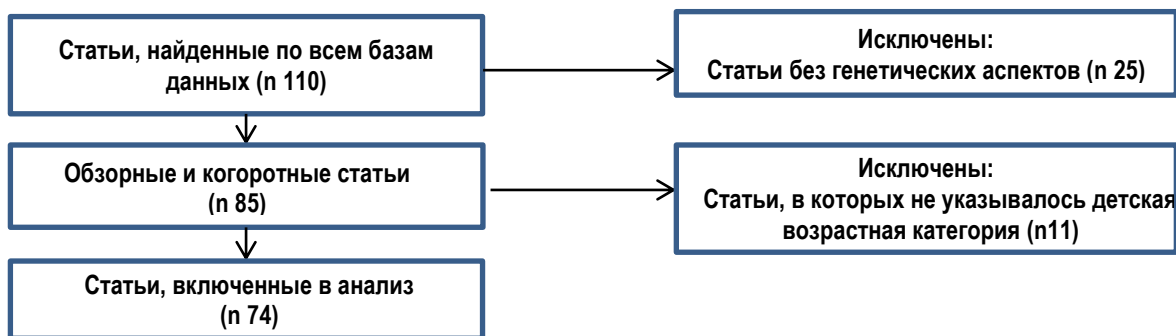


Рисунок 1. Алгоритм отбора статей для анализа.

**Результаты поиска и обсуждение**

Болезнь Гиршпрунга является сложной врожденной патологией кишечной трубки, относится к нейрокрисопатиям. Имеет сложные генетические аспекты, может сочетаться с другими врожденными и хромосомными патологиями.

Идентификация ганглиозных клеток у новорожденных и недоношенных детей может быть сложной задачей, поскольку нейроны часто недифференцированы и несовершенны. Поэтому определение ганглиозных клеток, основанное исключительно на их внешнем виде, не всегда является простой задачей. Применение иммуногистохимии с кальретинином является высокочувствительным и специфическим диагностическим средством для гистопатологического исследования при подозрении на болезнь Гиршпрунга.

**Этиопатогенез болезни Гиршпрунга**

Понимание этиопатогенеза болезни Гиршпрунга было неясным до 1948 года. Причина этого в том, что фокус исследования был неправильным. Исследователи были сосредоточены на увеличенной части кишечника, в попытке найти, лежащий в основе

патомеханизм, в то время как, действительно пораженная, часть кишечника была проигнорирована. Отправной точкой в понимании этой патологии была лечебная ректосигмоидэктомия в 1947 году и последующие операции, и эксперименты в 1948 году, в конечном итоге показали, что причиной развития болезни был аганглиоз удаленной части кишечника, а супрастенотическое расширение явилось следствием стаза [66].

Человеческая энтеральная нервная система имеет примерно столько же нейронов, сколько и спинной мозг (~200-600 миллионов), и в семь раз больше глиальных клеток, обеспечивающих богатую иннервацию кишечника [21, 22, 72]. Кишечные нейроны и кишечная глия расположены в двух взаимосвязанных сетях (мышечной и подслизистой), которые простираются от пищевода до анального края [21, 22, 72]. В кишечных нейронах экспрессируется огромное количество нейротрансмиттеров и рецепторов, аналогичных разнообразию к центральной нервной системе (ЦНС) [23, 31]. Функция кишечника регулируется афферентной и эфферентной иннервацией от блуждающих и тазовых парасимпатических ганглиев, превертебральных и

паравертебральных симпатических ганглиев, сенсорных ганглиев спинного корня и гормональных сигналов [24, 42, 70]. Сигналы с конца влияют на активность клеток кардиостимулятора кишечника (интерстициальные клетки Кахаля и др.) и гладких мышц создавая паттерны сокращения и расслабления, которые варьируются в зависимости от области кишечника и содержимого просвета [9, 15, 48, 63].

Врожденное отсутствие ганглия в дистальном отделе кишечника при БГ является следствием нарушения миграции, пролиферации, дифференцировки, апоптоза нормальных клеток нервного гребня (NCC) [32, 68].

#### Генетические аспекты болезни Гиршпрунга

Нейрокриптопатия представляет собой разнообразную группу патологий, которые могут возникать из-за дефектов развития клеток нервного гребня (NCC) [32, 68]. Клетки нервного гребня являются временными и мультипотентными предшественниками продуцирующими различные типы клеток, включая нервные, эндокринные, пигментные, черепно-лицевые и другие клетки.

В настоящее время установлено, что БГ является наследственным заболеванием. Различные исследования обнаружили множество молекулярных сигнальных механизмов, участвующих в регуляции миграции, пролиферации и дифференцировки энтеральной нервной системы, таких как RET/GDNF, EDNRB/EDN3 и несколько морфогенов, таких как Netrin, PHOX2B, SOX10, SHH [43, 55, 73]. Наиболее тщательно изученных и значимых генов, мутация которых способствует развитию БГ, являются *RET* и *GDNF* [10, 40, 74].

*RET* это протоонкоген, кодирующий тирозинкиназный рецептор RET. Ген *GDNF* кодирует белок GDNF (принадлежащий к семейству лигандов GDNF), который является лигандом для RET [52]. Еще одним важным белком является GFR $\alpha$ 1. GFR $\alpha$ 1 и GDNF образуют комплекс, в последствии активирующий RET, который подвергается аутофосфорилированию, что, в свою очередь, активирует путь RET, приводя к регуляции важных эмбриональных задач клеток кишечного нервного гребня (ENCC), включая миграцию, выживание, пролиферацию и дифференцировку [16].

На закономерности миграции и правильное заселение клеток нервного гребня в кишечнике также влияет ретиноевая кислота, которая необходимо для нормального образования ЭНС, доказанные в исследованиях *Fu M. и др.* (2010) и *Uribe R.A. и др.* (2018) [25, 71]. Также имеются данные, что материнское ожирение связано с повышенным риском развития болезни Гиршпрунга [45].

Диагностика болезни Гиршпрунга может представлять довольно сложную клиническую проблему. Болезнь Гиршпрунга следует подозревать у любого ребенка, в анамнезе которого запоры отмечаются с периода новорожденности. Характерное проявление болезни Гиршпрунга у новорожденных представляет собой задержку прохождения фекалий в течение первых 48 часов жизни. Девяносто пять процентов доношенных детей испражняются в течение первых 24 часов жизни, у остальных первый стул отходит в течение 48 часов.

Ретроспективный обзор национальных баз данных (США) стационарных больных показал, что только 6,5% пациентов обращаются в течение первой недели жизни [2]. Приблизительно 40% проявляются к 6-месячному возрасту, 50% — к 1 году, 60% - к 2 годам, 80% - к 7 годам и 93% — к 13 годам. У новорожденных обычно наблюдается задержка отхождения мекония больше 48 ч, непереносимость кормления, вздутие живота и рвота желчью, симптомы которые характерны для кишечной непроходимости [30, 44].

При осложненной форме болезни Гиршпрунга клиническая картина проявляется в виде низкой кишечной непроходимости, картиной некротического энтероколита, перфорации слепой кишки и перитонита в первые дни жизни ребенка, что затрудняет постановку диагноза в периоде новорожденности.

Заподозренный, на основании клинической картины, диагноз: болезнь Гиршпрунга должен быть подтвержден с помощью рентгенологического обследования, аноректальной манометрии и биопсии прямой кишки. Обязательным условием постановки диагноза является гистологическое исследование, выявляющее отсутствие в прямой кишке интрамуральных ганглиозных клеток. Такой подход к диагностике болезни Гиршпрунга принят большинством детских хирургов, и если кем – то и оспаривается, то достаточно редко.

Болезнь Гиршпрунга сочетается и с другими генетическими, хромосомными заболеваниями. Например в статье *Christina Schreiner и др.* (2021) описывается клинический случай новорожденной, где описано сочетание болезни Гиршпрунга и синдрома центральной гиповентиляции так называемой в народе «проклятие Ундины» (Genetic mutation in Hirschsprungs/congenital central hypoventilation syndrome) [13].

Также в статье *Ingrid Anne Mandy Schierz и др.* (2020) клинический случай тотального аганглиоза толстой кишки с вовлечением тонкого отдела кишечника, расщелины неба с небными синехиями у новорожденного с отцовской мутацией януса-цистеина 618 протоонкогена RET и семейной историей медуллярной карциномы щитовидной железы [64].

По результатам данных «Общенационального популяционного когортного исследования» шведских ученых (2021) было выявлено что среди пациентов с болезнью Гиршпрунга существует повышенный риск развития ВЗК [46]. В этом исследовании более половины пациентов с ВЗК страдали болезнью Крона [5].

#### Диагностика болезни Гиршпрунга

Для постановки диагноза обзорная рентгенография бывает не всегда информативна. Целесообразно проведение ирригографии с водорастворимым контрастным веществом. Следует избегать применения гиперосмолярных растворов из-за их способности вызывать дисбаланс жидкости и электролитов. Вне периода новорожденности, когда скрытая перфорация маловероятна, барий является более предпочтительным для диагностики болезни Гиршпрунга, поскольку обеспечивает большее разрешение. Контрастные клизмы не рекомендуются во время активного энтероколита [1]. Классические

рентгенологические находки при болезни Гиршпрунга представляют собой узкий, спастический дистальный кишечный сегмент с дилатацией проксимального сегмента. Точка изменения калибра, или переходная зона, является ключевым рентгенографическим признаком при диагностике заболевания Гиршпрунга с помощью ирригационного исследования. Чаще всего, точка перехода располагается в ректосигмовидном участке, однако, она может находиться в любом месте в пределах толстой и подвздошной кишки [1].

Аноректальная манометрия (ARM) используется для выявления отсутствия рефлекса релаксации после создания болюсного растяжения в просвете прямой кишки [12, 19, 59]. Это наиболее распространенный метод, который проводится у детей и требует небольшой подготовки. Она менее инвазивна, чем ректальная биопсия, и, в отличие от ирригационной, не требует облучения. Манометрическая оценка аноректальной функции включает измерение длины анального канала и давления в покое, ректоанальный тормозной рефлекс (RAIR), ректальную чувствительность и, наконец, способность сжимать и имитировать дефекацию [19, 59]. Ректоанальный тормозной рефлекс представляет собой рефлекторное расслабление внутреннего анального сфинктера в ответ на растяжение прямой кишки. Этот рефлекс присутствует у людей с нормальной внутренней иннервацией кишечника и отсутствует у людей с БГ [53, 65]. Однако сообщаемая диагностическая точность ARM имеет значительно более низкий уровень специфичности и положительную прогностическую ценность в некоторых исследованиях [34, 49]. Кроме того, точность ARM в диагностике болезни Гиршпрунга у новорожденных противоречива в литературе [32].

В систематическом обзоре de *Lorijn F. и др.* сравнили диагностическую точность аноректальной манометрии, контрастной клизмы и ректальную аспирационную биопсию у младенцев с подозрением на БГ. Они сообщили, что РАБ был наиболее точным тестом с самой высокой средней чувствительностью 93% и средней специфичностью 98%. Диагностическая точность ARM была лишь немного меньше: средняя чувствительность и специфичность 91% и 94% соответственно [58].

В 1948 г. *F.R. Whitehouse и I.W. Kernohan* опубликовали первую подробную серию клинических случаев, в которой четко установлено, что аганглиоз дистального отдела прямой кишки и переменная длина прилегающей кишки являются первичными фенотипическими признаками болезни Гиршпрунга. Микроскопически отличительным признаком заболевания является отсутствие ганглиозных клеток (аганглиоз) как в подслизистом, так и в мышечных сплетениях пораженного сегмента кишки. В обычной практике биопсии, при которой берется образец слизистой оболочки и подслизистой оболочки, считается методом выбора для установления предоперационного диагноза. Биопсия должна включать достаточное количество подслизистой оболочки, например, подслизистой оболочки, равной по толщине слизистой оболочке. Однако в некоторых

случаях диагностика аганглиоза может быть затруднена только на обычных гистологических срезах, окрашенных гематоксилин-эозином (ГЕ). Болезнь Гиршпрунга остается сложной диагностикой, особенно среди патологов общей хирургии, которые оценивают эти случаи нечасто и не имеют достаточного опыта. В неонатальном периоде подслизистые ГКС могут быть нелегко распознаны, поскольку они обычно маленькие и недифференцированные. Характерные ядерные и цитоплазматические особенности нейронов могут отсутствовать. Многие патологоанатомы предпочитают исследовать замороженные срезы, окрашенные на ацетилхолинэстеразу в дополнение к стандартным участкам, окрашенным ГЕ. При болезни Гиршпрунга исследование с использованием ацетилхолинэстеразного окрашивания демонстрирует увеличение ацетилхолинэстеразо-положительных нервных волокон в собственной пластинке и слизистых оболочках. Обсуждается полезность этого метода в качестве важного компонента в точной диагностике аганглиоза. Гистохимия ацетилхолинэстеразы требует свежемороженой ткани, метод требует превосходных технических знаний лаборатории, и сообщалось о ложноположительных, а также ложноотрицательных реакциях. Окрашивание ацетилхолинэстеразой было связано с относительно высоким показателем межнаблюдательной изменчивости в интерпретации. Использование этого метода, по-видимому, зависит от личных предпочтений [36]. *Meier-Ruge W.A. и др.* (2006) продемонстрировали, что отсутствие ганглиозных клеток в Мейснеровых сплетениях, сопровождающееся повышенной активностью АХЭ, очень специфично для БГ [50]. Отсутствие характерной реакции на АХЭ не исключает БГ у новорожденных в течение первых 3 недель жизни [54]. Иммуногистохимические методы (ИНС) предоставляют дополнительные полезные инструменты для диагностики БГ. АХЭ имеет различные недостатки, поскольку для этого требуется свежемороженая ткань, а также существует высокий уровень разногласий между наблюдателями и большим количеством ложноположительных и ложноотрицательных результатов [37]. В последние годы использовались несколько маркеров для диагностики данной патологии, включая белок S-100 [18], нейронспецифическая енолаза (NSE), глиальный фибриллярный кислотный белок (GFAP) [57], переносчик глюкозы 1 (GLUT-1) [38], белок MAP-5 и другие. Ни одно из вышеперечисленных не получило широкого распространения.

В 2004 году *Barshack I. и др.* продемонстрировали, что отсутствие экспрессии кальретина в нервных волокнах коррелирует с аганглиозом у пациентов с БГ [7]. Кальретинин - зависимый от витамина D кальцийсвязывающий белок. Моноклональное антитело против кальретина окрашивает 80% ганглиозных клеток, а также мелких внутренних нервных волокон подслизистого и межжелудочкового сплетения в нормальной толстой кишке [28]. Было задокументировано, что потеря кальретинин-иммуореактивных нервов характерна для БГ. Окрашивание только недавно получило более широкое

признание и стало наиболее распространенным дополнительным иммуногистохимическим маркером, используемым для облегчения диагностики БГ. Окраска легко поддается интерпретации и работает с материалом, пропитанным парафином.

В 2009 году *Kapur R.P. и др.* в сравнительном исследовании окрашивания кальретинина и ацетилхолинэстеразы, проведенном в общей сложности в 53 случаях, было показано, что диагностическая точность кальретинина выше по сравнению с ацетилхолинэстеразой [62].

Аналогичные результаты исследования были опубликованы *Guinard-Samuel и др.* (2009), которые исследовали большую серию биопсийных материалов прямой кишки у пациентов с подозрением на БГ и продемонстрировали, что кальретинин более точен, чем АХЭ [29].

Метод иммуногистохимии кальретинина также обладает рядом практических преимуществ по сравнению с традиционной гистохимией АХЭ.

Она проводится на постоянной, закрепленной формалином, пропитанной парафином ткани. Рисунок окрашивания прост и отчетлив, и двусмысленные или вводящие в заблуждение результаты встречаются редко, так как пятно является либо положительным, либо отрицательным. Ценность иммуногистохимии кальретинина в качестве диагностического пособия при гистопатологической оценке биопсий прямой кишки при БГ является высокой.

#### Выводы

Болезнь Гиршпрунга является тяжелой врожденной патологией желудочно-кишечного тракта, которая имеет генетические аспекты в патогенезе развития данной патологии. Нередко сочетается с другими врожденными пороками развития. В периоде новорожденности может проявляться картиной низкой кишечной непроходимости, скрываться под маской других воспалительных заболеваний кишечника. Поэтому диагностика болезни Гиршпрунга в раннем периоде сложная. Идентификация ганглиозных клеток у новорожденных и недоношенных детей может быть сложной задачей, поскольку нейроны часто недифференцированы и несовершенны. Поэтому определение ганглиозных клеток, основанное исключительно на их внешнем виде, не всегда является простой задачей. Применение иммуногистохимии с кальретинином является высокочувствительным и специфическим диагностическим средством для гистопатологического исследования при подозрении на болезнь Гиршпрунга.

#### Вклад авторов:

*Каукенбаева Г.Т.* - поиск литературы, написание драфт версии, описательная часть.

*Боранбаева Р.З., Аипов Р.Р.* - научное руководство, внесение замечаний в драфт версию, утверждение итоговой версии.

*Қалабаева М.М., Тәсібекова Г.Т., Алтынбаева Г.Б.* - формальный анализ, концепция и концептуализация.

*Тәсібекова Г.Т.* – набор данных, переписка с редакцией журнала.

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

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

**Сведения о публикации:** Данный материал не был опубликован в других изданиях и не находится на рассмотрении в других издательствах.

#### Литература:

1. *Ахпаров Н.Н.* Избранные вопросы детской колопроктологии – Алматы, 2018. ISBN 978-601-80707-7-8.
2. *Aboagye J., Goldstein S.D., Salazar J.H., et al.* Age at presentation of common pediatric surgical conditions: reexamining dogma // *J Pediatr Surg.* 2014;49:995–999.
3. *Ahmad Wani S., Nazir Mufti G., Abdul Rashid K., Ahmad Bhat N., Ahsan Baba A.* Short Term and Long term Outcome of Single-Stage Trans-anal Pull Through for Hirschsprung's Disease in Neonates and Infants // *J. Neonatal. Biol.* 2020, 9, 277.
4. *Amiel J., Sproat-Emison E., Garcia-Barcelo M., et al.* Hirschsprung disease, associated syndromes and genetics: a review // *J Med Genet.* 2008;45:1–14.
5. *Anna Löf Granströma, Jonas F Ludvigsson, Tomas Wester.* Clinical characteristics and validation of diagnosis in individuals with Hirschsprung disease and inflammatory bowel disease // *Journal of Pediatric Surgery* 56 (2021) 1799–1802. doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2020.11.015.
6. *Badner J.A., Sieber W.K., Garver K.L., Chakravarti A.* A genetic study of Hirschsprung disease // *Am J Hum Genet.* 1990;46: 568–580.
7. *Barshack I., Fridman E., Goldberg I., et al.* The loss of calretinin expression indicates aganglionosis in Hirschsprung's disease // *J Clin Pathol* 2004; 57: 712–716.
8. *Boer L., Radziun A.B., Oostra R.J., Frederik Ruysch (1638–1731):* Historical perspective and contemporary analysis of his teratological legacy // *Am. J. Med. Genet. Part A* 2016, 173, 16–41.
9. *Blair P.J., Rhee P.L., Sanders K.M. & Ward S.M.* The significance of interstitial cells in neurogastroenterology // *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2014, 20, 294–317.
10. *Bradnock T.J., Knight M., Kenny S., Nair M., Walker G.M.* Hirschsprung's disease in the UK and Ireland: incidence and anomalies // *Arch Dis Child.* 2017;102:722–727.
11. *Burkardt D.D., Graham J.M., Short S.S., Frykman P.K.* Advances in Hirschsprung disease genetics and treatment strategies: an update for the primary care pediatrician // *Clin Pediatr.* 2014;53: 71–81.
12. *Camilleri M., Bharucha A.E., di Lorenzo C., et al.* American Neurogastroenterology and Motility Society consensus statement on intraluminal measurement of gastrointestinal and colonic motility in clinical practice // *Neurogastroenterol Motil.* 2008;20:1269–1282.
13. *Christina Schreiner, Elisabeth Ralser, Christine Fauth, Ursula Kiechl-Kohlendorfer, Elke Griesmaier.* Genetic mutation in Hirschsprung's/congenital central hypoventilation syndrome // *Journal of Pediatric Surgery Case Reports* 69 (2021) 101861. doi.org/10.1016/j.epsc.2021.101861.
14. *De Lorin F., Boekstens G.E., Benninga M.A.* Symptomatology, pathophysiology, diagnosis and treatment of Hirschsprung's disease in infancy and childhood // *Gastroenterology. Rep.* 2007 Jun; 9 (3): 245–53.

15. *Der-Silaphet T., Malysz J., Hagel S., Arsenault A.L. & Huizinga J.D.* Interstitial cells of Cajal direct normal propulsive contractile activity in the mouse small intestine // *Gastroenterology*. 1998, 114, 724–736.
16. *de Lorijn F., Kremer L.C., Reitsma J.B., Benninga M.A.* Diagnostic tests in Hirschsprung disease: a systematic review // *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006;42:496–505.
17. *Demehri F.R., Halaweish I.F., Coran A.G., Teitelbaum D.H.* Hirschsprung-associated enterocolitis: pathogenesis, treatment and prevention // *Pediatr Surg Int* 2013; 29: 873–881.
18. *De la Torre L., Santos K.* Hirschsprung disease. Evaluation of cal retinin and S-100 as ancillary methods for the diagnosis of aganglionosis in rectal biopsy // *Acta Ped Mex* 2012; 33: 246-251.
19. *Di Lorenzo C., Hillemeier C., Hyman P., et al.* Manometry studies in children: minimum standards for procedures // *Neurogastroenterol Motil*. 2002;14:411–420.
20. *Friedmacher F., Puri P.* Hirschsprung's disease associated with Down syndrome: a meta-analysis of incidence, functional outcomes and mortality // *Pediatr Surg Int*. 2013;29:937–946.
21. *Furness J.B., Callaghan B.P., Rivera L.R. & Cho H.J.* The enteric nervous system and gastrointestinal innervation: integrated local and central control // *Adv. Exp. Med. Biol*. 2014,817, 39–71.
22. *Furness J.B.* The enteric nervous system and neurogastroenterology // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2012, 9, 286–294.
23. *Furness J.B.* Types of neurons in the enteric nervous system // *J. Auton. Nerv. Syst*. 2000, 81, 87–96.
24. *Furness J.B.* Integrated neural and endocrine control of gastrointestinal function // *Adv. Exp. Med. Biol*. 2016, 891, 159–173.
25. *Fu M., Sato Y., Lyons-Warren A., Zhang B., Kane M.A., Napoli J.L., Heuckeroth R.O.* Vitamin A facilitates enteric nervous system precursor migration by reducing Pten accumulation // *Development* 2010, 137, 631–640.
26. *Gfroerer S.* *Pediatr. intestinal motility disorders // World J. Gastroenterol*. 2015, 21, 9683–9687.
27. *Gosain A., Frykman P.K., Cowles R.A., et al.* Guidelines for the diagnosis and management of Hirschsprung-associated enterocolitis // *Pediatr Surg Int*. 2017;33:517–521.
28. *Gosain A.* Established and emerging concepts in Hirschsprung's-associated enterocolitis // *Pediatr Surg Int*. 2016;32:313–320.
29. *Guinard-Samuel V., Bonnard A., De Lagausie P., et al.* Calretinin immunohistochemistry: a simple and efficient tool to diagnose Hirschsprung disease // *Mod Pathol* 2009; 22: 1379-1384.
30. *Heuckeroth R.O.* Hirschsprung disease – integrating basic science and clinical medicine to improve outcomes // *Nature Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15:152–167.
31. *Hens J., Vanderwinden J.M., De Laet M.H., Scheuermann D.W. & Timmermans J.P.* Morphological and neurochemical identification of enteric neurones with mucosal projections in the human small intestine // *J. Neurochem*. 2001, 76, 464–471.
32. *Heanue T.A., Pachnis V.* Enteric nervous system development and Hirschsprung's disease: advances in genetic and stem cell studies // *Nat. Rev. Neurosci*. 8 (2007) 466–479.
33. *Huang Y., Zheng S., Xiao X.* Preliminary evaluation of anorectal manometry in diagnosing Hirschsprung's disease in neonates // *Pediatr Surg Int*. 2009;25:41–45.
34. *Jarvi K., Koivusalo A., Rintala R.J., Pakarinen M.P.* Anorectal manometry with reference to operative rectal biopsy for the diagnosis/exclusion of Hirschsprung's disease in children under 1 year of age // *Int J Colorectal Dis*. 2009;24:451–454.
35. *Jiao C.L., Chen X.Y., Feng J.X.* Novel insights into the pathogenesis of Hirschsprung's-associated enterocolitis // *Chin Med J*. 2016;129:1491–1497.
36. *Jadwiga Małdyk, Jolanta Rybczyńska, Dariusz Piotrowski, Rafał Kozielski.* Evaluation of calretinin immunohistochemistry as an additional tool in confirming the diagnosis of Hirschsprung disease // *Pol J Pathol* 2014; 65 (1): 34-39. DOI: 10.5114/pjp.2014.42667.
37. *Kapur R.P.* Can we stop looking? Immunohistochemistry and the diagnosis of Hirschsprung disease // *Am J Clin Pathol*. 2006;126(1):9. doi: 10.1309/T7RE-Y1N4-3FML-7AA8.
38. *Kakita Y., Oshiro K., O'Brian D.S., Puri P.* Selective demonstration of mural nerves in ganglionic and aganglionic colon by immunohistochemistry for glucose transporter-1: prominent extrinsic nerve pattern staining in Hirschsprung disease // *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 1314-1319.
39. *Ke J., Zhu Y., Miao X.* The advances of genetics research on Hirschsprung's disease // *Pediatr Invest*. 2018;2:189–195.
40. *Kim. J.H., et al.* New variations of the EDNRB gene and its association with sporadic Hirschsprung's disease in Korea // *J. Pediatr. Surg*. 41 (2006) 1708–1712.
41. *Langer J.C., Rollins M.D., Levitt M., et al.* Guidelines for the management of postoperative obstructive symptoms in children with Hirschsprung disease // *Pediatr Surg Int*. 2017; 33:523–526.
42. *Latorre R., Sternini C., De Giorgio R. & Greenwood-Van Meerveld B.* Enteroendocrine cells: a review of their role in brain-gut communication // *Neurogastroenterol. Motil*. 2016, 28, 620–630.
43. *Lake J.I., Heuckeroth R.O.* Enteric nervous system development: migration, differentiation, and disease // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol*. 2013, 305.
44. *Langer J.C.* Hirschsprung disease // *Curr Opin Pediatr*. 2013;25: 368–374.
45. *Löf Granström A., Svenningsson A., Hagel E., et al.* Maternal risk factors and perinatal characteristics for Hirschsprung disease // *Pediatrics* 2016;138.
46. *Löf Granström A., Amin L., Arnell H., Wester T.* Increased risk of inflammatory bowel disease in a population-based cohort study of patients with Hirschsprung disease // *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018;66:398–401.
47. *Laughlin D.M., Friedmacher F., Puri P.* Total colonic aganglionosis: a systematic review and meta-analysis of long-term clinical outcome // *Pediatr Surg Int* 2012; 28: 773–779.
48. *Mazet B.* Gastrointestinal motility and its enteric actors in mechanosensitivity: past and present // *Pflugers Arch*. 467, 191–200 (2015).



49. Meinds R.J., Trzpis M., Broens P.M.A. Anorectal manometry may reduce the number of rectal suction biopsy procedures needed to diagnose hirschsprung disease // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;67:322–327.
50. Meier-Ruge W.A., Müller-Lobeck H., Stoss F., Bruder E. The pathogenesis of idiopathic megacolon // *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18: 1209–1215.
51. Moore S.W., Zaahl M. Clinical and genetic differences in total colonic aganglionosis in Hirschsprung's disease // *J Pediatr Surg.* 2009;44:1899–1903.
52. Moore S.W. Total colonic aganglionosis and Hirschsprung's disease: a review // *Pediatr Surg Int.* 2015;31:1–9.
53. Morera C., Nurko S. Rectal manometry in patients with isolated sacral agenesis // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003;37:47–52.
54. Moore S.W., Johnson G. Acetylcholinesterase in Hirschsprung's disease // *Pediatr Surg Int* 2005; 21: 255–263.
55. Obermayr F., Hotta R., Enomoto H., Young H.M. Development and developmental disorders of the enteric nervous system // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 10 (2013) 43–57.
56. Parisi M.A., Kapur R.P. Hirschsprung disease overview // *GeneReviews at GeneTests-GeneClinics: Medical Genetics Information Resource.* Seattle, WA: University of Washington; 1997–2002. <http://www.genetests.org>. Accessed November 18, 2019.
57. Park S.H., Min H., Chi J.G., et al. Immunohistochemical studies of pediatric intestinal pseudo-obstruction: bcl2, a valuable bio marker to detect immature enteric ganglion cells // *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 1017–1024.
58. Rintala R.J., Pakarinen M.P. Long-term outcomes of Hirschsprung's disease // *Semin. Pediatr. Surg.* 2012, 21, 336–343.
59. Rodriguez L., Sood M., Di Lorenzo C., Saps M. An ANMS-NASPGHAN consensus document on anorectal and colonic manometry in children // *Neurogastroenterol Motil.* 2017;29. doi:10.1111/nmo.12944.
60. Roorda D., SurrIDGE T.J., Visschers R.G.J., Derikx J.P. Redo surgery with longitudinal resection for dilated bowel in Hirschsprung disease: An illustrative case series // *Int. J. Color. Dis.* 2019, 34, 1983–1987.
61. Sato T.S., Handa A., Priya, S., Watal P., Becker R.M., Sato Y. Neurocristopathies: Enigmatic Appearances of Neural Crest Cell-derived Abnormalities // *RadioGraphics* 2019, 39, 2085–2102.
62. Sanda Alexandrescu, Harvey Rosenberg, Nina Tatevian. Role of calretinin immunohistochemical stain in evaluation of Hirschsprung disease: an institutional experience // *Int J Clin Exp Pathol* 2013;6(12):2955-2961 [www.ijcep.com](http://www.ijcep.com) /ISSN:1936-2625/IJCEP1310037.
63. Spencer N.J., Dinning P.G., Brookes S.J. & Costa M. Insights into the mechanisms underlying colonic motor patterns // *J. Physiol.* 2016, 594, 4099–4116.
64. Schierz et al // *Italian Journal of Pediatrics* (2020) 46:135 <https://doi.org/10.1186/s13052-020-00901-9>.
65. Siddiqui A., Rosen R., Nurko S. Anorectal manometry may identify children with spinal cord lesions // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;53:507–511.
66. Tam P.K. Hirschsprung's disease: A bridge for science and surgery // *J. Pediatr. Surg.* 2016, 51, 18–22.
67. Thakkar H.S., Bassett C., Hsu A., Manuele R., Kufeji D., Richards C.A., Agrawal M., Keshtgar A.S. Functional outcomes in Hirschsprung disease: A single institution's 12-year experience // *J. Pediatr. Surg.* 2017, 52, 277–280.
68. Tjaden Butler N., Trainor P. The developmental etiology and pathogenesis of Hirschsprung disease // *Natl. Inst. Heal.* 162 (2014) 1–15.
69. Torroglosa A., Alves M.M., Fernández R.M., Antiñolo G., Hofstra, R.M., Borrego S. Epigenetics in ENS development and Hirschsprung disease // *Dev. Biol.* 2016, 417, 209–216.
70. Uesaka T., Young H.M., Pachnis V. & Enomoto H. Development of the intrinsic and extrinsic innervation of the gut // *Dev. Biol.* 417, 158–167 (2016).
71. Uribe R.A., Hong S.S., Bronner M.E. Retinoic acid temporally orchestrates colonization of the gut by vagal neural crest cells // *Dev. Biol.* 2018, 433, 17–32.
72. Vanner S. et al. Fundamentals of neurogastroenterology: basic science // *Gastroenterology.* 2016, 150, 1280–1291.
73. Wilkinson D.J., Edgar D.H., Kenny S.E. Future therapies for Hirschsprung's disease // *Semin. Pediatr. Surg.* 21 (2012) 364–370.
74. Widowati T., et al. RET and EDNRB mutation screening in patients with Hirschsprung disease: functional studies and its implications for genetic counseling // *Eur. J. Hum. Genet.* 2016, 24.

**Контактная информация:**

**Тәсібекова Гауһар Төлепбекқызы**, ассистент кафедры молекулярной биологии и медицинской генетики, НАО «Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, Республика Казахстан.

**Почтовый адрес:** 050060, Республика Казахстан, г.Алматы, ул. Толе би 94; Ұлжан-2, Бертайқызы 119/1.

**E-mail:** tasibekova-gauhar@mail.ru

**Телефон:** +8 778 851 40 09

Получена: 05 Мая 2022 / Принята: 04 Апреля 2023 / Опубликовано online: 30 Апреля 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.2.029

УДК 616.379-008.64(048)

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИХ КРИТЕРИЕВ ЖИВОРОЖДЕНИЯ

**Бектурган Т. Карин**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8080-787X>

**Айзада М. Марат**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3935-3351>

**Тамара К. Чувакова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5411-8061>

**Багила К. Нурмагамбетова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3210-3760>

**Зайтуна Г. Хамидуллина**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5324-8486>

**Куляш К. Джаксалыкова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5540-3331>

**Гульжанат Н. Аймагамбетова**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2868-4497>

**Айгерим А. Елтаева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2930-8901>

**Умит У. Усманова**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0009-0000-1459-9809>

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

<sup>2</sup> Назарбаев университет, Школа медицины, департамент хирургии, г. Астана, Республика Казахстан;

<sup>3</sup> ГКП на ПХВ «Городская многопрофильная больница №2», г. Астана, Республика Казахстан.

### Резюме

**Введение:** несмотря на достижения современной перинатологии, на сегодняшний день имеется ряд нерешенных вопросов, одним из которых является определение живорождения ребенка.

В Республике Казахстан с 2008 года начато внедрение критериев живорожденности и мертворожденности, рекомендованных ВОЗ. Таким образом, согласно рекомендации ВОЗ живорождением считается, когда продукт зачатия после 22 недель беременности полностью отделился [извлечен] от организма матери и при наличии хотя бы одного признака жизни у новорожденного ребенка в виде попыток самостоятельного дыхания, сердцебиения, движений, пульсации пуповины и т.д. Но вместе с тем, в повседневной практике, врачи практического здравоохранения сталкиваются с проблемой определения живорождения или мертворождения, которая приводит ко многим вопросам и разногласиям.

**Цель:** провести анализ литературы по теме определения патоморфологических критериев живорождения.

**Стратегия поиска:** Поиск источников проводили в следующих базах: Pubmed, Scopus, Ebscohost, Medline, The Cochrane Library, SpringerLink, Web of Knowledge [Thomson Reuters], Параграф Медицина, ScienceDirect. Глубина поиска составила 20 лет: с 2000 по 2020 годы. *Критериями включения* являлись: статьи на английском языке, посвященные судебно-медицинской экспертизе живорождения. *Критериями исключения* явились: статьи, описывающие единичные случаи и серии случаев; статьи, опубликованные ранее 2000 года; материалы, не имеющие доказательной базы, резюме докладов, тезисы и газетные статьи. Мы включили 45 источников по этой теме, которые были доступны в виде полного текста и прошли критический процесс оценки. Глубина поиска составляет 20 лет, однако несколько источников (1965, 1969, 1984, 1992, 1993 годов) были также включены в данный анализ, поскольку содержали концептуальную (базовую) информацию.

**Результаты:** Анализ литературы показал, что за последние 20 лет не появилось ни одного единственно правильного нового метода, который бы убедительно доказал факт живорождения. Совокупность различных методов, сопоставление результатов нескольких методов исследований позволит приблизиться к истине, определить/исключить живорождение.

**Выводы:** Вопрос определения живорожденности является актуальным и требующим дальнейшего изучения.

**Ключевые слова:** живорожденность, мертворождаемость, перинатология.

### Abstract

## DEFINITION OF PATHOMORPHOLOGICAL CRITERIA FOR LIVE BIRTH

**Bekturgan T. Karin**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8080-787X>

**Aizada M. Marat**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3935-3351>

**Tamara K. Chuvakova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5411-8061>

**Bagila K. Nurmagambetova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3210-3760>

**Zaituna G. Khamidullina**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5324-8486>

**Kulyash K. Jaxalykova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5540-3331>

**Gulzhanat N. Aimagambetova**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2868-4497>

**Aigerim A. Yeltaeva**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2930-8901>

**Umit U. Usmanova**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0009-0000-1459-9809>

<sup>1</sup> NJSC "Astana Medical University", Astana, Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup> Nazarbayev University, Department of Surgery, School of Medicine, Astana, Republic of Kazakhstan;

<sup>3</sup> SME on the REM "City Multidisciplinary Hospital No. 2", Astana, Republic of Kazakhstan.

**Introduction:** despite the achievements of modern perinatology, today there are a number of unresolved issues, one of them is the definition of live birth of a child.

In the Republic of Kazakhstan, since 2008, the implementation of the criteria for live birth and stillbirth, recommended by WHO, has begun. Thus, according to the WHO recommendation, a live birth is considered when the product of conception after 22 weeks of pregnancy is completely separated [extracted] from the mother's body and in the presence of at least one sign of life in a newborn child in the form of attempts to breathe independently, heartbeat, movements, pulsation of the umbilical cord, etc. But together, in everyday practice, doctors of practical health care face the problem of determining live birth or stillbirth, which leads to many questions and disagreements.

**Aim:** to analyze the literature on the topic of determining the pathomorphological criteria of live birth.

**Search Strategy:** The sources were searched in the following databases: Pubmed, Scopus, Ebscohost, Medline, The Sogape Library, SpringerLink, Web of Knowledge [Thomson Reuters], Paragraph Medicine, ScienceDirect. The search depth was 20 years: from 2000 to 2020. The inclusion criteria were: articles in English on the forensic medical examination of live births. The exclusion criteria were: articles describing individual cases and series of cases; articles published earlier than 2000; materials that do not have an evidence base, summaries of reports, abstracts and newspaper articles. We included 45 articles on this topic that were available in full text and went through a critical evaluation process. The search depth is 20 years, but several sources (1965, 1969, 1984, 1992, 1993 years) were also included in this analysis because they contained conceptual (basic) information.

**Results:** Analysis of the literature showed that over the past 20 years, no single method has emerged that has convincingly proven the fact of live birth. The combination of different methods, the comparison of the results of several research methods will allow us to get closer to the truth, to determine / exclude live birth.

**Conclusions:** The issue of determining the live birth rate is an urgent problem that requires further study.

**Key words:** *live birth, stillbirth rate, perinatology.*

Түйіндеме

## ТІРІ ТУУДЫҢ ПАТОМОРФОЛОГИЯЛЫҚ КРИТЕРИЛЕРІНІҢ АНЫҚТАМАСЫ

**Бектурган Т. Карин**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8080-787X>

**Айзада М. Марат**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3935-3351>

**Тамара К. Чувакова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5411-8061>

**Багила К. Нурмагамбетова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5540-3331>

**Зайтуна Г. Хамидуллина**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5324-8486>

**Куляш К. Джаксалыкова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5540-3331>

**Гульжанат Н. Аймагамбетова**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2868-4497>

**Айгерим А. Елтаева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2930-8901>

**Умит У. Усманова**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0009-0000-1459-9809>

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

<sup>2</sup> Назарбаев Университеті Медицина мектебі, Хирургия департамент,  
Астана қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>3</sup> «№2 Көпбейінді қалалық аурухана» ШЖҚ МКК, Астана қ., Қазақстан Республикасы.

**Кіріспе:** Қазіргі заманғы перинатологияның жетістіктеріне қарамастан, бүгінгі таңда шешілмеген бірқатар мәселелер бар, олардың бірі-баланың тірі туылуын анықтау.

Қазақстан Республикасында 2008 жылдан бастап ДДҰ ұсынған тірі туу және өлі туу өлшемдерін енгізу басталды. Осылайша, ДДҰ ұсынымына сәйкес, жүктіліктің 22 аптасынан кейін тұжырымдама өнімі ананың

денесінен толығымен бөлінген (шығарылған) және жаңа туған нәрестеде тәуелсіз тыныс алу, жүрек соғысы, қозғалыс, кіндік пульсациясы және т. б. түрінде өмірдің кем дегенде бір белгісі болған кезде тірі туу деп саналады.

Бірақ күнделікті тәжірибеде практикалық денсаулық сақтау дәрігерлері тірі тууды немесе өлі туылуды анықтау проблемасына тап болады, бұл көптеген мәселелер мен келіспеушіліктерге әкеледі.

**Мақсаты:** тірі туудың патоморфологиялық критерийлерін анықтау тақырыбы бойынша әдебиеттерге талдау жүргізу.

**Іздеу стратегиясы:** дереккөздерді іздеу келесі базаларда жүргізілді: Pubmed, Scopus, Ebscohost, Medline, Sosgape Library, SpringerLink, Web of Knowledge (Thomson Reuters), Параграф Медицина, ScienceDirect. Іздеу тереңдігі 20 жылды құрады: 2000 жылдан 2020 жылға дейін. **Қосу критерийлері:** тірі туудың сот-медициналық сараптамасына арналған ағылшын тіліндегі мақалалар. **Алын тастау критерийлері:** жекелеген жағдайларды және жағдайлар сериясын сипаттайтын мақалалар; 2000 жылдан бұрын жарияланған мақалалар; дәлелді базасы жоқ материалдар, баяндамалар түйіндемесі, тезистер мен газет мақалалары болды. Біз осы тақырып бойынша толық мәтін түрінде қол жетімді және сыни бағалау процедурасынан өткен 45 дереккөздерді енгіздік. Іздеу тереңдігі 20 жыл, бірақ бірнеше дереккөздер (1965, 1969, 1984, 1992, 1993 ж) осы талдауға енгізілді, өйткені олар тұжырымдамалық (негізгі) ақпаратты қамтыды.

**Нәтижелер:** әдебиетке шолу соңғы 20 жыл ішінде тірі туу фактісін нақты дәлелдеген бірде-бір әдіс пайда болмағанын көрсетті. Әр түрлі әдістердің жиынтығы, бірнеше зерттеу әдістерінің нәтижелерін салыстыру шындыққа жақындауға, тірі туылуды анықтауға/жоюға мүмкіндік береді.

**Қорытынды:** тірі туылуды анықтау мәселесі өзекті және әрі қарай зерттеуді қажет ететін мәселе болып табылады.

**Түйін сөздер:** тірі туылу, өлі туылу, перинатология.

#### Библиографическая ссылка:

Карин Б.Т., Марат А.М., Чувакова Т.К., Нурмагамбетова Б.К., Хамидуллина З.Г., Джаксалыкова К.К., Аймагамбетова Г.Н., Елтаева А.А., Усманова У.У. Определение патоморфологических критериев живорождения // Наука и Здравоохранение. 2023. 2(Т.25). С. 225-235. DOI 10.34689/SH.2023.25.2.029

Karin B.T., Marat A.M., Chuvakova T.K., Nurmagambetova B.K., Khamidullina Z.G., Jaxalykova K.K., Aimagambetova G.N., Yeltaeva A.A., Usmanova U.U. Definition of pathomorphological criteria for live birth // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 2, pp. 225-235. DOI 10.34689/SH.2023.25.2.029

Карин Б.Т., Марат А.М., Чувакова Т.К., Нурмагамбетова Б.К., Хамидуллина З.Г., Джаксалыкова К.К., Аймагамбетова Г.Н., Елтаева А.А., Усманова У.У. Тірі туудың патоморфологиялық критерийлерінің анықтамасы // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2023. 2 (Т.25). Б. 225-235. DOI 10.34689/SH.2023.25.2.029

#### Актуальность

Современная медицина развивается очень стремительно, за последние десятилетия в ежедневную клиническую практику были внедрены многочисленные лечебно-диагностические методы и подходы. Эти новшества касаются и перинатальной медицины, благодаря этому улучшилась выживаемость недоношенных детей с экстремально низкой массой тела, снизилась смертность среди доношенных новорожденных. За последнюю декаду неонатальная смертность в Республике Казахстан снизилась в 3,5 раза, что является одним из лучших показателей среди республик Центральной Азии [45]. Но, имеются до сих пор нерешенные проблемы, касающиеся перинатальной медицины. Одна из них определение живорождения ребенка.

Согласно рекомендации ВОЗ живорождением считается [44], когда продукт зачатия после 22 недель беременности полностью отделился [извлечен] от организма матери и при наличии хотя бы одного признака жизни у новорожденного ребенка в виде попыток самостоятельного дыхания, сердцебиения, движений, пульсации пуповины и т.д.

Но, в ежедневной практике могут происходить ситуации, когда эти критерии не позволяют достоверно определить, что ребенок родился живым или мертвым.

К примеру, у плода во время второго периода родов, то есть, когда ребенок проходил через родовые пути, акушер-гинеколог услышал слабое сердцебиение, но ребенок рождается мертвым без критериев живорождения, которые были описаны выше. В этой ситуации врач неонатолог, с учетом наличия сердцебиения во втором периоде родов может предположить, что сердцебиение у родившегося ребенка настолько слабо из-за тяжести состояния, и поэтому не слышно. Поэтому, несмотря на отсутствие признаков живорождения может начать и продолжить оказывать первичную реанимационную помощь. Ребенок не отвечает на реанимационные мероприятия и в дальнейшем оформляется как мертворожденный и труп отправляется на проведение патоморфологической экспертизы.

Одним из критериев определения живорождения на патоморфологическом этапе экспертизы является проведение гидростатической пробы. Суть этой пробы заключается в отсутствии утопления легких при наличии воздуха в легких при живорождении, то есть при наличии самостоятельного дыхания. Но, как быть с тем фактом, что ребенку проводились реанимационные мероприятия, в том числе искусственная вентиляция легких мешком Амбу, когда в легкие попадает воздух. Как дифференцировать, воздух попал в легкие в

результате самостоятельного дыхания или в результате искусственной вентиляции легких?

Другой пример, ребенок рождается через родовые пути, появилась голова ребенка, ребенок сделал несколько дыхательных движений, далее дыхательные движения прекратились. Роды продолжаются, но ребенок еще не родился полностью из-за акушерских осложнений. Только через некоторое время удается извлечь ребенка, но без признаков живорождения. Как в этой ситуации провести интерпретацию гидростатической пробы? Как объяснить наличие в легких воздуха? Стоит ли достоверно ссылаться на эту пробу? Существуют ли другие способы подтвердить живорождение/мертворождение?

Как мы отметили выше, живорождением считается в том случае, если продукт зачатия был полностью отделен от организма матери и имеются хотя бы один признак живорождения. В последнем примере плод не успел полностью отделиться от организма матери, поэтому мы не можем этот случай рассматривать как живорождение.

Как мы видим, существуют многочисленные факторы, которые могут привести к ложноположительному результату при проведении гидростатической пробы: 1. Наличие дыхания во втором периоде родов, когда ребенок еще не полностью родился. 2. Проведение искусственной вентиляции легких мертвому ребенку. 3. Образование газа в результате разложения ткани легких.

Такие ситуации происходят редко, но это вызывает у нас, у врачей неонатологов смешанные чувства, так как после экспертизы появляются сомнения в достоверности мертворождения. Поэтому, мы врачи неонатологи были вынуждены искать в мировой научной литературе данные касающиеся определения живорождения/мертворождения в спорных ситуациях, так как в Республике Казахстан и в странах бывшего Советского Союза недостаточно данных по этому поводу. Ниже, приведены обзорные данные по судебной медицине из англоязычных источников, направленные на определение живорождения.

**Цель:** провести анализ литературы по теме определения патоморфологических критериев живорождения.

**Стратегия поиска:** Поиск источников проводили в следующих базах: Pubmed, Scopus, Ebscohost, Medline, The Cochrane Library, SpringerLink, Web of Knowledge [Thomson Reuters], Параграф Медицина, ScienceDirect. Глубина поиска составила 20 лет: с 2000 по 2020 годы. **Критериями включения** являлись: статьи на английском языке, посвященные судебно-медицинской экспертизе живорождения. **Критериями исключения** явились: статьи, описывающие единичные случаи и серии случаев; статьи, опубликованные ранее 2000 года; материалы, не имеющие доказательной базы, резюме докладов, тезисы и газетные статьи. Мы включили 25 статей по этой теме, которые были доступны в виде полного текста и прошли критический процесс оценки.

#### Результаты обзора литературы

Неонатолгод определяется как умышленное убийство новорожденного в первые 24 часа жизни [23]. Хотя случаи неонатолгод редки, они неизменно

являются громкими, поскольку связаны с пристальным вниманием средств массовой информации и внимания общественности. Частота убийств новорожденных варьируется от одной юрисдикции к другой из-за различий в социальных, экономических, культурных и религиозных факторах. *Герман – Гидденс М.Е. и др.* сообщили о 2,1 неонатолгод на 100 000 живорождений в Северной Каролине в период с 1985 по 2000 год, что составляет 0,002% живорожденных младенцев в регионе [24, 29]. Однако истинная частота неонатолгод в любой популяции считается недооцененной. Это связано с характером дел, которые действительно попадают в поле зрения властей и обычно связаны с телами, которые выброшены, спрятаны или захоронены в мусорных баках, свалках, общественных туалетах, озерах, очистительных сооружениях или лесных массивах [16, 26]. В некоторых случаях тело обнаруживают много лет спустя. Следовательно, можно сделать вывод, что есть много случаев, когда тело никогда не обнаруживают, а смерть не попадает в поле зрения властей. По этой причине практически невозможно оценить истинную распространенность неонатолгод.

В целях данного обзора основное внимание будет уделено определению «Был ли ребенок рожден живым?». Этой теме уделялось много внимания в судебно-медицинской литературе по мере развития наших знаний и понимания надежности и ограниченности различных результатов и методов. В настоящее время широко признано, что не существует единого вывода или комбинации результатов, за исключением надежного [желательно медицинского] свидетельства, которое указывало бы на то, что младенец определенно родился живым. К оценке подходят с особой тщательностью и большой осторожностью, а патологоанатомические исследования обычно рассматриваются в сочетании с другими методами исследования при формировании мнения о живорождении или мертворождении. В настоящее время общепризнано, что изменения в процессе разложения могут препятствовать объективной оценке, в результате артефакта - газообразования, и что он присутствует в значительной части случаев предполагаемого неонатолгод. В Германии тяжелое разложение было описано у 27% случаев неонатолгод [19, 27, 31].

Простая рентген-визуализация помогла понять ограниченность посмертного патоморфологического исследования из-за наличия воздуха как посмертного артефакта. В 1969 году *Hiroven J. et al.* использовали обычный рентген установку, чтобы продемонстрировать предсказуемое движение воздуха через желудочно-кишечный тракт новорожденных. Он также продемонстрировал, что у мертворожденных не было газа в легких или желудочно-кишечном тракте на простом рентген исследовании, сразу после рождения; однако после искусственной вентиляции с помощью мешка и маски у некоторых младенцев обнаруживался воздух в легких и/или желудочно-кишечном тракте. [17, 30]. Эти результаты показали, что искусственная вентиляция может вводить воздух в легкие и желудочно-кишечный тракт, что может привести к

потенциальной ошибке в интерпретации результатов вскрытия, включая визуализацию и гидростатический тест легких [28, 32]. В настоящее время широко признано, что реанимационные мероприятия могут усложнить оценку живорождения при неонатальной смертности [1-3, 14].

В развитых странах патологоанатомическое исследование проводится в соответствии с обычным протоколом вскрытия и дополнительных исследований, проводимых во всех случаях синдрома внезапной детской смерти, включая исследование плаценты, если таковая имеется. В дополнение к этому существует ряд конкретных наблюдений, методов вскрытий, специальных техник и дополнительных тестов, специально направленных, чтобы ответить на уникальный вопрос «Родился ли ребенок живым?». Считается, что результаты имеют переменную точность и могут быть разделены на четыре группы в зависимости от их полезности: данные, исключающие живорождение, результаты, указывающие на возможные осложнения при родах, результаты, указывающие на возможное живорождение, и результаты, подтверждающие живорождение. Эти данные можно рассматривать в совокупности при формировании мнения о том, родился ли ребенок живым.

#### Недостоверные маркеры дыхания

На протяжении всей истории большая часть литературы по оценке живорождения была сосредоточена на исследовании легких младенца. Существует множество задокументированных подходов к оценке легких на предмет наличия у младенца вдоха. К ним относятся методы, включающие общую морфологию, испытание на плавучесть легких, гистологическое исследование и визуализацию. Как упоминалось ранее, в настоящее время хорошо известно, что существуют ограничения при использовании анатомической оценки легких для определения того, произошел ли физиологический процесс дыхания. Есть и другие известные причины аэрации легких у младенца, включая попадание воздуха во время попыток реанимации и газообразование в результате разложения. Присутствие любого из них следует отметить и подтвердить при оценке суррогатных признаков дыхания.

Важно знать, что легкие мертворожденных новорожденных могут казаться аэрированными при вскрытии, а легкие живорожденных младенцев могут быть лишены воздуха [18, 35]. Следовательно, за исключением медицинского наблюдения за дыханием после рождения, все другие признаки считаются суррогатными анатомическими маркерами дыхания и интерпретируются с осторожностью в контексте других результатов. Согласно *Neri M. et al.*, наличие воздуха в легких не может считаться определенным маркером живорождения. [15, 40].

#### Морфология легких

При патологоанатомическом исследовании общий вид легких мертворожденных и живорожденных младенцев различается. При открытии грудной клетки легкие мертворожденного младенца обычно сжимаются

относительно средостения. Они часто описываются как темные и маленькие с «печеночным» видом. Края легких имеют острый, угловатый вид, а паренхима имеет однородную эластичную консистенцию с отсутствием крепитации при пальпации. Если младенец дышал, считается, что медиальные края легких перекрываются в средостении при открытии грудной клетки. Они описываются как лососево-розовые с крапинками. Края легкого имеют тупые углы, а паренхима легкого имеет губчатую консистенцию с крепитацией при пальпации [20, 23]. Хотя эти описания сильно отличаются друг от друга, на практике морфология легких мертворожденных и живорожденных младенцев не всегда однозначно покажет, что ребенок родился живым, поскольку ребенку потребуется несколько значительных вдохов, прежде чем легкие полностью расправятся и продемонстрируют полный спектр результатов, ожидаемых от легкого живорожденного младенца [10, 11].

*Табата Т. и др.* рассмотрели обнаружение пены в дыхательных путях новорожденных, найденных в морозильной камере и в последующем размороженных, чтобы показать наличие респираторного дистресса и, следовательно, указать на рождение живого ребенка [38]. Хотя сочетание отека легких и пены в дыхательных путях может означать смешение отека легких с вдыхаемым воздухом, следует соблюдать осторожность, делая этот вывод, поскольку пена в дыхательных путях может быть связана с гнилостным артефактом [28].

#### Гидростатический тест

Исторически считалось, что определение живорождения в значительной степени зависит от результатов теста на плавучесть легких, также известного как «тест на плавучесть» и «гидростатический тест». Считается, что тест был первоначально сформулирован в 1600-х годах, хотя в литературе есть различия относительно того, кому его приписывают [19]. В то время как в некоторых статьях первым, кто использовал тест, был немецкий врач *Йоханнес Шрейер* в 1681 году [11, 20], в других упоминается голландский ученый *Ян Сваммердам* в 1667 году [39].

Тест основан на предположении, что если младенец дышал, то легкие будут раздуты. Следовательно, если легкие плавают, когда их помещают в воду, это означает, что они вздуты, и ребенок дышал и родился живым. Если не аэрированные легкие опускаются в воду, легкие утонут, что означает, что ребенок не дышал на момент рождения и родился мертвым.

Со временем появилось множество изменений в процедуре проведения гидростатического теста [12, 39], включая: изменения температуры воды, используемой для флотации; флотация органов грудной клетки, отдельных легких, отдельных долей легкого и/или частей легкого; флотация куска печени для оценки газообразного разложения, когда, если печень плавает, тест флотации легких считается безрезультатным [41]; флотация желудка и кишечника для демонстрации наличия воздуха в желудочно-кишечном тракте, связанного с глотанием, хотя с тех пор было признано,

что воздух в желудочно-кишечном тракте также может быть искусственным из-за реанимации или газообразования в результате разложения [29, 30, 42]; и перевязка дыхательных путей и/или легочных сосудов перед флотацией [36, 37, 39, 40].

Этот тест получил много внимания в литературе, и во многих статьях высказывались мнения относительно его достоверности. В то время как изначально большое внимание уделялось тесту на плавучесть легких при определении живорождения, этот тест получил много внимания в Германии и Франции на рубеже 20-го века после того, как было обнаружено, что легкие ребенка, рожденного живым, тонут [26, 31]. Примерно в то же время стало очевидно, что в контексте появления газов из-за посмертного разложения мог произойти ложноположительный результат при проведении гидростатического теста. Эта вероятность получения подобных результатов в среде образования газа в результате разложения сейчас хорошо известна, и патологов предупреждают интерпретировать результат на фоне анамнеза и посмертных изменений [23, 25, 30, 37]. Возможность получения ложноотрицательных результатов была подчеркнута в проспективном исследовании родов в больнице, в котором *Große Ostendorf A.L. et al.* обнаружил, что тест на флотацию легких оказался отрицательным у четырех из 14 живорожденных младенцев. Предполагалось, что в этих случаях это произошло из-за недоношенности и/или серьезного заболевания [27; 40].

*Найт Б. и др.* сделали заключение, что тест имеет ограниченную ценность, какие бы модификации ни были внесены, и в лучшем случае он может быть наводящим на размышления указателем, но никогда не может быть окончательным тестом сам по себе [13, 23].

#### **Гистология легких**

Использование микроскопического исследования легких для определения живорождения стало популярным в середине 1900-х годов. Предполагалось, что аэрация альвеол свидетельствовала о рождении живого ребенка, в то время как равномерно не аэрированные альвеолы свидетельствовали о мертворождении. Однако это понятие с тех пор подверглось критике из-за обнаружения ателектаза в легких младенцев, о которых известно, что они родились живыми, и очевидно аэрированных альвеол у младенцев, которые, как известно, были мертворожденными. Согласно некоторым исследованиям, гистологический вид альвеол больше указывает на зрелость плода, чем на наличие дыхания [4, 34, 43].

Также существует вероятность появления артефактов в легких при гистологическом исследовании. Существуют не только обычные усложняющие факторы разложения и реанимации, которые могут изменить гистологический вид, изменения также могут быть связаны с проведением патологоанатомического исследования. Было высказано предположение, что процесс вскрытия потенциально может привести к попаданию воздуха в легкие и что обращение с тканью во время

морфологического исследования паренхимы и/или во время применения специальных методов может вызвать артефактный коллапс альвеол.

В литературе существуют разногласия относительно полезности оценки гистологического расправления легких, при этом существуют разные мнения относительно достоинств этого открытия. Некоторые утверждают, что признаки аэрации легких под микроскопом в отсутствие реанимации или разложения указывают на живорождение и что равномерно не аэрированные легкие приравниваются к мертворождению. Другие подтверждают, что равномерно расширенные легкие свидетельствуют о дыхании или реанимации, тогда как обнаружение частично расширенных легких сомнительно [8, 29]. Существует еще одно мнение, что, хотя оценка может быть полезной, ее не следует использовать в качестве окончательного доказательства живорождения [5, 35, 36, 43, 22]. *DiMaio V.J.M.* заявляет, что «микроскопические срезы легкого не помогают определить, дышал ли ребенок», ссылаясь на случаи диффузного ателектаза у младенцев, родившихся живыми, и открытых альвеол у младенцев, заведомо родившихся мертвыми [25]. Еще одно открытие гистологии легких, которое было использовано для оценки признаков живорождения — это интерстициальная эмфизема легких [ИЭЛ]. Легочная интерстициальная эмфизема — это состояние, при котором происходит скопление газов, образующих плевральные пузыри и пневмотораксы, вторичные по отношению к разрыву альвеолярной стенки и прослеживанию воздуха в межлобулярных оболочках легочных сосудов. Это можно увидеть у недоношенных детей, получающих искусственную вентиляцию легких, а также связано с врожденными кистозными поражениями, тяжелыми легочными инфекциями и реанимационными мероприятиями [36]. Это было постулировано *Lavezzi W.A. et al.* что ИЭЛ может указывать на живорождение. В исследовании 87 младенцев [66 живорожденных и 21 мертворожденный] они смогли продемонстрировать цветную ИЭЛ у 16 живорожденных, однако 12 из них получили сердечно-легочную реанимацию и/или искусственную вентиляцию легких. Ни у одного из мертворожденных младенцев не было цветного ИЭЛ, но «сомнительный» ИЭЛ был продемонстрирован у младенцев из обеих групп [42]. Хотя это исследование дает многообещающие результаты, полезность ИЭЛ для определения живорождения еще не установлена. Также вероятно возникнут аналогичные оговорки в отношении его интерпретации в контексте газового разложения и реанимации.

#### **Посмертная визуализация**

Широко признана полезность посмертной визуализации при судебно-медицинском расследовании случаев смерти в педиатрии, причем основным преимуществом является то, что это может происходить до начала обычного вскрытия без повреждения тела. Рентгенологические изображения обычно предоставляются детским радиологом, и отчет предоставляется патологу до начала инвазивного вскрытия [35]. Благодаря широкому использованию

передовых методов визуализации, включая компьютерную томографию [КТ] и магнитно-резонансную томографию [МР], некоторые центры теперь предлагают услуги «виртуального вскрытия» для расследования перинатальной смерти в больницах. В свете этого многие больничные детские радиологи имеют все больший опыт в проведении патологоанатомических исследований мертворожденных младенцев. Благодаря такому расширению знаний о посмертной визуализации применимость передовых методов визуализации к судебной медицине начинает реализовываться. Многие центры судебно-медицинской экспертизы теперь имеют доступ к сканеру компьютерной томографии, а некоторые - к сканеру магнитно-резонансной томографии. В этих юрисдикциях внедрение передовых методов визуализации в судебно-медицинские дела, в частности, в педиатрических и неонатальных случаях, дало многообещающие результаты.

#### **Рентген исследование**

Во многих моргах судебной медицины рентген остается единственным доступным методом визуализации, и в этих случаях проводятся исследования скелета. Рентгенограммы могут показать аэрацию легких и наличие газа в желудке до вскрытия и, как было показано, при использовании в сочетании с патологоанатомическим исследованием коррелируют с данными патологоанатома при вскрытии. Эти данные можно использовать в сочетании в пользу живорождения [29, 33].

#### **Посмертная компьютерная томография [ПСКТ]**

В последнее время визуализация ПСКТ использовалась для обнаружения газа у младенца. Он превосходит обычные рентгенограммы в определении характера распределения воздуха в легких, желудочно-кишечном тракте и печени и, как было показано, хорошо согласуется с гидростатическим тестом легких [37, 41]. Газ в желудке и верхних отделах желудочно-кишечного тракта наряду с равномерным распределением газа в легких при трехмерной реконструкции ПСКТ предоставляет убедительные доказательства того, что новорожденный дышал естественным образом до смерти и, следовательно, родился живым [6, 37]. Степень аэрации периферических альвеол легкого прослеживается на ПСКТ, что делает его полезным инструментом для возможной дифференциации между искусственно и естественно вентилируемыми легкими.

*Guddat S.S. et al.* продемонстрировали визуализацию полностью аэрированных легких на ПСКТ у однодневного ребенка и в двух случаях подозрения на неонатотид, когда было подтверждено живорождение (независимо от судебно-медицинского расследования), показывая, что ПСКТ может использоваться в качестве дополнительного метода для определения живорождения [7, 9, 28].

В исследовании семи младенцев [три живорожденных, один мертворожденный с неудачной сердечно-легочной реанимацией, один самопроизвольный аборт, два случая мертворождения], *Michiue T. et al.* обнаружили, что у живорожденных младенцев, умерших в раннем неонатальном периоде, была плохая аэрация легких. В одном случае это было

связано с застоем/отеком из-за врожденной аномалии сердца, а в другом - с диффузным ателектазом из-за дыхательной недостаточности. Мертворожденный ребенок, получивший искусственную вентиляцию легких, показал неравномерное распределение легочного газа с заметно разными объемами легких, неравномерным альвеолярным расширением и большим количеством желудочно-кишечного газа.

Ограничения визуализации ПСКТ аналогичны ограничениям других методов с присутствием газа в результате разложения, потенциально затрудняющим понимание результатов. С увеличением опыта интерпретации изображений ПСКТ теперь стало понятно, что развитие газа разложения имеет непредсказуемый временной ход, зависящий от характеристик организма и окружающей среды. Обычно он начинается в кишечнике и воротной сосудистой сети печени, прежде чем прогрессировать, охватывая все сосуды, структуры и анатомические пространства. Следовательно, результаты ПСКТ можно интерпретировать в контексте этих изменений. Оценка степени разложения на ПСКТ также может быть использована для определения достоверности других результатов, на которые, как известно, влияет газовое разложение, например, испытание на флотацию легких.

#### **Посмертная магнитно-резонансная томография [ПСМРТ]**

Большая часть литературы по ПСМРТ сосредоточена на ее использовании в качестве метода замены инвазивной аутопсии в условиях снижения количества перинатальных аутопсий. В этих исследованиях была продемонстрирована его полезность для выявления основных патологических аномалий и определения причин смерти при перинатальной смерти в больницах. Он особенно полезен при оценке аномалий центральной нервной системы, но имеет ограниченное применение при сложных пороках сердца.

На сегодняшний день существует немного литературы по использованию ПСМРТ для определения живорождения. В 2015 году *Baber Y. et al.* опубликовали серию ретроспективных случаев с использованием ПСМРТ для изучения аэрации легких у 42 случаев смерти младенцев [19 живорождений и 23 мертворожденных] и обнаружил 17 истинно положительных и 22 истинно отрицательных результата. Единственный ложноположительный результат был у младенца, у которого было не ясно, проводилась ли реанимация, что подчеркивает широко признанное ограничение при оценке аэрации легких. Было два ложноотрицательных результата, в которых было зарегистрировано спонтанное дыхание у новорожденного, но не было газа в паренхиме легких на ПСМРТ. Хотя для подтверждения этих результатов требуются дальнейшие исследования, в документе есть многообещающие надежды на будущее ПСМРТ, помогающего определить, родился ли младенец живым.

#### **Резюме посмертной визуализации**

Неотъемлемые преимущества визуализации заключаются в том, что она является быстрой, неинвазивной и формирует постоянную запись, которую



можно просмотреть еще долгое время после захоронения или кремации тела. В свете деликатности этого судебного вопроса и многообещающих результатов как ПСКТ, так и ПСМРТ в определении аэрации легких, доступ к передовым методам визуализации, когда это возможно, может расширить исследование и помочь патологоанатому в формировании мнения относительно живорождения.

#### Заживление культи пуповины

Морфологическое исследование культи пуповины проводится для выявления признаков жизненной реакции, которые, как считается, указывают на период выживания. Культи пуповины претерпевают ряд изменений в первые дни жизни с образованием покрасневшего кольца у основания пуповины с последующим высыханием, сморщиванием и, в конечном итоге, отслоением культи через несколько дней. Самые ранние макроскопические признаки жизненной реакции обычно видны через 24-48 часов жизни с ранними изменениями разделения, покраснения и высыхания.

Гистологические срезы культи пуповины могут быть взяты для оценки микроскопических доказательств жизненной реакции. Наличие воспалительных инфильтратов было описано уже через три часа после родов у живорожденных детей. *Janssen W.* сообщил, что от двух до трех полиморфноядерных лейкоцитов на промежуточном увеличении представляют собой свидетельство реакции живого организма, однако предостерегает, что это открытие не следует рассматривать изолированно, ссылаясь на сообщения о зрелых мертворожденных младенцах, демонстрирующих воспалительные реакции пуповины [16, 31]. *Alfsen G.C.* считает наличие жизненной реакции в культе пуповины одним из неопровержимых критериев постнатального выживания, но в свете результатов *Janssen W.* рекомендуется более консервативный подход, особенно в контексте посмертных артефактов, таких как разложение, при котором оценка признаков мацерации затруднена.

Более точным выводом для живорождения является наличие тромбоза в сосудистой сети пуповины, особенно когда есть особенности организации. Однако отсутствие тромбоза не может указывать на мертворождение [36].

Совсем недавно исследования иммуногистохимического [ИГХ] окрашивания пуповины показали многообещающие результаты в дифференциации живорожденных от мертворожденных младенцев [23, 29]. В исследовании 45 пуповинных остатков, из которых 24 мертворожденных [14 умерли в утробе матери, 10 - во время родов] и 21 живорожденного ребенка из пуповины, взятых во время родов, *Neri M. et al.* показали статистически значимое ИГХ окрашивание на триптазу, CD68 и  $\alpha 1$  - антихимотрипсин с широко распространенной экспрессией в пуповине живорожденных младенцев [38]. Этот метод показывает большие перспективы в идентификации живорожденных младенцев, однако необходимы дополнительные исследования для подтверждения этих результатов на культурах пуповины на границе раздела между пуповиной и кожей плода.

Хотя в большинстве лабораторий судебной патологии и гистологии вряд ли будут эти пятна ИГХ, получение ограниченного доступа к ним из других лабораторий может оказаться полезным в этих спорных случаях.

#### Выводы

Таким образом, как мы видим, проводимая экспертиза в нашей стране не в полном объеме основана на современных международных рекомендациях по определению критериев живорождения.

Для полной идентификации живорождения необходимо провести следующие исследования, которые с большей вероятностью подтверждают или опровергают живорождение ребенка:

- Гидростатический тест с другими органами для исключения газообразования в результате разложения трупа ребенка.
- Рентген исследование до проведения патоморфологического исследования.
- Посмертная компьютерная томография [ПСКТ] до проведения патоморфологического исследования.
- Посмертная магнитно-резонансная томография [ПСМРТ] до проведения патоморфологического исследования.
- Иммуногистохимическое окрашивание пуповины.

Необходимо отметить, что ни один из традиционных методов и вышеописанных современных подходов сами по себе не могут 100% уверенностью подтвердить/исключить живорождение, только сочетание результатов различных методов исследования может прояснить факт живорождения.

На основе вышеизложенных фактов хотелось бы рекомендовать разработать и утвердить нормативно-правовые акты по следующим направлениям:

- Клинические и патоморфологические критерии живорождения на основе современных данных с учетом сроков гестации;
- В клиническом протоколе внедрить алгоритм действия медицинских сотрудников при рождении ребенка с недостоверными критериями живорождения;
- Разработать отдельный протокол для проведения патоморфологического исследования при синдроме внезапной детской смерти.

Есть еще аспекты, касающиеся определения патоморфологических критериев, но их анализ мы планируем сделать в следующей статье.

**Конфликт интересов:** Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов, а также, что ни одна часть данной статьи не была опубликована в открытой печати и не находится на рассмотрении в других издательствах.

**Вклад авторов:** Поскольку статья является обзорной, поиск материалов выполнялся всеми авторами по отдельным алгоритмам, а решение о не включении отдельных материалов принималось коллегиально.

**Финансирование:** не заявлено.

#### Литература:

1. Ардашкин А.П., Недугов Г.В. Судебно-медицинская экспертиза трупов плодов и

новорожденных (экспертно-правовая характеристика, гистологическая диагностика). Самара: Офорт. 2006. 145 с.

2. Витер В.И., Вавилов А.Ю., Бабушкина К.А., Хасаньянова С.В. Судебно-медицинская экспертиза трупов плодов и новорожденных: Учебное пособие. 2016. С. 12-14.

3. Клевно В.А., Чумакова Ю.В., Дуброва С.Э., Муранова Н.С., Полова О.М. Живорожденность и мертворожденность: вопросы судебной медицины и рентгенологии. Случаи из экспертной практики // Судебная медицина. 2021. Т.7. № 2. С. 101-107.

4. Коробеев А. И., Ширшов А. А. Критерии живорождения при определении жизни как объекта уголовно-правовой охраны // Lex russica. 2020. Т. 73. № 5. С. 64—72. DOI: 10.17803/1729-5920.2020.162.5.064-072.

5. Крюков В.Н., Буромской И.В. Практикум по судебной медицине. Издание 3. Судебно-медицинское исследование трупов плодов и новорожденных: Учебное пособие. Москва: ООО Фирма «Светотон ЛТД». 2007. 38 с.

6. Кунгурова В.В. Морфология плаценты в свете решения вопроса живорожденности и мертворожденности в судебно-медицинской практике // Проблемы экспертизы в медицине 2008. Т. 7. №3. С. 3–41.

7. Мальков П.Г., Франк Г.А., Пальцев М.А. Стандартные технологические процедуры при проведении патологоанатомических исследований: Клинические рекомендации. М.: Практическая медицина. 2017. 137 с.

8. Мачинский П.А., Тишков С.В. Судебно-медицинское исследование трупов плодов и новорожденных в учебном процессе. Сообщение 4. Понятия «живорожденность» и «мертвоорожденность» // В помощь практическому врачу. 2015. С. 52-55.

9. Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). <http://mkb-10.com>. (Дата обращения 27.01.2022)

10. Мустафина-Бредихина Д.М. Правовые основы оформления живорождения, жизнеспособность и право на жизнь. Часть 1 // Неонатология: новости, мнения, обсуждение. 2020. Т. 8. № 2. С. 54–57. DOI: 10.33029/2308-2402-2020-8-2-54-57. (Дата обращения 27.11.2021)

11. Мустафина-Бредихина Д.М. Правовые основы оформления живорождения, жизнеспособность и право на жизнь. Часть 2 // Неонатология: новости, мнения, обсуждение. 2020. Т. 8. № 3. С. 50–53. <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2020-8-3-50-53>. (Дата обращения 27.11.2021)

12. Насыров Р.А., Мельникова В.Ф., Красногорская О.Л., Попова Е.Д., Наркевич Т.А., Сидорова Н.А., Панеях М.Б., Федотова Е.П. Принципы проведения патоморфологических исследований в случаях перинатальной смерти // Педиатр. 2018. Т. 9. № 3. С. 85–105. DOI: 10.17816/PED9385-105.

13. Ремнева О.В., Чернова А.Е., Нестеров Ю.Н., Буркова Т.В. Интранатальная гибель плода в срочных родах: клинко-патоморфологические сопоставления // Бюллетень медицинской науки. 2017. Т. 7. № 3. С. 47-52.

14. Пальцев М.А., Кактурский Л.В., Зайратьянц О.В. Патологическая анатомия: Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2011. 1264 с.

15. Пиголкин Ю.И., Дубровин И.А. Судебная медицина: Учебник. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство». 2015. С. 49–52.

16. Струков А.И., Серов В.В. Патологическая анатомия: Учебник. М.: Литтерра. 2010. 880 с.

17. Тагаев Н.Н. Судебная медицина. Учебное пособие. Харьков: «Факт», 2003. 1253 с.

18. Фишер Ф.Т., Шверер М., Лохнер С., Максиен Д., Мюк Ф., Бехштейн Л., Вирт С., Гримм Й. Использование метода посмертной компьютерной томографии для определения статуса вентиляции легких у новорожденных // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2022. Т. 10. № 3. С. 73-81.

19. Коротяева М.А. К вопросу установления начала жизни при квалификации детоубийства // Гуманитарные, социально-экономические и общественные науки. 2018. №3. С. 99-101.

20. Пиголкин Ю.И. Судебная медицина. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2021. 672 с.

21. Alfsen G.C., Ellingsen C.L., Hernæs L. The child has lived and breathed. Forensic examinations of newborns 1910-1912 // Tidsskr Nor Laegeforen. 2013 Dec 10; 133[23-24]:2498-501. English, Norwegian. PMID: 24326503. <https://doi.org/10.4045/tidsskr.13.0898>. (Дата обращения 19.12.2021)

22. Baber Y., Iles L., O'Donnell C. Determining live birth: an unusual case // The American Journal of Forensic Medicine and Pathology. 2015 Dec; 36(4):262-264. DOI: 10.1097/PAF.000000000000198.

23. Byard R.W. Sudden death in the young. 3rd ed. New York: Cambridge University Press; 3rd edition. 2010. 700 p.

24. Coroners Act 2003 [Internet]. Brisbane: State of Queensland; 2017 Jun 30 142 p. Available from: <https://www.legislation.qld.gov.au/view/pdf/inforce/current/act-2003-013>. [cited 2018 Aug 31].

25. DiMaio V.J.M. Handbook of Forensic Pathology. 2nd edition. Boca Raton: CRC Press; 2007. 326 p.

26. Gilbert-Barness E., Kapur R., Oligny L.L., Siebert J. Potter's pathology of the fetus, infant and child. 2nd edition. Volume 1. Philadelphia: Mosby; 2007. 2320 p.

27. Große Ostendorf A.L., Rothschild M.A., Müller A.M., Banaschak S. Is the lung floating test a valuable tool or obsolete? A prospective autopsy study // International Journal of Legal Medicine. 2013 Mar; 127[2]:447-51. PMID: 22733108. <https://doi.org/10.1007/s00414-012-0727-1>. (Дата обращения 29.01.2022)

28. Guddat S.S., Gapert R., Tsokos M., Oesterhelweg L. Proof of live birth using postmortem multislice computed tomography [pmMCT] in cases of suspected neonaticide: advantages of diagnostic imaging compared to conventional autopsy // Forensic Science, Medicine and Pathology. 2013 Mar; 9[1]: 3-12. PMID: 22760696. <https://doi.org/10.1007/s12024-012-9361-y>. (Дата обращения 23.12.2021)

29. Herman-Giddens M.E., Smith J.B., Mittal M. et al., Newborns killed or left to die by a parent: a population-

based study // JAMA. 2003 Mar 19; 289[11]:1425-9. PMID: 12636466.

30. *Hirvonen J., Tiisala R., Uotila U. et al.* Roentgenological and autopsy studies on the gas content of the lungs and gastro-intestinal tract in living and stillborn infants, and sources of error in resuscitation // *Deutsche Zeitschrift für die gesamte gerichtliche Medizin*. 1969; 65[2]:73-86. PMID: 4895181. <https://doi.org/10.1007/bf00583966>. (Дата обращения 14.12.2021)

31. *Janssen W.* Forensic histopathology. Berlin: Springer-Verlag; 1984.402 p.

32. *Kellett R.J.* Infanticide and child destruction--the historical, legal and pathological aspects // *Forensic Sci Int*. 1992 Feb; 53[1]:1-28. PMID: 1568678. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/037907389290129K?via%3Dihub>. (Дата обращения 30.11.2021)

33. *Kiho L., Malcomson R.D.G.* Keeling's fetal and neonatal pathology. New York: Springer International; c2015. Chapter 34, Forensic aspects of perinatal Pathology; p. 863-73.

34. *Kuroda S., Nagamori H., Ebe M., Sasaki M.* Medico-legal studies on the fetus and infant: with special references to histological characteristics of the lungs of liveborn and stillborn infants // *Tohoku J Exp Med*. 1965 Feb 25; 85[1]:40-54. PMID: 14285067. <https://doi.org/10.1620/tjem.85.40>. (Дата обращения 01.02.2022)

35. *Lavezzi W.A., Keough K.M., Der'Ohannesian P. et al.* The use of pulmonary interstitial emphysema as an indicator of live birth // *Am J Forensic Med Pathol*. 2003 Mar; 24[1]:87-91. PMID: 12605006. <https://doi.org/10.1097/01.PAF.0000052108.20359.C8>. (Дата обращения 26.01.2022)

36. *Lavezzi W.A., McKenna B.J., Wolf B.C.* The significance of pulmonary interstitial emphysema in live birth determination // *Journal of Forensic Sciences*. 2004 May; 49[3]:546-52. PMID: 15171175. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15171175/>. (Дата обращения 26.01.2022)

37. Levels & Trends in Child Mortality. Report 2014 2019. Estimates developed by the Estimates Developed by the UN Inter-agency Group for UN Inter-agency Group for Child Mortality Estimation. UNICEF, WHO, World Bank Group, United Nations. <https://www.unicef.org/reports/levels-and-trends-child-mortality-report-2019> (Дата обращения 10.12.2021)

38. *Mazuchowski E.L., Franco D.M., Berran P.J., Harcke H.T.* The virtual hydrostatic test // *The American Journal of Forensic Medicine and Pathology*. 2017 Mar; 38[1]:24-8. PMID: 28005583. <https://doi.org/10.1097/PAF.000000000000287>. (Дата обращения 28.01.2022)

39. *Milroy C.* Neonatal deaths, infanticide, and the hydrostatic (floatation) test: historical perspectives // *Acad Forensic Pathol*. 2012 Dec; 2[4]:338-45. <https://doi.org/10.23907/2012.052>. (Дата обращения 22.12.2021)

40. *Neri M., D'Errico S., Fiore C. et al.* Stillborn or liveborn? Comparing umbilical cord immunohistochemical expression of vitality markers (tryptase, alpha [1]-

antichymotrypsin and CD68] by quantitative analysis and confocal laser scanning microscopy. *Pathol Res Pract*. 2009; 205[8]:534-41. PMID: 19250758. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2009.01.011>. (Дата обращения 29.01.2022)

41. *Saukko P., Knight B.* *Knights forensic pathology*. 4th ed. Boca Raton: CRC Press; 2016. 666 p.

42. *Schulte B., Rothschild M.A., Vennemann M., Banaschak S.* Examination of [suspected] neonaticides in Germany: a critical report on a comparative study // *International Journal of Legal Medicine*. 2013 May; 127[3]:621-5. PMID: 23471590. <https://doi.org/10.1007/s00414-013-0841-8>. (Дата обращения 26.12.2021)

43. *Spitz W.U.* *Spitz and Fisher's medicolegal investigation of death*. 4th ed. Springfield [IL]: Charles C Thomas; 2006. 1325 p.

44. World Health Organization. *International statistical classification of diseases and related health problems*. Tenth Revision. Vol 2. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1993:129.

45. World Health Organisation: *Health statistics and information systems* [Internet]. Geneva: World Health Organisation; 2018. <https://www.who.int/data/gho/publications/world-health-statistics>. (Дата обращения 7.12.2021)

#### References: [1-20]

1. Ardashkin A.P., Nedugov G.V. *Sudebno-meditsinskaya ekspertiza trupov plodov i novorozhdennykh (ekspertno-pravovaya kharakteristika, gistologicheskaya diagnostika)* [Forensic medical examination of fetal and newborn corpses (expert legal characteristics, histological diagnostics)]. Samara: Ofort. 2006. 145 p. [In Russian].

2. Viter V.I., Vavilov A.Yu., Babushkina K.A., Khasanyanova S.V. *Sudebno-meditsinskaya ekspertiza trupov plodov i novorozhdennykh: Uchebnoe posobie* [Forensic medical examination of fetal and newborn corpses: Textbook]. 2016. pp. 12-14. [In Russian].

3. Klevno V.A., Chumakova Yu.V., Dubrova S.E., Muranova N.S., Popova O.M. Zhivorozhdennost' i mertvorozhdennost': voprosy sudebnoi meditsiny i rentgenologii. Sluchai iz ekspertnoi praktiki [Live births and stillbirths: issues of forensic medicine and radiology. Cases from expert practice]. *Sudebnaya meditsina* [Forensic medicine]. 2021. T. 7. № 2. pp. 101-107. [In Russian].

4. Korobeev A.I., Shirshov A.A. Kriterii zhivorozhdeniya pri opredelenii zhizni kak ob'ekta ugovolno-pravovoi okhrany. [Criteria of live birth in determining life as an object of criminal law protection]. *Lex Russica* [Russian law]. 2020. T. 73. № 5. pp. 64—72. DOI: 10.17803/1729-5920.2020.162.5.064-072. [In Russian].

5. Kryukov V.N., Buromskoi I.V. *Praktikum po sudebnoi meditsine. Izdanie 3. Sudebno-meditsinskoe issledovanie trupov plodov i novorozhdennykh: Uchebnoe posobie* [A workshop on forensic medicine. Edition 3. Forensic medical examination of fetal and newborn corpses: Textbook]. Moskva: OOO Firma «Svetoton LTD». 2007. 38 p. [In Russian].

6. Kungurova V.V. Morfologiya platsenty v svete resheniya voprosa zhivorozhdennosti i mertvorozhdennosti v sudebno-meditsinskoj praktike [Morphology of the

placenta in the light of solving the issue of live birth and stillbirth in forensic medical practice]. *Problemy ekspertizy v meditsine* [Problems of expertise in medicine]. 2008. T. 7. № 3. pp. 3–41. [In Russian].

7. Mal'kov P.G., Frank G.A., Pal'tsev M.A. *Standartnye tekhnologicheskie protsedury pri provedenii patoloanatomicheskikh issledovaniy: Klinicheskie rekomendatsii* [Standard technological procedures for conducting pathoanatomic studies: Clinical recommendations]. M.: Prakticheskaya meditsina. 2017. 137 p. [In Russian].

8. Machinskii P.A., Tishkov S.V. *Sudebno-meditsinskoe issledovanie trupov plodov i novorozhdennykh v uchebnom protsesse. Soobshchenie 4. Ponyatiya «zhivorozhdennost'» i «mertvorozhdennost'»* [Forensic medical examination of fetal and newborn corpses in the educational process. Message 4. The concepts of "live birth" and "stillbirth"]. *V pomoshch' prakticheskomu vrachu* [To help a practical doctor]. 2015. pp. 52–55. [In Russian].

9. *Mezhdunarodnaya klassifikatsiya boleznei 10-go peresmotra (MKB-10)*. [International Classification of Diseases of the 10th revision (ICD-10)]. <http://mkb-10.com>. (accessed 27.01.2022) [In Russian].

10. Mustafina-Bredikhina D.M. *Pravovye osnovy oformleniya zhivorozhdeniya, zhiznesposobnost' i pravo na zhizn'. Chast' 1* [The legal basis for the registration of a live birth, viability and the right to life. Part 1]. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obsuzhdenie* [Neonatology: news, opinions, discussion]. 2020. T. 8. № 2. pp. 54–57. DOI: 10.33029/2308-2402-2020-8-2-54-57. (accessed 27.11.2021) [In Russian].

11. Mustafina-Bredikhina D.M. *Pravovye osnovy oformleniya zhivorozhdeniya, zhiznesposobnost' i pravo na zhizn'. Chast' 2*. [The legal basis for the registration of a live birth, viability and the right to life. Part 2]. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obsuzhdenie*. [Neonatology: news, opinions, discussion]. 2020. T. 8. № 3. pp. 50–53. <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2020-8-3-50-53>. (accessed 27.11.2021) [In Russian].

12. Nasyrov R.A., Mel'nikova V.F., Krasnogorskaya O.L., Popova E.D., Narkevich T.A., Sidorova N.A., Paneyakh M.B., Fedotova E.P. *Printsipy provedeniya patomorfologicheskikh issledovaniy v sluchayakh*

perinatal'noi smerti [Principles of pathomorphological research in cases of perinatal death]. *Pediatr* [Pediatrician]. 2018. T.9. №3. pp. 85–105. DOI: 10.17816/PED9385-105. [In Russian].

13. Remneva O.V., Chernova A.E., Nesterov Yu.N., Burkova T.V. *Intranatal'naya gibel' ploda v srochnykh rodakh: kliniko-patomorfologicheskie sopostavleniya* [Intranatal fetal death in urgent labor: clinical and pathomorphological comparisons]. *Byulleten' meditsinskoi nauki* [Bulletin of Medical Science]. 2017. T. 7. № 3. pp. 47–52. [In Russian].

14. Pal'tsev M.A., Kakturskii L.V., Zairat'yants O.V. *Patologicheskaya anatomiya: Natsional'noe rukovodstvo* [Pathological Anatomy: A National Guide]. M.: GEOTAR-Media. 2011. 1264 p. [In Russian].

15. Pigolkin Yu.I., Dubrovin I.A. *Sudebnaya meditsina: Uchebnik* [Forensic Medicine: Textbook]. M.: OOO «Izdatel'stvo «Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo». 2015. pp. 49–52. [In Russian].

16. Strukov A.I., Serov V.V. *Patologicheskaya anatomiya: Uchebnik* [Pathological Anatomy: Textbook]. M.: Litterra. 2010. 880 p. [In Russian].

17. Tagaev N.N. *Sudebnaya meditsina. Uchebnoe posobie* [Forensic medicine. Study guide]. Khar'kov: «Fakt», 2003. — 1253 p. [In Russian].

18. Fisher F.T., Shverer M., Lohner S., Maksien D., Myuk F., Bekhshtein L., Virt S., Grimm I. *Ispol'zovanie metoda posmertnoi komp'yuternoi tomografii dlya opredeleniya statusa ventilyatsii legkikh u novorozhdennykh* [Using the method of postmortem computed tomography to determine the status of lung ventilation in newborns]. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie* [Neonatology: news, opinions, training]. 2022. T. 10. № 3. pp. 73–81. [In Russian].

19. Korotaeva M.A. *K voprosu ustanovleniya nachala zhizni pri kvalifikatsii detoubiistva*. [On the issue of establishing the beginning of life in the qualification of infanticide]. *Gumanitarnye, sotsial'no-ekonomicheskie i obshchestvennye nauki*. [Humanities, socio-economic and social sciences]. 2018. №3. pp. 99–101. [In Russian].

20. Pigolkin Yu.I. *Sudebnaya meditsina. Natsional'noe rukovodstvo*. [Forensic medicine. National leadership]. Moskva: GEOTAR-Media. 2021. 672 p. [In Russian].

#### Контактная информация:

**Марат Айзада Маратовна** – PhD, доцент кафедры акушерства и гинекологии №1 НАО «Медицинский университет Астана», г. Нур-Султан, Республика Казахстан.

**Почтовый адрес:** Республика Казахстан, г. Нур-Султан, ул. Бейбітшілік 49а,

**E-mail:** marat.a@amu.kz

**Телефон:** +7 705 783 74 72

Received: 07 December 2022 / Accepted: 20 April 2023 / Published online: 28 April 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.2.30

UDC 618.2(574)

## EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF PREGNANT LOSSES. LITERATURE REVIEW.

**Ayaulym N. Blushinova<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-3939-3860>

**Gulnara M. Shalgumbayeva<sup>1</sup>** <http://orcid.org/0000-0003-3310-4490>

**Duman Berikuly<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-9738-7453>

**Zaituna G. Khamidullina<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-5324-8486>

**Gaukhar A. Korganbayeva<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-5257-1495>

**Inabat N. Ordabayeva<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-0209-0962>

**Nazerke K. Sailauova<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-3443-8847>

**Aiym B. Bekezhan<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-0140-4897>

<sup>1</sup> NCJSC “Semey medical university”, Semey, Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup> NCJSC «Astana medical university», Astana c., Republic of Kazakhstan.

### Abstract

**Relevance.** Miscarriage is a spontaneous termination of pregnancy that leads to death at any time from implantation to delivery. Miscarriage affects about a third of pregnancies and most often occurs before the onset of viability during the first and beginning of the second trimesters. This is often an unfavorable event for both women and their partners and can be associated with significant psychological trauma. Despite the frequency and potentially alarming nature of miscarriage, its pathophysiology remains poorly understood, and its history, including the temporal ordering of signs and symptoms, in the early stages of pregnancy has not yet been fully described. In this literature review, we will try to describe the causes and frequency of the spread of early and recurrent miscarriage.

**Objective.** To analyze the literature data on the causes and frequency of prevalence of early and recurrent miscarriage.

**Search strategy.** The study examined full-text publications in English, which are devoted to early and recurrent miscarriage of pregnancy. In the process of literature review, the following search engines were used: Pubmed, Web of science, Scopus, Google Scholar by keywords. The time period was designated 2012-2022. *The criteria for inclusion of publications in the review* were as follows: full-text publications in English, which are publicly available and contain statistically confirmed conclusions. *Exclusion criteria:* summary reports, newspaper articles and personal messages. 230 publications have been identified on this topic. Of these, 68 publications corresponded to the purpose of our study.

**Results and conclusions.** Human reproductive health still faces serious problems. More and more couples are struggling with conception. However, the biggest problem is still the high frequency of pregnancy loss after successful conception. Previous studies have documented about 10% of registered pregnancy losses, however, another 10-15% of early losses have never been observed in a hospital or clinic and, therefore, were not registered in the registers of diagnoses at discharge. Some of these losses occur so early in pregnancy that women do not perceive them as pregnancy loss.

**Key words:** miscarriage, early pregnancy loss, recurrent pregnancy loss.

### Резюме

## ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

**Аяулым Н. Блушинова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-3939-3860>

**Гулнара М. Шалгумбаева<sup>1</sup>**, <http://orcid.org/0000-0003-3310-4490>

**Думан Берікұлы<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-9738-7453>

**Зайтуна Г. Хамидуллини<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-5324-8486>

**Гаухар А. Корганбаева<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-5257-1495>

**Инабат Н. Ордабаева<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-0209-0962>

**Назерке Қ. Сайлауова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-3443-8847>

**Айым Б. Бекежан<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-0140-4897>

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

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

**Актуальность.** Невынашивание беременности - это самопроизвольное прерывание беременности, приводящее к смерти в любой момент от имплантации до родов. Невынашивание беременности затрагивает примерно треть беременностей и чаще всего происходит до наступления жизнеспособности в течение первого и начала второго

триместров. Это часто неблагоприятное событие как для женщин, так и для их партнеров и может быть связано со значительной психологической травмой. Несмотря на частоту и потенциально тревожный характер невынашивания беременности, ее патофизиология остается малоизученной, и ее история, включая временную упорядоченность признаков и симптомов, на ранних сроках беременности еще не полностью описана. В данном обзоре литературы мы попытаемся описать причины и частоту распространения раннего и повторного невынашивания беременности.

**Цель.** Провести анализ данных литературы по причинам и частоте распространенности раннего и повторного невынашивания беременности.

**Стратегия поиска.** В исследовании изучены полнотекстовые публикации на английском языке, которые посвящены раннему и повторному невынашиванию беременности. В процессе поиска литературы использованы следующие поисковые системы: Pubmed, Web of science, Scopus, Google Scholar по ключевым словам. Временной период был обозначен 2012-2022 годами. *Критерии включения публикаций в обзор были следующими:* полнотекстовые публикации на английском языке, находящиеся в открытом доступе и содержащие статистически подтвержденные выводы. *Критерии исключения:* краткие отчеты, газетные статьи и личные сообщения. По данной теме выявлено 230 публикаций. Из них цели нашего исследования соответствовало 68 публикаций.

**Результаты и выводы.** Репродуктивное здоровье человека по-прежнему сталкивается с серьезными проблемами. Всебольше пар борются с зачатием. Однако самой большой проблемой по-прежнему остается высокая частота потери беременности после успешного зачатия. Предыдущие исследования задокументировали порядка 10% зарегистрированных потерь беременности, однако, еще 10-15% ранних потерь никогда не наблюдались в больнице или клинике и, следовательно, не регистрировались в регистрах диагнозов при выписке. Некоторые из этих потерь происходят на столь ранних сроках беременности, что женщины не воспринимают их как потерю беременности.

**Ключевые слова:** невынашивание беременности, выкидыш, ранняя потеря беременности.

Түйіндеме

## ЖҮКТІЛІКТІҢ ҮЗІЛУІНІҢ ЭПИДЕМИОЛОГИЯЛЫҚ АСПЕКТІЛЕРІ. ӘДЕБИЕТТІК ШОЛУ.

**Аялым Н. Блушинова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-3939-3860>

**Гульнара М. Шалгумбаева<sup>1</sup>**, <http://orcid.org/0000-0003-3310-4490>

**Думан Берікұлы<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-9738-7453>

**Зайтуна Г. Хамидуллина<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-5324-8486>

**Гаухар А. Корганбаева<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-5257-1495>

**Инабат Н. Ордабаева<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-0209-0962>

**Назерке Қ. Сайлауова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-3443-8847>

**Айым Б. Бекежан<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-0140-4897>

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

<sup>2</sup> КеАҚ "Астана медицина университеті", Астана қ., Қазақстан Республикасы.

**Түйін.** Жүктіліктің үзілуі - бұл жүктіліктің өздігінен тоқтатылуы, имплантациядан босануға дейін кез-келген уақытта өлімге әкеледі. Жүктіліктің үзілуі жүктіліктің үштен біріне әсер етеді және көбінесе бірінші және екінші триместрдің басында өміршеңдік басталғанға дейін болады. Бұл көбінесе әйелдер үшін де, олардың серіктестері үшін де қолайсыз оқиға және айтарлықтай психологиялық жарақатпен байланысты болуы мүмкін. Жүктіліктің жиі және ықтимал алаңдаушылық сипатына қарамастан, оның патофизиологиясы нашар түсініледі және оның тарихы, оның ішінде белгілердің уақытша реттілігі әлі толық сипатталмаған. Әдебиеттерге осы шолуда біз жүктіліктің ерте және қайталама таралуының себептері мен жиілігін сипаттауға тырысамыз.

**Мақсаты.** Жүктіліктің үзілуінің ерте және қайта түрлерінің себептері мен жиілігі туралы әдебиеттерге талдау жүргізу.

**Іздеу стратегиясы.** Зерттеу ерте және қайталама жүктіліктің үзілуіне арналған ағылшын тіліндегі толық мәтінді басылымдарды зерттеді. Әдебиеттерді іздеу барысында келесі іздеу жүйелері қолданылды: Pubmed, Web of science, Scopus, Google Scholar. Уақыт кезеңі 2012-2022 жылдармен белгіленді. *Жарияланымдарды шолуға қосу критерийлері мыналар болды:* ашық қолжетімділіктегі және статистикалық расталған қорытындылары бар ағылшын тіліндегі толық мәтінді жарияланымдар. *Ерекшелік критерийлері:* қысқаша есептер, газет мақалалары және жеке хабарламалар. Осы тақырып бойынша 230 жарияланым анықталды. Олардың ішінде біздің зерттеуіміздің мақсатына 68 басылым сәйкес келді.

**Нәтижелер мен қорытындылар.** Адамның репродуктивті денсаулығы әлі де күрделі проблемаларға тап болуда. Алайда, сәтті жүкті болудан кейін жүктіліктің үзілуінің жоғары деңгейі әлі де үлкен проблема болып табылады. Алдыңғы зерттеулер жүктіліктің тіркелген шығындарының шамамен 10% - ын құжаттады, алайда ерте шығындардың тағы 10-15% - ы ауруханада немесе клиникада ешқашан байқалмады, сондықтан шығарылған кезде диагноз регистрлерінде тіркелмеген. Бұл шығындардың кейбіреулері жүктіліктің ерте кезеңдерінде пайда болады, сондықтан әйелдер оларды жүктіліктің үзілуі ретінде қабылдамайды.

**Түйінді сөздер:** жүктілік, түсік түсіру, жүктіліктің ерте үзілуі.

**Bibliographic citation:**

Blushinova A.N., Shalgumbayeva G.M., Berikuly D., Khamidullina Z.G., Korganbayeva G.A., Ordabayeva I.N., Sailauova N.K., Bekezhan A.B. Epidemiological aspects of pregnant losses. Literature review // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 2, pp. 236-243. doi 10.34689/SH.2023.25.2.030

*Блушинова А.Н., Шалгумбаева Г.М., Берікұлы Д., Хамидуллина З.Г., Корганбаева Г.А., Ордабаева И.Н., Сайлауова Н.Қ., Бекежан А.Б.* Эпидемиологические аспекты невынашивания беременности. Обзор литературы // *Наука и Здравоохранение*. 2023. 2(Т.25). С.236-243. doi 10.34689/SH.2023.25.2.030

*Блушинова А.Н., Шалгумбаева Г.М., Берікұлы Д., Хамидуллина З.Г., Корганбаева Г.А., Ордабаева И.Н., Сайлауова Н.Қ., Бекежан А.Б.* Жүктіліктің үзілуінің эпидемиологиялық аспектілері. Әдебиеттік шолу // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2023. 2 (Т.25). Б. 236-243. doi 10.34689/SH.2023.25.2.030

**Introduction**

Miscarriage is a spontaneous termination of pregnancy that leads to death at any time from implantation to delivery. According to a systematic review of Supra K. early miscarriage affects about one third of pregnancies and most often occurs before the onset of viability during the first and beginning of the second trimesters. This is often an unfavorable event for both women and their partners and can be associated with significant psychological trauma. Despite the frequency and potentially alarming nature of miscarriage, its pathophysiology remains poorly understood, and its history, including the temporal ordering of signs and symptoms, in the early stages of pregnancy has not yet been fully described. In this literature review, we will try to describe the causes and frequency of the spread of early and repeated miscarriage[56].

**Objective.** To analyze the literature data on the causes and frequency of prevalence of early and recurrent miscarriage.

**Search strategy.** The study examined full-text publications in English, which are devoted to early and recurrent miscarriage of pregnancy. In the process of literature review, the following search engines were used: Pubmed, Web of science, Scopus, Google Scholar by keywords. The time period was designated 2012-2022. The criteria for inclusion of publications in the review were as follows: full-text publications in English, which are publicly available and contain statistically confirmed conclusions. Exclusion criteria: summary reports, newspaper articles and personal messages. 230 publications have been identified on this topic. Of these, 68 publications corresponded to the purpose of our study.

**Early pregnancy loss**

*Early pregnancy loss* - this is an intrauterine pregnancy, diagnosed before 12 weeks, 6 days of pregnancy[68]. The probability of an EPL prognosis is impossible, since a miscarriage may occur before the patient finds out that she is pregnant. In a 1988 study, the incidence of EPL was estimated at 31%[25] and included clinically recognized and unrecognized pregnancies (detected before clinical diagnosis). More recent publications report cases of 12.8% to 13.5%; however, they are based only on clinically confirmed pregnancies [37, 55]. In the presence of highly sensitive over-the-counter pregnancy urine tests, which can detect pregnancy before an official clinical diagnosis, the frequency of EPL is probably higher than that published for clinically confirmed pregnancies. Because EPL is a common disease, doctors should be familiar with its terminology, risk factors for the mother, manifestations, diagnosis and treatment.

**Causes of early miscarriage**

The most common cause of miscarriage is a chromosomal abnormality, such as aneuploidy or triploidy, which is incompatible with life. Although this etiology is very common, it

is important to recognize other causes that lead to EPL. Cases of women with recurrent miscarriage, in whom the frequency of euploid miscarriages is higher, were considered. In fact, the normal karyotype of an embryo or fetus may to some extent predict subsequent miscarriage in this population, since it indicates a different, more likely ongoing etiology [47].

According to the literature data, the causes of miscarriage in early pregnancy can be generally divided into six categories:

1. genetic causes
2. infectious causes
3. immunological causes
4. implantation anomalies
5. anatomical abnormalities of the uterus
6. endocrine disorders

**Genetic causes**

A chromosomal defect is the cause of 50% to 60% of early spontaneous miscarriages. Chromosomal abnormalities are more common in earlier pregnancy, while cytogenetic abnormalities are detected in 70% of cases before 6 weeks of pregnancy [19]. Cytogenetic anomalies can be detected using a conventional karyotype, a chromosomal microchip, amplification of a probe dependent on multiplex ligation, and quantitative fluorescent polymerase chain reaction. In general, karyotypic testing is carried out with varying success, ranging from 49% to 93%, depending on the interval from death to cultivation and on the collection technique. The chromosome microchip is largely practical and useful. Samples for a chromosomal microchip are successfully collected in 99% of cases, and a microchip with a single nucleotide polymorphism detects 13% of anomalies that were absent with a standard karyotype [36]. However, the cost of this test remains prohibitively high in many conditions, and the Committee of the American College of Obstetricians and Gynecologists currently does not recommend the routine use of single-nucleotide polymorphism of microchips to evaluate the products of conception.

**Infectious causes**

According to some researchers, there are too many infectious agents involved in sporadic miscarriage to list them in full. In fact, any systemic infection in the mother can lead to miscarriage either as a result of hematogenic transmission to the fetal placental region, or as a result of sepsis in the mother and hemodynamic disorders [59]. Many microorganisms have the ability to transplacental infection, although some of them are less associated with miscarriage in the early stages than others [1].

Viral infections such as cytomegalovirus, herpes simplex virus type 1 and 2, human parvovirus B19, enterovirus, adenovirus and chickenpox virus have been implicated as causative agents of spontaneous abortions[1], although a more

recent study using real-time qPCR did not show that they are as significant a cause as originally assumed [65]. Viral infections may be associated with certain pathognomonic histological diagnostic signs, such as inclusions found in cytomegalovirus, adenovirus or herpes simplex. In addition, *Treponema pallidum* (syphilis), *Toxoplasma gondii* (toxoplasmosis), *Listeria monocytogenes* and *Plasmodium falciparum* (malaria) are all capable of causing transplacental infection. Bacterial infections usually cause acute deciduitis, which is associated with premature pregnancy loss. These pathological samples may contain fragments of tissue with abundant exudate, but the results are non-specific.

#### *Anomalies with a probable immunological basis*

Massive deposition of fibrin in the interstices (also called uterine fundus infarction in placental pathology) is a process that not only leads to loss in the first trimester of pregnancy, but also has a significant potential for relapse in subsequent pregnancies. This disease is manifested by large accumulations of fibrin that surround the chorionic villi along the basal and chorionic plates in response to damage [58]. Various disorders can lead to damage to the villous interface between mother and fetus, including maternal thrombophilia, which leads to increased deposition of fibrin or violation of the integrity of the villous trophoblast, which leads to the effect of tissue factor and activates the cascade of blood clotting locally on the surface of the villi. This damage to syncytiotrophoblasts can be caused by external factors, such as maternal antiphospholipid antibodies, or internal factors, such as deficiency of long-chain fatty acids in the fetus [48].

Chronic villitis, histological chronic inflammation of the villous parenchyma, is observed in placentas of the first trimester of pregnancy. In the largest number of cases, the infectious etiology was not established, which led to the fact that the inflammation was called willitis of unknown etiology. These cases are mainly considered as arising from aberrant maternal cell-mediated immune responses to fetal antigens. In some patients, disease progression and subsequent repeated pregnancy loss are observed [28].

Chronic intervillitis is a separate disease, the pathological sign of which is the presence of dense clusters of histiocytes in the space of maternal blood between the villi, with the presence or absence of perivillous fibrin deposition. It is present in less than 1% of miscarriages in the first trimester of pregnancy. Patients with chronic intervillitis, the etiology of which is unknown, have recurrent early miscarriages, as well as pregnancies with complications caused by severe growth restrictions or stillbirth [48].

#### *Anomalies during implantation*

Implantation of a blastocyst is a very complex process involving many cellular and tissue components; thus, the probability of miscarriage due to one abnormal factor at this stage of development is very high. For successful implantation, many factors must function optimally, including the correct maturation of the surface epithelium, the correct amount and composition of endometrial secretions, the correct number and types of immunocompetent maternal cells that interact with the trophoblast on the blastocyst, and the correct receptors for the invading trophoblast so that their invasive progress through the maternal tissue is not stopped or blunted [67]. Currently, there is no data on the exact distribution and frequency of all disorders that may jeopardize implantation. In approximately two-thirds of cases of unsuccessful pregnancy in the early

stages, anatomical signs of defective placentation are found, which is mainly characterized by a thinner and fragmented trophoblast shell and reduced extravillary invasion of the cytotrophoblast into the lumen at the ends of spiral arteries [56]. In most cases, this is due to the premature onset of maternal arterial circulation throughout the placenta. Since maternal arterial pO<sub>2</sub> is hyperoxic to the newly implanted embryo, this premature perfusion leads to widespread oxidative damage to trophoblasts and placental degeneration. In these cases, maternal arteries located near the implantation site, which do not show typical and necessary changes in trophoblastic conversion, can be pathologically identified [25].

#### *Anatomical abnormalities of the uterus*

In the general population, the incidence of uterine malformations is 9.8%, with the most common being arcuate and partial septum abnormalities. Up to 13-19% of women with recurrent spontaneous miscarriages have a malformation of the uterus [26]. Septate and partially septate uterus are associated with an increase in the frequency of miscarriages in the first trimester in a systematic review (OR 2.89; 95% CI 1.024–0.14) [35]. Some observational data suggest that metroplasty may improve obstetric outcomes in women with uterine septa, but this has not yet been confirmed by randomized trials. In addition, many women with these abnormalities have normal obstetric outcomes [26].

#### *Endocrine factors*

There is evidence that thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity are associated with infertility and pregnancy loss both in a situation where a woman has an euthyroid system with antibodies to the thyroid gland, and in a woman with a negative level of antibodies to the thyroid gland with an increased level of thyroid-stimulating hormone [61].

#### **Patient management**

The management of a patient with EPL depends on its form and diagnosis. If the patient has a hemodynamically stable condition, pregnancy less than 13 weeks 6 days and fever, it is necessary to consider the possibility of waiting management with training the patient to monitor for excessive bleeding or signs of infection. A complete abortion in a Rhesus-positive patient does not require medical or surgical treatment, but the patient should be properly informed about the expectations of a future pregnancy. If another pregnancy is desired, sexual rest is required, recommended within 2 weeks after the disappearance of symptoms, after which the patient can resume further attempts at conception [67]. It is necessary to consult on contraception if a subsequent pregnancy is undesirable. Patients with Rh-negative conflict should receive Rho (D) immunoglobulin. In patients with incomplete abortion who are in a state of afebrility and hemodynamically stable, one dose of mifepristone 200 mg orally (if available) can be used 24 hours before a single administration of misoprostol 800 mcg vaginally. If mifepristone is not available, only misoprostol can still be used. If the products of conception still persist after 1 week, and if the patient has a hemodynamically stable and afebrile temperature, consider a second dose of misoprostol. Bleeding can be stopped with methylergonovine at a dose of 0.2 mg orally every 6-8 hours, but the patient should be advised to immediately report a worsening of symptoms [25]. Surgical intervention is required if the patient has a pregnancy of more than 13 weeks, hemodynamically unstable, septic, severe bleeding and if the products of conception remain intact [4, 52]. Follow-up of a patient who has undergone EPL includes



sequential administration of beta-hCG. The diagnosis of EPL can be devastating for patients and their partners and is often associated with other physical and psychological diagnoses. Feelings of guilt, shame, and isolation are common and can lead to diagnoses of depression and anxiety. A history of EPL can also have long-term consequences for the mother's health. Recent studies have shown an increased incidence of type 2 diabetes, hypercholesterolemia and hypertension in women [25].

#### **Recurrent pregnancy loss**

Recurrent pregnancy loss a severe pregnancy disorder experienced by ~2.5% of women trying to get pregnant [17]. Habitual miscarriage is defined as the failure of two or more clinically confirmed pregnancies before 20-24 weeks and includes the loss of the embryo and fetus [17]. Diagnosis of miscarriages in the early stages is relatively simple, although progress in predicting and preventing repeated pregnancy loss is hampered by the lack of standardized definitions, uncertainty associated with pathogenesis, and high variability of the clinical picture. The prognosis for couples with repeated pregnancy loss is usually good, although the probability of a successful pregnancy depends on the age of the mother and the number of previous losses. Recurrent pregnancy loss can be caused by chromosomal abnormalities, anatomical defects of the uterus, autoimmune disorders and endometrial dysfunction [23]. The available treatments target the perceived risk factors for pregnancy loss, although the effectiveness of many medical interventions is controversial. Regardless of the underlying etiology, married couples need to be provided with accurate information about their chances of having a child and appropriate support to reduce the psychological burden associated with multiple miscarriages [23]. Future studies should examine the pathogenesis of repeated pregnancy loss and evaluate new diagnostic tests and treatment methods in adequate clinical trials.

#### **Causes and risk factors**

##### **Genetic factors**

##### *Embryonic aneuploidy*

Embryonic aneuploidy is a common cause of recurrent pregnancy losses [11, 39, 46, 64]. Based on traditional genetic analyses such as karyotyping, the frequency of chromosomal abnormalities appears to be lower in women with repeated pregnancy loss than in women with spontaneous pregnancy loss [54]. However, more sensitive analyses, including next-generation sequencing and chromosome arrays, have shown that the frequency of embryonic aneuploidy may be equivalent with repeated and spontaneous pregnancy loss. [20, 22, 49, 51, 57, 62]. It should be noted that care must be taken when interpreting the results of any analysis. Genetic mosaicism can exist in blastomeres and trophoctoderm cells in embryos, and compensatory mechanisms that either eliminate aneuploid cells or restrict these cells to placental cell lines can lead to a successful pregnancy [60]. Indeed, analysis of chorionic villi samples showed that 1% of ongoing pregnancies have limited placental trisomy at 11-14 weeks gestation [17].

##### *Parental chromosomal structural abnormalities*

Parental translocations, inversions, and copy number variations are more common in couples with repeated pregnancy loss (2-5%) than in the general population (0,7%) [19, 47]. The differences in reported prevalence between studies probably reflect the sensitivity of different diagnostic methods; for example, the rates are lower in studies that used Gimse banding than in studies that used next-generation

sequencing [60]. As mentioned earlier, a genome-wide association study revealed four different susceptibility loci associated with progesterone production, placentation, and gonadotropin regulation, which are associated with sporadic and recurrent pregnancy loss [33].

##### *Defective sperm.*

The question of whether abnormalities in sperm contribute to repeated pregnancy loss is being discussed. Some studies have found epigenetic modifications of sperm DNA[24] and increased DNA fragmentation in spermatozoa, which may contribute to repeated pregnancy loss[10, 66]. However, a large study involving women who underwent in vitro fertilization (IVF), who required intracytoplasmic sperm injection, did not find a clear link between the level of sperm DNA fragmentation and the risk of miscarriage[30]. In addition, aneuploidies are found in 1-5% of spermatozoa, but there is no noticeable age association[40].

##### **Uterine factors**

##### **Anatomical factors**

Structural abnormalities of the uterus are often diagnosed during fertility studies. Congenital anomalies of the uterus, including arched, septate, one-horned, two-horned and didelphic uterus, are more common in women who have suffered pregnancy loss (13.3%, 95% CI 8.9-20.0%) than in the general population (5.5%, 95% CI 3.5–8.5%). In addition, the prevalence of congenital malformations of the uterus, especially the uterine septum, is lower in women with secondary recurrent pregnancy loss (4.6%) than in women with primary recurrent pregnancy loss (9.0%) [27]. Congenital anomalies are more often associated with miscarriages in the late stages of the first and second trimesters, rather than with miscarriages in the early stages, although the exact mechanisms by which a congenital anomaly causes pregnancy failure remain controversial [17].

##### *Chronic endometritis*

Chronic endometritis is often asymptomatic or accompanied by mild nonspecific symptoms [50], which makes it difficult to assess its prevalence in the general population. The registered prevalence in women with repeated pregnancy loss ranges from 9% to 56% [8, 14, 41]; such a wide variation in estimates is probably due to the lack of agreed diagnostic criteria (the range of plasma cells required for a positive diagnosis). It has been suggested that chronic endometritis causes pregnancy loss by promoting the penetration of immune cells into the endometrium [53]. However, there are several studies demonstrating altered infiltration of immune cells other than plasma cells, and there is no experimental evidence confirming that altered infiltration of endometrial immune cells in chronic endometritis is the cause of recurrent pregnancy loss [17]. Limited data from observational studies indicate improved outcomes in women with recurrent pregnancy loss who have chronic endometritis after antibiotic treatment; however, the effectiveness of antibiotic treatment has not yet been evaluated in randomized controlled trials [23].

##### *Luteal phase defect*

Due to the critical role of sustained progesterone signaling for implantation and pregnancy, low progesterone production during the luteal phase of the menstrual cycle is widely regarded as an important cause of miscarriage. However, attempts to identify luteal phase defects in women with recurrent pregnancy loss were unsuccessful [63]. Nevertheless, a meta-analysis of two large clinical trials has shown that the

vaginal administration of micronized progesterone improves results in women with vaginal bleeding during pregnancy and a history of one or more miscarriages [17]. The effectiveness of progesterone treatment positively correlated with the number of subsequent losses [15].

#### **Autoimmune disorders**

##### **Antiphospholipid syndrome.**

Antiphospholipid syndrome (AFS) is an acquired thrombophilia associated with antiphospholipid antibodies. AFS is the most common curable cause of recurrent miscarriage [47] and is diagnosed in 15-20% of women with recurrent miscarriage [31, 32]. AFS is characterized by vascular thrombosis and/or obstetric complications, including early and late miscarriages (<20-24 weeks of pregnancy) and third trimester complications such as preeclampsia, premature birth and fetal growth restriction. Miscarriage is the most common complication of obstetric AFS, which by definition is present in women with a positive test result for antiphospholipid antibodies, and also has obstetric complications, including repeated fetal loss, stillbirth, fetal growth retardation or preeclampsia [38], occurring in 38.6% of women with AFS in one European study [2]. There is no difference in the prevalence of AFS among women with two or three or more losses [17].

*Antibodies to the thyroid gland.* Some studies have shown that antibodies to the thyroid gland (thyroglobulin, antithyroperoxidase and antibodies to thyroid-stimulating hormone receptors) are more common in women with repeated pregnancy loss than in the general population, even in the absence of thyroid dysfunction [15]; however, it is unclear whether antibodies to the thyroid gland cause repeated pregnancy loss [16]. Given this uncertainty, one systematic review and meta-analysis concluded that there is no evidence to support routine testing of women with repeated pregnancy loss for thyroid autoimmunity [18]. The mechanisms by which antithyroid antibodies can cause repeated pregnancy loss are unknown, although it was assumed that antithyroid antibodies can cause a slight deficiency of thyroid hormones, which may worsen decidualization [29]. However, the absence of an obvious link between intersubclinical hypothyroidism and repeated pregnancy loss seems to refute this assumption [17].

#### **Endocrine factors**

##### **Thyroid function.**

Overt hypothyroidism is a known risk factor for miscarriage and impaired neurocognitive development of the fetus. On the contrary, subclinical hypothyroidism does not increase the risk of repeated pregnancy loss.

*Polycystic ovary syndrome.* Polycystic ovary syndrome (PCOS), according to the Rotterdam criteria, requires the presence of two of the following three disorders: oligoovulation (irregular ovulation) or anovulation (lack of ovulation), hyperandrogenism and/or the presence of polycystic ovaries on ultrasound [34]. PCOS has been associated with a range of pregnancy complications, including fetal loss, gestational diabetes mellitus and preeclampsia; however, these disorders may be associated with concomitant PCOS diseases (obesity, metabolic syndrome, hyperinsulinemia or hyperandrogenism). and not directly to PCOS. Indeed, there is no clear evidence that PCOS is an independent risk factor for repeated pregnancy loss. The prevalence of PCOS in women with repeated pregnancy loss is similar to the prevalence among the general population, and PCOS status also does not affect the

prognosis of repeated pregnancy loss [17].

*Obesity.* Obesity (BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) is an independent risk factor for repeated pregnancy loss [5], [12]. Women with obesity and recurrent pregnancy loss are more likely to have euploid miscarriages than women without obesity [7]. Obesity is associated with many endocrine disorders, including PCOS, hypothyroidism and diabetes mellitus; however, as mentioned earlier, many of these concomitant diseases individually did not demonstrate a convincing connection with repeated pregnancy loss [17]. Emerging data indicate that obesity affects the endometrium (for example, impaired decidualization and invasion of trophoblasts in mice with diet-induced obesity) [50]. In addition, obese women have fewer average luteal eMSCs [44] and increased accumulation of glycosylation end products in the endometrium, which worsens decidualization and inhibits trophoblast invasion in vitro [3]. Obesity is strongly associated with over-infertility, at least in the context of recurrent pregnancy losses [6].

*Vitamin D deficiency.* There is insufficient clinical data confirming the link between vitamin D deficiency and recurrent pregnancy loss [21]. Vitamin D deficiency is common in women trying to get pregnant [13] and is usually treated because of its modest but significant effect on fertility and live birth rates [43]. The mechanism by which vitamin D deficiency can be associated with miscarriage is unclear, although it is assumed that vitamin D deficiency can increase the concentration of autoantibodies, including antiphospholipid and antithyroid antibodies [45].

*Hereditary thrombophilia.* Thrombophilia is an acquired or hereditary disease that affects blood clotting and increases the risk of developing venous or arterial thromboembolism. Thrombophilia is caused by single mutations, such as in F5 (coding factor V Leiden) or F2 (coding factor II), or multiple mutations that lead to a deficiency of protein C, protein S and antithrombin. Although early studies have shown an association between repeated pregnancy loss and hereditary thrombophilia, more thorough analyses have not confirmed these associations [9, 42].

**Conclusion.** The prognosis of future pregnancy depends on the presence of embryonic genetic anomaly, intrauterine infection, structural defect, gestational trophoblastic disease or the underlying disease of the mother associated with miscarriage. This is of great clinical importance. It is necessary to distinguish between miscarriage of pregnancy of known etiology and those that are idiopathic. For example, genetic counseling may be recommended if one or both parents have a hereditary risk of miscarriage.

**Author Contributions.** All the authors took peer part in writing the article.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

**Funding:** This research received no external funding.

#### **Literature:**

1. Alee K. et al. Distinct patterns of C4d immunoreactivity in placentas with villitis of unknown etiology, cytomegaloviral placentitis, and infarct // *Placenta*. 2013. № 5 (34). P. 432–435.
2. Alijotas-Reig J. et al. The European Registry on Obstetric Antiphospholipid Syndrome (EUROAPS): A survey of 1000 consecutive cases // *Autoimmunity reviews*. 2019. № 4 (18). P. 406–414.
3. Antoniotti G.S. et al. Obesity associated advanced glycation end products within the human uterine cavity adversely impact endometrial function and embryo implantation

- competence // Human reproduction (Oxford, England). 2018. № 4 (33). P. 654–665.
4. *Bardos J. et al.* A national survey on public perceptions of miscarriage // *Obstetrics and gynecology*. 2015. № 6 (125). P. 1313–1320.
  5. *Bender Atik et al.* ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss // *Human reproduction open*. 2018. № 2, P.56-87.
  6. *Bhandari H.M., Tan B.K., Quenby S.* Superfertility is more prevalent in obese women with recurrent early pregnancy miscarriage // *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2016. № 2 (123). P. 217–222.
  7. *Boots C.E., Bernardi L.A., Stephenson M.D.* Frequency of euploid miscarriage is increased in obese women with recurrent early pregnancy loss // *Fertility and sterility*. 2014. № 2 (102). P. 455–459.
  8. *Bouet P.E. et al.* Chronic endometritis in women with recurrent pregnancy loss and recurrent implantation failure: prevalence and role of office hysteroscopy and immunohistochemistry in diagnosis // *Fertility and sterility*. 2016. №1(105). P.106–110.
  9. *Bradley L.A. et al.* Can Factor V Leiden and prothrombin G20210A testing in women with recurrent pregnancy loss result in improved pregnancy outcomes?: Results from a targeted evidence-based review // *Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics*. 2012. №1(14). P.39–50.
  10. *Carlini T. et al.* Sperm DNA fragmentation in Italian couples with recurrent pregnancy loss // *Reproductive biomedicine online*. 2017. № 1 (34). P. 58–65.
  11. *Catenaccio E., Mu W., Lipton M. L.* Estrogen- and progesterone-mediated structural neuroplasticity in women: evidence from neuroimaging // *Brain structure & function*. 2016. № 8 (221). P. 3845–3867.
  12. *Cavalcante M.B. et al.* Obesity and recurrent miscarriage: A systematic review and meta-analysis // *The journal of obstetrics and gynaecology research*. 2019. №1 (45). P.30–38.
  13. *Chu J. et al.* Vitamin D and assisted reproductive treatment outcome: a prospective cohort study // *Reproductive health*. 2019. № 1 (16),P.34-40.
  14. *Cicinelli E. et al.* Chronic endometritis due to common bacteria is prevalent in women with recurrent miscarriage as confirmed by improved pregnancy outcome after antibiotic treatment // *Reproductive sciences (Thousand Oaks, Calif.)*. 2014. № 5 (21). P. 640–647.
  15. *D'ippolito S. et al.* The pathogenic role of autoantibodies in recurrent pregnancy loss // *American journal of reproductive immunology (New York, N.Y. : 1989)*. 2020. № 1 (83),P.78-81.
  16. *Dhillon-Smith R.K. et al.* Levothyroxine in Women with Thyroid Peroxidase Antibodies before Conception // *The New England journal of medicine*. 2019. № 14 (380). P. 1316–1325.
  17. *Dimitriadis E. et al.* Recurrent pregnancy loss // *Nature reviews. Disease primers*. 2020. № 1 (6),P.98-101.
  18. *Dong A.C. et al.* Subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity in recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis // *Fertility and sterility*. 2020. №3(113). P.587-600.e1.
  19. *Filges I. et al.* Exome sequencing for gene discovery in lethal fetal disorders—harnessing the value of extreme phenotypes // *Prenatal diagnosis*. 2015. №10(35). P.1005–1009.
  20. *Goldstein M. et al.* Does the number of previous miscarriages influence the incidence of chromosomal aberrations in spontaneous pregnancy loss? // *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine: the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*. 2017. № 24 (30). P. 2956–2960.
  21. *Gonçalves D.R. et al.* Recurrent pregnancy loss and vitamin D: A review of the literature // *American journal of reproductive immunology (New York, N.Y. : 1989)*. 2018. №5 (80), P.67-71.
  22. *Grande M. et al.* The effect of maternal age on chromosomal anomaly rate and spectrum in recurrent miscarriage // *Human reproduction (Oxford, England)*. 2012. № 10 (27). P. 3109–3117.
  23. *Hong Li Y., Marren A.* Recurrent pregnancy loss: A summary of international evidence-based guidelines and practice // *Australian journal of general practice*. 2018. № 7 (47). P. 432–436.
  24. *Ibrahim Y., Johnstone E.* The male contribution to recurrent pregnancy loss // *Translational andrology and urology*. 2018. № Suppl 3 (7). P. S317–S327.
  25. *Jackson T., Watkins E.* Early pregnancy loss // *JAAPA: official journal of the American Academy of Physician Assistants*. 2021. № 3 (34). P. 22–27.
  26. *Jaslow C.R.* Uterine factors // *Obstetrics and gynecology clinics of North America*. 2014. № 1 (41). P. 57–86.
  27. *Jaslow C.R., Kutteh W.H.* Effect of prior birth and miscarriage frequency on the prevalence of acquired and congenital uterine anomalies in women with recurrent miscarriage: a cross-sectional study // *Fertility and sterility*. 2013. № 7 (99),P.90-95.
  28. *Jenderny J.* Chromosome aberrations in a large series of spontaneous miscarriages in the German population and review of the literature // *Molecular cytogenetics*. 2014. №1(7), P.78-85.
  29. *Kakita-Kobayashi M. et al.* Thyroid Hormone Facilitates in vitro Decidualization of Human Endometrial Stromal Cells via Thyroid Hormone Receptors // *Endocrinology*. 2020. №6(161), P.85-92.
  30. *Kirkman-Brown J. et al.* Sperm selection for assisted reproduction by prior hyaluronan binding: the HABSelect RCT // *Efficacy and Mechanism Evaluation*. 2019. № 1 (6). P. 1–80.
  31. *Kutteh W.H.* Antiphospholipid antibody syndrome and reproduction // *Current opinion in obstetrics & gynecology*. 2014. № 4 (26). P. 260–265.
  32. *Kutteh W.H.* Novel strategies for the management of recurrent pregnancy loss // *Seminars in reproductive medicine*. 2015. № 3 (33). P. 161–168.
  33. *Laisk T. et al.* The genetic architecture of sporadic and multiple consecutive miscarriage // *Nature communications*. 2020. № 1 (11),P.23-28.
  34. *Legro R.S. et al.* Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2013. № 12 (98). P. 4565–4592.
  35. *Lessey B.A., Young S.L.* What exactly is endometrial receptivity? // *Fertility and sterility*. 2019. № 4 (111). P. 611–617.
  36. *Levy B. et al.* Genomic imbalance in products of conception: single-nucleotide polymorphism chromosomal microarray analysis // *Obstetrics and gynecology*. 2014. № 2 Pt 1 (124). P. 202–209.
  37. *Magnus M.C. et al.* Role of maternal age and pregnancy history in risk of miscarriage: prospective register based study // *BMJ (Clinical research ed.)*. 2019. P.364.
  38. *Marchetti T., Cohen M., Moerloose P.* De Obstetrical antiphospholipid syndrome: from the pathogenesis to the

clinical and therapeutic implications // *Clinical & developmental immunology*. 2013, P.88-91.

39. *McCloskey C. et al.* The inwardly rectifying K<sup>+</sup> channel KIR7.1 controls uterine excitability throughout pregnancy // *EMBO molecular medicine*. 2014. № 9 (6). P. 1161–1174.

40. *McCoy R.C. et al.* Evidence of Selection against Complex Mitotic-Origin Aneuploidy during Preimplantation Development // *PLoS genetics*. 2015. № 10 P.11.

41. *McQueen D.B. et al.* Pregnancy outcomes in women with chronic endometritis and recurrent pregnancy loss // *Fertility and sterility*. 2015. № 4 (104). P. 927–931.

42. *Mitriuc D. et al.* The obstetric complications in women with hereditary thrombophilia // *Medicine and pharmacy reports*. 2019. № 2 (92). P. 106–110.

43. *Mumford S.L. et al.* Association of preconception serum 25-hydroxyvitamin D concentrations with livebirth and pregnancy loss: a prospective cohort study // *The lancet. Diabetes & endocrinology*. 2018. № 9 (6). P. 725–732.

44. *Murakami K. et al.* Deficiency in clonogenic endometrial mesenchymal stem cells in obese women with reproductive failure—a pilot study // *PloS one*. 2013. № 12 P.8-11.

45. *Ota K. et al.* Vitamin D deficiency may be a risk factor for recurrent pregnancy losses by increasing cellular immunity and autoimmunity // *Human reproduction (Oxford, England)*. 2014. № 2 (29). P. 208–219.

46. *Ozawa N. et al.* Maternal age, history of miscarriage, and embryonic/fetal size are associated with cytogenetic results of spontaneous early miscarriages // *Journal of assisted reproduction and genetics*. 2019. № 4 (36). P. 749–757.

47. *Papas R.S., Kutteh W.H.* A new algorithm for the evaluation of recurrent pregnancy loss redefining unexplained miscarriage: review of current guidelines // *Current opinion in obstetrics & gynecology*. 2020. № 5 (32). P. 371–379.

48. *Pinar M.H. et al.* Early Pregnancy Losses: Review of Nomenclature, Histopathology, and Possible Etiologies // *Fetal and pediatric pathology*. 2018. № 3 (37). P. 191–209.

49. *Popescu F., Jaslow C.R., Kutteh W.H.* Recurrent pregnancy loss evaluation combined with 24-chromosome microarray of miscarriage tissue provides a probable or definite cause of pregnancy loss in over 90% of patients // *Human reproduction (Oxford, England)*. 2018. № 4 (33). P. 579–587.

50. *Puente E. et al.* Chronic Endometritis: Old Problem, Novel Insights and Future Challenges // *International journal of fertility & sterility*. 2020. № 4 (13). P. 250–256.

51. *Rajcan-Separovic E.* Next generation sequencing in recurrent pregnancy loss—approaches and outcomes // *European journal of medical genetics*. 2020. № 2, P.63-67.

52. *Rich D.* Psychological Impact of Pregnancy Loss: Best Practice for Obstetric Providers // *Clinical obstetrics and gynecology*. 2018. № 3 (61). P. 628–636.

53. *Rimmer M.P. et al.* Quantifying CD138<sup>+</sup> cells in the endometrium to assess chronic endometritis in women at risk of recurrent pregnancy loss: A prospective cohort study and rapid review // *The journal of obstetrics and gynaecology research*. 2021. № 2 (47). P. 689–697.

54. *Robberecht C. et al.* Cytogenetic and morphological

analysis of early products of conception following hystero-embryoscopy from couples with recurrent pregnancy loss // *Prenatal diagnosis*. 2012. № 10 (32). P. 933–942.

55. *Rossen L.M., Ahrens K.A., Branum A.M.* Trends in Risk of Pregnancy Loss Among US Women, 1990–2011 // *Paediatric and perinatal epidemiology*. 2018. №1(32). P. 19–29.

56. *Sapra K.J. et al.* Signs and Symptoms of Early Pregnancy Loss: A Systematic Review // *Reproductive Sciences*. 2017. № 4 (24). P. 502.

57. *Segawa T. et al.* Cytogenetic analysis of the retained products of conception after missed abortion following blastocyst transfer: a retrospective, large-scale, single-centre study // *Reproductive biomedicine online*. 2017. № 2 (34). P. 203–210.

58. *Sharma S.* Natural killer cells and regulatory T cells in early pregnancy loss // *The International journal of developmental biology*. 2014. № 2–4 (58). P. 219–229.

59. *Spinillo A. et al.* The role of the placenta in foeto-neonatal infections // *Early human development*. 2014. № SUPPL.1 (90 Suppl 1),P.89-94.

60. *Starosti M.R., Sosin O.A.* Single-cell analysis of human embryos reveals diverse patterns of aneuploidy and mosaicism // *Genome research*. 2020. №6 (30). P. 814–826.

61. *Twig G. et al.* Pathogenesis of infertility and recurrent pregnancy loss in thyroid autoimmunity // *Journal of autoimmunity*. 2012. № 2–3, P.38.

62. *Wang H. et al.* Cytogenetic and genetic investigation of miscarriage cases in Eastern China // *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*. 2020. № 20 (33). P. 3385–3390.

63. *Zargar M. et al.* Evaluating Chronic Endometritis in Women with Recurrent Implantation Failure and Recurrent Pregnancy Loss by Hysteroscopy and Immunohistochemistry // *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. 2020. № 1 (27). P. 116–121.

64. *Zhang T. et al.* Traditional and molecular chromosomal abnormality analysis of products of conception in spontaneous and recurrent miscarriage // *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2018. № 4 (125). P. 414–420.

65. *Zhou Y. et al.* Detection of cytomegalovirus, human parvovirus B19, and herpes simplex virus-1/2 in women with first-trimester spontaneous abortions // *Journal of medical virology*. 2015. № 10 (87). P. 1749–1753.

66. *Zidi-Jrah I. et al.* Relationship between sperm aneuploidy, sperm DNA integrity, chromatin packaging, traditional semen parameters, and recurrent pregnancy loss // *Fertility and sterility*. 2016. № 1 (105). P. 58–64.

67. *ACOG Practice Bulletin No. 200: Early Pregnancy Loss* // *Obstetrics and gynecology*. 2018. № 5 (132). P. E197–E207.

68. *Progestogens for preventing miscarriage: Ectopic pregnancy and miscarriage: diagnosis and initial management* // *Progestogens for preventing miscarriage: Ectopic pregnancy and miscarriage: diagnosis and initial management: Evidence review*. 2021, P. 38-45.

#### Contact information:

**Blushinova Ayaulym N.** - Ph.D. candidate at the NCJSC “Semey Medical University”, Semey, Republic of Kazakhstan

**Postal address:** Republic of Kazakhstan, Semey, Pervomayskaya street, 37

**E-mail:** ayaulym.blushinova@smu.edu.kz

**Phone:** +77781024787

Received: 25 January 2023 / Accepted: 22 April 2023 / Published online: 30 April 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.2.031

UDC 615.035.1

## REVIEW OF ANTIMICROBIAL PROPERTIES OF HONEY CHEMICAL CONSTITUENTS - PART II

**Laura T. Kassym**<sup>1\*</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4448-6455>

**Assiya A. Kussainova**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5738-0804>

**Saltanat M. Adilgozhina**<sup>2</sup>,

**Dana K. Kozhakhmetova**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8367-1461>

**Madiana S. Zhokebaeva**<sup>2</sup>,

**Zhanar A. Zhagiparova**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5619-3505>

**Gulmira A. Derbisalina**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3704-5061>

**Nadira B. Akhtanova**<sup>2</sup>,

<sup>1</sup> NJSC "Astana Medical University", Astana, Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup> NJSC "Semey Medical University", Semey, Republic of Kazakhstan;

<sup>3</sup> Al-Farabi Kazakh National University Higher School of Public Health, Almaty, Republic of Kazakhstan.

### Summary

**Introduction.** Honey and its elements have a notable role in treating wounds and different skin infections due to their antibacterial properties. However, an examination of the phytochemicals in honey and how they contribute to its antimicrobial effectiveness and mode of operation has been carried out.

**Objective.** The aim of this present review is to outline the existing information on the antibacterial characteristics of specific phytochemicals discovered in honey.

**Materials and methods.** To find sources for this research, several databases such as Pubmed, ResearchGate, Cyberleninka, and eLibrary were explored. The criteria for inclusion were human and animal research, primary studies (including descriptive and analytical studies, clinical trials), secondary studies (systematic reviews and meta-analyses), instructional manuals, clinical guidelines and protocols, and full-text publications in both Russian and English.

**Results and Conclusion.** Many studies have aimed to determine the effectiveness of various components found in honey against both Gram-positive and Gram-negative microorganisms. Honey has become a popular antibacterial agent due to the growing concern of antimicrobial resistance. For example, some *E. coli* bacteria have developed resistance to certain types of antimicrobial drugs, such as third-generation cephalosporins, fluoroquinolones, and aminoglycosides. Therefore, investigating the antibacterial properties of the chemical components found in honey may be useful in addressing the issue of antimicrobial resistance.

**Keywords:** honey, phenolic acids, antibacterial, antimicrobial, *E. Coli*, therapy.

### Резюме

## АНТИМИКРОБНЫЕ СВОЙСТВА ХИМИЧЕСКИХ КОМПОНЕНТОВ МЕДА - ЧАСТЬ II. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

**Лаура Т. Касым**<sup>1\*</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4448-6455>,

**Асия А. Кусаинова**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5738-0804>

**Салтанат М. Адильгожина**<sup>2</sup>,

**Дана К. Кожакметова**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8367-1461>

**Мадяна С. Жокебаева**<sup>2</sup>,

**Жанар А. Жагипарова**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5619-3505>

**Гульмира А. Дербисалина**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3704-5061>

**Надира Б. Ахтанова**<sup>1</sup>,

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

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

<sup>3</sup> Казахский национальный университет им. Аль-Фараби, г. Алматы, Республика Казахстан.

**Введение.** Мед и его элементы играют заметную роль в лечении ран и различных кожных инфекций благодаря своим антибактериальным свойствам. Тем не менее, необходимо дальнейшее исследование фитохимических веществ в меде и его противомикробных свойств и механизмов действия.

**Целью** настоящего обзора является обобщение имеющейся информации об антибактериальных свойствах конкретных фитохимических веществ, обнаруженных в меде.

**Материалы и методы.** Для поиска релевантных источников были изучены несколько баз данных, таких как Pubmed, ResearchGate, Cyberleninka и eLibrary. Критериями включения были исследования на людях и животных, первичные исследования (включая описательные и аналитические исследования, клинические испытания), вторичные исследования (систематические обзоры и метаанализы), учебные пособия, клинические руководства и протоколы, а также полнотекстовые публикации на английском и русском языках.

**Результаты и заключение.** Многие исследования были направлены на определение эффективности различных компонентов, содержащихся в меде, против грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Мед становится популярным антибактериальным средством из-за растущей обеспокоенности по поводу устойчивости к противомикробным препаратам. Например, некоторые штаммы *E. coli* выработали устойчивость к определенным типам противомикробных препаратов, таким как цефалоспорины третьего поколения, фторхинолоны и аминогликозиды. Поэтому изучение антибактериальных свойств химических компонентов, содержащихся в меде, может быть полезным для решения проблемы устойчивости к противомикробным препаратам.

**Ключевые слова:** мед, фенольные кислоты, антибактериальное, антимикробное, кишечная палочка, терапия.

Түйіндеме

## БАЛДЫҢ ХИМИЯЛЫҚ ҚҰРАМАНДАРЫНЫҢ МИКРОБҚА ҚАРСЫ ҚАСИЕТТЕРІНЕ ӘДЕБИЕТ ШОЛУ - II БӨЛІМ

**Лаура Т. Касым<sup>1\*</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-4448-6455>,

**Асия А. Кусаинова<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-5738-0804>

**Салтанат М. Адильгожина<sup>2</sup>,**

**Дана К. Кожаметова<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-8367-1461>

**Мадияна С. Жокебаева<sup>2</sup>,**

**Жанар А. Жагипарова<sup>3</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-5619-3505>

**Гульмира А. Дербисалина<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-3704-5061>

**Надира Б. Ахтанова<sup>1</sup>,**

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

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

<sup>3</sup> «Әл-Фараби атындағы Қазақ Ұлттық университет» КЕАҚ, Алматы қ., Қазақстан Республикасы.

**Кіріспе.** Бал және оның элементтері бактерияға қарсы қасиеттеріне байланысты жараларды және әртүрлі тері инфекцияларын емдеуде маңызды рөл атқарады. Дегенмен, балдағы фитохимиялық заттар мен оның микробқа қарсы қасиеттері мен әсер ету механизмдері туралы қосымша зерттеулер қажет.

Бұл шолудың **мақсаты** - осы шолу балдағы белгілі фитохимиялық заттардың бактерияға қарсы қасиеттері туралы қолда бар ақпараттың қысқаша мазмұны болып табылады.

**Материалдар мен тәсілдер.** Тиісті дереккөздерді табу үшін Pubmed, ResearchGate, Cyberleninka және eLibrary сияқты бірнеше дерекқорлар іздестірілді. Зерттеуге енгізу критерийлері: адам мен жануарларды зерттеу, бастапқы зерттеулер (оның ішінде сипаттамалық және аналитикалық зерттеулер, клиникалық сынақтар), қосымша зерттеулер (жүйелі шолулар және мета-талдаулар), оқуға арналған нұсқаулықтар, клиникалық нұсқаулар мен хаттамалар, ағылшын және орыс тілдеріндегі толық мәтінді жарияланымдар болды.

**Нәтижелер мен қорытынды.** Көптеген зерттеулер балдың құрамындағы әртүрлі компоненттердің грам-оң және грам-теріс микроорганизмдерге қарсы тиімділігін анықтауға бағытталған. Микробқа қарсы тұрақтылық туралы алаңдаушылықтың артуына байланысты бал танымал бактерияға қарсы агентке айналууда. Мысалы, кейбір *E. coli* штамдарына қарсы препараттардың кейбір түрлеріне, мысалы, үшінші ұрпақ цефалоспориндеріне, фторхинолондарға және аминогликозидтерге төзімділігін дамытты. Сондықтан балдың құрамындағы химиялық компоненттердің бактерияға қарсы қасиеттерін зерттеу микробқа қарсы тұрақтылық мәселесін шешуде пайдалы болуы мүмкін.

**Түйін сөздер:** бал, фенол қышқылдары, бактерияға қарсы, микробқа қарсы, *E. coli*, терапия.

**Bibliographic citation:**

Kassym L.T., Kussainova A.A., Adilgozhina S.M., Kozhakhmetova D.K., Zhokebaeva M.S., Zhagiparova Zh.A., Derbisalina G.A., Akhtanova N.B. Review of antimicrobial properties of honey chemical constituents - Part II // *Nauka i Zdravoohranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 2, pp. 244-251. doi 10.34689/SH.2023.25.2.031

Касым Л.Т., Кусаинова А.А., Адильгожина С.М., Кожакметова Д.К., Жокебаева М.С., Жагипарова Ж.А., Дербисалина Г.А., Ахтанова Н.Б. Антимикробные свойства химических компонентов меда - Часть II. Обзор литературы // *Наука и Здравоохранение*. 2023. 2(Т.25). С. 244-251. doi 10.34689/SH.2023.25.2.031

Касым Л.Т., Кусаинова А.А., Адильгожина С.М., Кожакметова Д.К., Жокебаева М.С., Жагипарова Ж.А., Дербисалина Г.А., Ахтанова Н.Б. Балдың химиялық құрамандарының микробқа қарсы қасиеттеріне әдебиет шолу - II Бөлім // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2023. 2 (Т.25). Б. 244-251. doi 10.34689/SH.2023.25.2.031

**Introduction**

In the light of growing concern of antimicrobial resistance, the search for alternative antibacterial agents is a global biomedical issue. Infections caused by antibiotic-resistant strains are linked directly to the impaired quality of life, generalized bacterial infections and sepsis, the growing rates of recurrent infections, high frequency of failures in treatment strategies, increased risk of complications, worsening of disease course, and death [16]. According to 2019 Antibiotic Resistance Threats Report, more than 2.8 million people get the antibiotic-resistant infections annually in USA, and at least 35,000 patients die as a result [3]. In comparison, more than 2 million infections occurred in the United States in 2013, and the number of AMR-related deaths was 23,000 [1]. Recently, two new AMR indicators were included to The Sustainable Development Goals (SDGs) monitoring groupwork: the frequencies of bloodstream infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA); and *E. coli* resistant to third generation cephalosporins (3GC). In 2019, the median rate observed for MRSA was 12.11% (IQR 6.4–26.4) (data provided by 25 countries) and that for *E. coli* resistant to third generation cephalosporins was 36.0% (IQR 15.2–63.0) (according to data from 49 countries) [2].

Gram-negative skin infections attract great concern due to the development multidrug resistance whereas there is a strong deficiency of antibacterial agents to treat them [49]. In condition of severely limited options of therapy Gram-negative bacteraemia is strongly associated with mortality in burn patients [35]. *E. coli* is recognized as the most common Gram-negative bacterial pathogen, being burden of both clinical medicine and public health. The current literature demonstrates the wide range of antibacterial substances to which *E. coli* became resistant: penicillins, first, second and third generation cephalosporins, aztreonam, cefamandole, cefoperazone, carbapenems, colistin, and polymyxin B [44]. According Allocati N. et al. (2013) the antibiotic resistance of *E. coli* ranges heavily regarding the country and the group of antibiotics. For instance, the resistance of *E. coli* to the third-generation cephalosporines varied from 3.0 R% in Bosnia and Herzegovina to 42.0 R% in Turkey. The prevalence of multidrug resistant *E. coli* was from 0.8 R% in Iceland to 23.0 R% in Turkey [6].

The group of alternative topical treatments for wound infections includes allopurinol, dimethyl sulphoxide, silver sulfadiazine, silver zinc allantoinate cream, povidone-iodine hydrocolloid, and silver-impregnated charcoal dressings [42]. In parallel about 20 commercially available medical grade honey and honey ointments for topical application are

available now [47]. The investigation of the potential benefits of honey constituents against antibiotic resistant strains of pathogens is the current agenda of multiple studies.

**Materials and Methods**

The approach used for conducting the search involved searching extensively through two databases, Pubmed and ResearchGate, for literature written in English. To collect publications in Russian and Kazakh, two scientific electronic libraries, eLibrary and cyberleninka, were also utilized.

The aim of the literature review was taken into account while using MeSH, which is a controlled vocabulary thesaurus managed by NLM, to retrieve specific terms. Based on this, a search strategy was developed using logical operators such as AND, OR, and NOT. The key words "honey", "phenolic acids", "antibacterial / antimicrobial", "*E. Coli*", "therapy".

To find relevant information for our search, we looked for complete texts in both English and Russian languages, conducted animal and human trials, and collected primary data such as analytical and descriptive studies, randomized and non-randomized clinical trials, as well as secondary data such as meta-analyses and systematic reviews. We also considered instructional methodological manuals, clinical guidelines, protocols, and recommendations. Along with digital materials, we also included information from printed versions of textbooks and monographs. Initially, two co-authors (L.K. and A.K.) independently searched and selected articles based on the inclusion criteria. We then screened titles and abstracts and excluded articles that did not meet the criteria, ultimately selecting 48 English publications for analysis in this literature review.

**Results and Discussion****Evidence of antimicrobial activities of honey**

The antibacterial activity of honey was documented in numerous research papers. The constituents of honey have different activities against multiple microorganisms including pathogens resistant to conventional antibiotics. Exposure with Manuka honey demonstrated its efficacy against *S. aureus*, *Salmonella typhimurium*, *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Bacillus subtilis* [29,30,15]. Some *in vivo* studies showed that honey also may inhibit the growth and reproduction of MRSA and vancomycin-resistant enterococci (VRE) [31,18]. Furthermore, honey constituents are capable to suppress the bacterial activity in biofilms. Biofilms are the structures formed from microbes and their products composing together the extracellular polymeric substance matrix (Pubmed, Mesh). Lu J. et al. (2014) found that manuka honey may inhibit the biofilm development even at low concentrations. The biomass of matrix might be

killed by manuka honey constituents due to its bacteriocidal properties. Authors suggested that this type of antimicrobial activity of manuka honey could be used for the treatment of chronic wounds and ulcers [30]. Besides *in vivo* studies some experiments in animals were also conducted. For instance, different concentrations of Manuka honey or its combination with methylglyoxal (MGO) were investigated regarding to their biofilm suppression activity in sheep frontal sinuses. It was revealed that the abovementioned substrates are efficacious for treatment of biofilm associated sinusitis in animal models [45]. Clinical studies on honey efficiency for skin infections and wounds are limited by some case reports only. Further high-quality research in clinical settings might be arranged for getting some robust clinical data and enhanced evidence on honey's efficiency and safety issues in humans [12]. However, the systematic review based on the analysis of 26 studies showed that the use of honey dressings might be beneficial for the quicker re-epithelization of burns. Also honey dressings appeared to be an effective option for the prevention of local infections in postoperative wounds [23].

#### The synergistic effect of honey phytochemicals

Since ancient times, honey has been considered as a natural substance with a wide range of therapeutic effects. The flavonoids and polyphenolic compounds contained in the honey can play an important role for human health due to their high antioxidant and anti-inflammatory effects [9]. Moreover, a number of authors noted about the antidiabetic activity of honey, which is associated with decline of the concentration of glucose, fructosamine and glycosylated hemoglobin in the blood serum [7]. Honey also has a protective effect for the cardiovascular system, where it mainly prevents oxidation of low-density lipoproteins [8]. However, the most important effect of honey is presented with its high antibacterial activity. The synergistic work of honey components allows it to combat actively with various types of microorganisms, including multidrug-resistant bacteria [20]. The effectiveness of honey against microorganisms depends on the type of its botanical origin, the health of the bee, its origin and processing methods [14]. Nowadays, the most studied and used one in medical practice is New Zealand manuka honey. It is obtained from nectar collected bees (*Apis mellifera*) feeding on the manuka tree (*Leptospermum scoparium*) growing in Australia and New Zealand. Manuka honey is used in the pharmaceutical industry to treat different diseases, superficial and chronic wounds, and burns [22]. Antibacterial effect of honey is still unclear. Some authors believe that several components which identified in honey contribute its antimicrobial activity, such as high sugar content, low water activity, low pH, and the formation of hydrogen peroxide during dilution. Among numerous phytochemicals methylglyoxal (MGO) has been identified as the dominant antimicrobial component of manuka honey [28]. Based on this fact, some researchers studied the combining effects of honey with antibiotics on antimicrobial activity *in vitro* [38]. Karayil S. et al. (1998) were the first who reported about the synergistic effect of honey and antibiotics. In their report researchers studied several bacterial strains of *Pseudomonas* and *Klebsiella* species isolated from various samples to test the antibacterial effect of Indian honey *in vitro* on the principle of Minimum

Inhibitory Concentration (MIC) and its synergy with 3 antibiotics – gentamicin, amikacin, ceftazidime. The ratio of honey and antibiotics in the study was 1:1. A synergistic effect was observed in case of *Pseudomonas aeruginosa*, but not against *Klebsiella* species [24]. In another study, the authors evaluated the antimicrobial effect of honey on organisms isolated from infected burns in comparison with some antibiotics. In addition, they evaluated the effects that occur when bee honey is added to antibiotic discs. According to the results of the study, the antimicrobial effect of honey was significantly higher than ciprofloxacin, sulbactam/ampicillin, ceftriaxone, and vancomycin. Honey also had a greater inhibitory effect on isolated gram-negative bacteria (*P. aeruginosa*, *Enterobacter spp.*, *Klebsiella*) and on methicillin-resistant *S. aureus* compared to the used antibiotics [4]. Other authors have tried to determine the effect of manuka honey on oxacillin resistance in methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA). As a result, the researchers found that manuka honey and oxacillin interacted synergistically, inhibiting MRSA [21]. A little later, these researchers continued to search for additional synergistic combinations of antibiotics and manuka honey which might be helpful in treatment of wounds. They tested 15 antibiotics with and without subinhibitory concentrations of manuka honey against both of MRSA and *P. aeruginosa*. The most significant results were in the combination of tetracycline and manuka honey, which demonstrated increased activity against MRSA and *P. aeruginosa*. Rifampicin and manuka honey showed an enhanced effect against MRSA when they were tested using disk diffusion assay and E-strip, but no synergism was observed using broth dilution assay. Similarly, the combination of imipenem and manuka honey was synergistic with respect to MRSA, but not with *P. aeruginosa*, which suggests a species-specific effect [22]. In a recent study, Hayes G. et al. (2018) demonstrated that manuka honey and its component MGO, separately increase the sensitivity of *S. aureus* to linezolid in agar diffusion and in microdilution assays. Linezolid is effective antibiotic against many Gram-positive bacteria, especially *S. aureus*, and acts by inhibiting bacterial protein synthesis. The authors showed that MGO increased intracellular accumulation of linezolid in bacterial cells. These data proved that manuka honey and its active ingredient MGO could be used as an antibiotic supplement [19].

Bacterial biofilms are the essential cause of chronic wound infections. Biofilms very poor respond to antibacterial therapy due to the fact that bacterial cells are protected in the biofilm, and it becomes more difficult to control and eradicate them [28]. In this regard, a number of researchers have developed new approaches to combat with biofilms in chronic wounds based on the interaction of honey and antibiotics. For example, Campeau M.E.M. and Patel R. (2014) found that manuka honey had a synergistic interaction with vancomycin against *S. aureus* biofilms and an additive interaction with gentamicin against *P. aeruginosa* biofilms [11]. Merckoll P. et al. (2009) showed that Norwegian honey eliminated biofilms due to its biocidal potential and was effective in treating wounds [39]. Another study reported about the synergism of Portuguese honey with phage therapy. The results of this study showed that the addition of a phage to a low concentration of honey,



even in four times dilution, had the antibacterial activity against *E. coli*. Thus, the authors proved that Portuguese honey had excellent antibiofilm activity and could be utilized as the alternative therapeutic agent for wound infection associated with biofilm [43]. In several studies it was reported that bacterial biofilms of *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus mutans*, *Proteus mirabilis*, *P. aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*, and *S. aureus* were removed by manuka honey [48,32,33].

There are very few studies in the literature which examined the synergistic effects of honey and antibiotics in clinical settings. *Mat Lazam N. et al.* (2013) investigated the effect of Tualang honey on improvement of the wound healing process in patients after tonsillectomy. In their prospective study, patients aged from 9 to 11 years were divided into two groups. The main group received treatment in the form of honey and sultamicillin, while the second group received treatment with antibiotic only. As a result, in the main group wound healing was significantly faster than in the control group. Thus, the authors concluded that Tualang honey had a positive effect on accelerating the healing process of wounds in patients after tonsillectomy [36]. There are also several clinical cases in which the use of honey dressings relieved the condition of patients with trophic ulcers of the lower extremities and feet [34,41]. Obviously, additional studies to determine the clinical efficacy of honey and antibacterial drugs *in vivo* are needed. In general, the use of honey in medical institutions has provided economic benefits by reducing direct costs compared to traditional methods of treatment and has decrease the use of antibacterial drugs, which often lead to antibiotic resistance [40].

#### **Investigation of honey and its constituents against *E. coli***

There are several studies dedicated to the testing the hypothesis of antibacterial properties of honey compounds against *E. coli*. *Mavric E. et al.* (2008) reported the results of qualitative and quantitative analysis of Manuka honey constituents in terms of its antimicrobial potency against *E. coli* and *S. aureus*. Authors found that the most noticeable antibacterial activity was identified for methylglyoxal (MGO), which was expressed by a MIC (minimum inhibitory concentration) value of 1.1 mM for both bacteria. This finding allowed to conclude that MGO was determined as the most important bioactive substance in New Zealand Manuka honey [37]. Later, *Rabie E. et al.* (2016) demonstrated the ultrastructural mechanisms of action of MGO against *E. coli*. At concentration of 0.5 mM MGO, microbial structure was unimpaired. At concentration of 1 mM MGO *E. coli* had started to loss fimbriae and flagella. The abovementioned structured appeared stunted and fragile. At concentration of 2 mM MGO fimbriae and flagella were totally lost whereas *E. coli* became of rounded shape, and the bacterial membrane lost its integrity. The loss of fimbriae and flagella due to MGO exposure leads to the reduced adherence and motility of bacteria [46].

In 2007, *George N.M. and Cutting K.F.* conducted the *in-vitro* study of antibacterial properties of the standardized honey (Medihoney) against wide range of the multiresistant Gram-positive and Gram-negative microorganisms including ESBL (extended spectrum  $\beta$ -lactamases) producing strains of *E. coli*. They found that 8/10 ESBL

producing strains of *Escherichia coli* (80%) were inhibited at 6% v/v. The remaining 2 strains (20%) were inhibited at 8% v/v. For comparison, concentrations of 14% v/v were required to inhibit 17/20 (85%) of test isolates of *P. aeruginosa*. The remaining 3 strains were inhibited at a lower concentration of 12% [17].

*Lee J.H. et al.* (2011) reported that low concentrations of acacia and polyfloral honeys, such as in honeyed water, may act as an efficient alternative for prevention and treatment of wounds infected with pathogenic *E. coli* O157:H7. The mechanism of action of 0.5% concentration of Korean honeys was explained with the reduced biofilm formation and the inhibited expression of quorum sensing genes and virulence genes in *E. coli* O157:H7. Authors presented glucose and fructose containing in the investigated honeys as the main antibacterial components [26]. *Kumar N.D. et al.* (2014) compared the antimicrobial potency of Manuka honey against *E. coli* (ATCC 25922) in comparison with the conventional endodontic disinfectants. It was demonstrated that 5.25% NaOCl, 2% CHX, 0.2% CHX, Net Manuka honey are bactericidal while Ca (OH)<sub>2</sub>, Honey 1:2 dilution, Honey 1:4 dilution are bacteriostatic based on the death rate constant values. Authors concluded that Manuka honey containing medications might be used as a potential root disinfectant [25].

The broth microdilution assay as a method for the investigation of the antibacterial properties of honey against *E. coli* was utilized in several studies. *Brudzynski K.* (2007) analyzed the antimicrobial characteristics of 42 samples of Canadian honeys against *E. coli* (ATCC 14948). Researcher measured the MIC<sub>50</sub> and MIC<sub>90</sub> in correlation with endogenous H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> concentrations. It was found that both MIC<sub>50</sub> and MIC<sub>90</sub> significantly inhibited the growth of *E. coli*, and the activity was positively correlated with the H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> content [10]. *Lu J. et al.* (2013) used the broth microdilution assay for the determination of the antibacterial activity of the range of concentrations of clover honey and a suite of manuka and kanuka honeys against four bacteria including *E. coli*. Authors also investigated the contribution of hydrogen peroxide to the antimicrobial potency of honey. They found that the content of hydrogen peroxide was associated with the antibacterial activity of the manuka and kanuka honeys; and it was never essential for complete growth inhibition *E. coli* [29].

The disc and well diffusion assays are also popular methods for the investigation of antimicrobial properties against *E. coli*. *Akujobi C.O. et al.* (2010) reported that the high concentration of Nigerian honey was a strong predictor of its activity against *E. coli*. Also, they found that well diffusion assay was more accurate test than disc diffusion assay for the measurement of the antibacterial capacity of honey [5]. *Chau T.C. et al.* (2017) used disc diffusion assay and 96-well microliter plate assay for the comparison of the antibacterial properties of the Manuka honey extract and unfractionated honey against *E. coli*. They reported the higher antimicrobial capacity for unfractionated honey whereas the honey extract demonstrated antioxidant properties [13].

#### **Conclusion**

The antibacterial activity of several honey constituents against the Gram-positive and Gram-negative microorganisms is the meaningful aim of multiple studies. The emergence of honey as an antibacterial agent is in

large part due the expanding problem of the antimicrobial resistance. *E. coli* isolates were recognized resistant to some antimicrobial groups including third generation cephalosporines, fluoroquinolones, and aminoglycosides. Thus, the determination of antibacterial properties of honey chemical constituents may help to address the issue of the antimicrobial resistance.

**Author Contributions.** All the authors took peer part in writing the article.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

**Funding:** This research received no external funding.

#### References:

1. Antibiotic Resistance Threat in the United States, 2013 <https://www.the-hospitalist.org/hospitalist/article/122761/antimicrobial-resistant-infections/antibiotic-resistance-threats-united> (accessed: 02.01.2023)
2. Antimicrobial resistance, WHO 2021 <https://www.who.int/publications/i/item/9789240027336> (accessed: 02.01.2023)
3. Antibiotic Resistance Threat in the United States, 2019 <https://www.cdc.gov/drugresistance/biggest-threats.html> (accessed: 02.01.2023)
4. Abd-El Aal A.M., El-Hadidy M.R., El-Mashad N.B., El-Sebaie A.H. Antimicrobial effect of bee honey in comparison to antibiotics on organisms isolated from infected burns // *Ann Burns Fire Disasters*, 2007. 20(2):83-8. PMID: 21991075; PMCID: PMC3188067.
5. Akujobi C.O., Njoku H.O. Bioassay for Determination of Microbial Sensitivity to Nigerian Honey // *Global Journal of Pharmacology*. 2010. 4(1), 36-40.
6. Allocati N., Masulli M., Alexeyev M.F. Di Ilio C. Escherichia coli in Europe: an overview // *International journal of environmental research and public health*. 2010. 10(12), 6235–6254. <https://doi.org/10.3390/ijerph10126235> (accessed: 02.01.2023)
7. Alvarez-Suarez J.M., Giampieri F., Cordero M., Gasparrini M., Forbes-Hernández T.Y., Mazzoni L. et al. Activation of AMPK/Nrf2 Signalling by Manuka Honey Protects Human Dermal Fibroblasts against Oxidative Damage by Improving Antioxidant Response and Mitochondrial Function Promoting Wound Healing // *J. Funct. Foods*. 2013. 25, 38–49. doi:10.1016/j.jff.2016.05.008
8. Alvarez-Suarez J.M., Giampieri F., Cordero M., Gasparrini M., Forbes-Hernández T.Y., Mazzoni L., Battino M. Activation of AMPK/Nrf2 signalling by Manuka honey protects human dermal fibroblasts against oxidative damage by improving antioxidant response and mitochondrial function promoting wound healing // *Journal of Functional Foods*. 2016. 25, 38–49. doi:10.1016/j.jff.2016.05.008
9. Al-Waili N.S., Al-Waili F.S., Akmal M., Ali A., Salom K.Y., Al Ghamdi A.A. Effects of natural honey on polymicrobial culture of various human pathogens // *Archives of medical science: AMS*. 2014. 10(2), 246–250. <https://doi.org/10.5114/aoms.2012.28603>
10. Brudzynski K. Effect of hydrogen peroxide on antibacterial activities of Canadian honeys // *Canadian journal of microbiology*. 2006. 52(12), 1228–1237. <https://doi.org/10.1139/w06-086>
11. Campeau M.E.M., Patel R. Antibiofilm Activity of Manuka Honey in Combination with Antibiotics // *International Journal of Bacteriology*. 2014. 1–7. doi:10.1155/2014/795281
12. Carter D.A., Blair S.E., Cokcetin N.N., Bouzo D., Brooks P., Schothauer R., Harry E.J. Therapeutic Manuka Honey: No Longer So Alternative // *Frontiers in microbiology*. 2016. 7, 569. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00569> (accessed: 08.01.2023)
13. Chau T.C., Owusu-Apenten R., Nigam P. Total Phenols, Antioxidant Capacity and Antibacterial Activity of Manuka Honey Extract // *Journal of Advances in Biology and Biotechnology*. 2011. 15(4). <https://doi.org/10.9734/JABB/2017/37101> (accessed: 05.01.2023)
14. Chauhan A., Pandey V., Chacko K.M., Khandal R.K. Antibacterial activity of raw and processed honey // *Electronic Journal of Biology*. 2010. 5 (3), 58–66.
15. Cooper R.A., Halas E., Molan P.C. The efficacy of honey in inhibiting strains of *Pseudomonas aeruginosa* from infected burns // *The Journal of burn care & rehabilitation*. 2002. 23(6), 366–370. <https://doi.org/10.1097/00004630-200211000-00002> (accessed: 05.01.2023)
16. Ferri M., Ranucci E., Romagnoli P., & Giaccone V. Antimicrobial resistance: A global emerging threat to public health systems // *Critical reviews in food science and nutrition*. 2017. 57(13), 2857–2876. <https://doi.org/10.1080/10408398.2015.1077192> (accessed: 02.01.2023)
17. George N.M., Cutting K.F. Antibacterial Honey (Medihoney™): in-vitro Activity Against Clinical Isolates of MRSA, VRE, and Other Multiresistant Gram-negative Organisms Including *Pseudomonas aeruginosa* // *Wounds: a compendium of clinical research and practice*. 2007. 19(9), 231–236.
18. Hammond E.N., Duster M., Musuza J.S., Safdar N. Effect of United States buckwheat honey on antibiotic-resistant hospital acquired pathogens // *The Pan African medical journal*. 2016. 25, 212. <https://doi.org/10.11604/pamj.2016.25.212.10414> (accessed: 05.01.2023)
19. Hayes G., Wright N., Gardner S.L., Telzrow C.L., Wommack A.J., Vigueira P.A. Manuka honey and methylglyoxal increase the sensitivity of *Staphylococcus aureus* to linezolid // *Lett Appl Microbiol*. 2018. 66(6):491-495. doi: 10.1111/lam.12880.
20. Jenkins R.E., Cooper R. Synergy between oxacillin and manuka honey sensitizes methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* to oxacillin // *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2012. 67(6), 1405–1407. <https://doi.org/10.1093/jac/dks071> (accessed: 11.01.2023)
21. Jenkins R., Cooper R. Improving antibiotic activity against wound pathogens with manuka honey in vitro // *PLoS one*. 2012. 7(9), e45600. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0045600> (accessed: 13.01.2023)
22. Jenkins R., Burton N., Cooper R. Effect of manuka honey on the expression of universal stress protein A in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* // *International*

- journal of antimicrobial agents. 2011. 37(4), 373–376. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2010.11.036> (accessed: 11.01.2023)
23. Jull A.B., Cullum N., Dumville J.C., Westby M.J., Deshpande S., Walker N. Honey as a topical treatment for wounds // The Cochrane database of systematic reviews. 2015. (3), CD005083. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005083.pub4> (accessed: 08.01.2023)
24. Karayil S., Deshpande S.D., & Koppikar G.V. Effect of honey on multidrug resistant organisms and its synergistic action with three common antibiotics // Journal of postgraduate medicine. 1988. 44(4), 93–96.
25. Kumar N.D., Kalluru R.S., Ahmed S., Abhilashini A., Jayaprakash T., Garlapati R., Sowmya B., Reddy K.N. Comparison of the Antibacterial Efficacy of Manuka Honey Against *E. faecalis* and *E. coli* - An In vitro Study // Journal of clinical and diagnostic research: JCDR. 2014. 8(8), ZC29–ZC31. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2014/9676.4738> (accessed: 15.01.2023)
26. Lee J.H., Park J.H., Kim J.A., Neupane G.P., Cho M.H., Lee C.S., Lee J. Low concentrations of honey reduce biofilm formation, quorum sensing, and virulence in *Escherichia coli* O157:H7 // Biofouling. 2011. 27(10), 1095–1104. <https://doi.org/10.1080/08927014.2011.633704> (accessed: 15.01.2023)
27. Liu M.Y., Cokcetin N.N., Lu J., Turnbull L., Carter D.A., Whitchurch C.B., Harry E.J. Rifampicin-Manuka Honey Combinations Are Superior to Other Antibiotic-Manuka Honey Combinations in Eradicating *Staphylococcus aureus* Biofilms // Frontiers in microbiology. 2018. 8, 2653. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.02653> (accessed: 15.01.2023)
28. Liu M., Lu J., Müller P., Turnbull L., Burke C.M., Schlothauer R.C., Carter D.A., Whitchurch C.B., Harry E.J. Antibiotic-specific differences in the response of *Staphylococcus aureus* to treatment with antimicrobials combined with manuka honey // Frontiers in microbiology. 2015. 5, 779. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2014.00779> (accessed: 13.01.2023)
29. Lu J., Carter D.A., Turnbull L., Rosendale D., Hedderley D., Stephens J., Gannabathula S., Steinhorn G., Schlothauer R.C., Whitchurch C.B., Harry E.J. The effect of New Zealand kanuka, manuka and clover honeys on bacterial growth dynamics and cellular morphology varies according to the species // PloS one. 2013. 8(2), e55898. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0055898> (accessed: 06.01.2023)
30. Lu J., Turnbull L., Burke C.M., Liu M., Carter D.A., Schlothauer R.C., Whitchurch C.B., Harry E.J. Manuka-type honeys can eradicate biofilms produced by *Staphylococcus aureus* strains with different biofilm-forming abilities // PeerJ. 2014. 2, e326. <https://doi.org/10.7717/peerj.326> (accessed: 06.01.2023)
31. Lusby P.E., Coombes A.L., Wilkinson J.M. Bactericidal activity of different honeys against pathogenic bacteria // Archives of medical research. 2005. 36(5), 464–467. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2005.03.038> (accessed: 06.01.2023)
32. Maddocks S.E., Jenkins R.E. Honey: a sweet solution to the growing problem of antimicrobial resistance? // Future microbiology. 2013. 8(11), 1419–1429. <https://doi.org/10.2217/fmb.13.105> (accessed: 13.01.2023)
33. Majtan J. Honey: an immunomodulator in wound healing. Wound repair and regeneration: official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society. 2014. 22(2), 187–192. <https://doi.org/10.1111/wrr.12117> (accessed: 13.01.2023)
34. Mandel H.H., Sutton G.A., Abu E., Kelmer G. Intralesional application of medical grade honey improves healing of surgically treated lacerations in horses // Equine veterinary journal. 2020. 52(1), 41–45. <https://doi.org/10.1111/evj.13111> (accessed: 13.01.2023)
35. Mason A.D., Jr McManus A.T., Pruitt B.A. Jr. Association of burn mortality and bacteremia. A 25-year review // Archives of surgery (Chicago, Ill.: 1960). 1986. 121(9), 1027–1031. <https://doi.org/10.1001/archsurg.1986.01400090057009> (accessed: 03.01.2023)
36. Mat Lazim N., Abdullah B., Salim R. The effect of Tualang honey in enhancing post tonsillectomy healing process. An open labelled prospective clinical trial // International journal of pediatric otorhinolaryngology. 2013. 77(4), 457–461. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2012.11.036> (accessed: 15.01.2023)
37. Mavric E., Wittmann S., Barth G., Henle T. Identification and quantification of methylglyoxal as the dominant antibacterial constituent of Manuka (*Leptospermum scoparium*) honeys from New Zealand // Molecular nutrition & food research. 2008. 52(4), 483–489. <https://doi.org/10.1002/mnfr.200700282> (accessed: 15.01.2023)
38. McLoone P., Tabys D., Fyfe L. Honey Combination Therapies for Skin and Wound Infections: A Systematic Review of the Literature // Clinical, cosmetic and investigational dermatology. 2020. 13, 875–888. <https://doi.org/10.2147/CCID.S282143> (accessed: 11.01.2023)
39. Merckoll P., Jonassen T.Ø., Vad M.E., Jeansson S.L., Melby K.K. Bacteria, biofilm and honey: a study of the effects of honey on 'planktonic' and biofilm-embedded chronic wound bacteria // Scandinavian journal of infectious diseases. 2009. 41(5), 341–347. <https://doi.org/10.1080/00365540902849383> (accessed: 13.01.2023)
40. Müller P., Alber D.G., Turnbull L., Schlothauer R.C., Carter D.A., Whitchurch C.B., Harry E.J. Synergism between Medihoney and rifampicin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) // PloS one. 2013. 8(2), e57679. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057679> (accessed: 13.01.2023)
41. Nair H., Tatavilis N., Pospíšilová I., Kučerová J., Cremers N. Medical-Grade Honey Kills Antibiotic-Resistant Bacteria and Prevents Amputation in Diabetics with Infected Ulcers: A Prospective Case Series // Antibiotics (Basel, Switzerland). 2020. 9(9), 529. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9090529> (accessed: 15.01.2023)
42. O'Meara S.M., Cullum N.A., Majid M. et al. Systematic reviews of wound care management: (3) antimicrobial agents for chronic wounds; (4) diabetic foot ulceration // Health Technology Assessment 4. 2000. 1–237.

43. Oliveira A., Ribeiro H.G., Silva A.C., Silva M.D., Sousa J.C., Rodrigues C.F., Sillankorva S. Synergistic Antimicrobial Interaction between Honey and Phage against *Escherichia coli* Biofilms // *Frontiers in Microbiology*. 2017. 8. doi:10.3389/fmicb.2017.02407
44. Paitan Y. Current Trends in Antimicrobial Resistance of *Escherichia coli* // *Current Topics in Microbiology and Immunology*. 2018. doi:10.1007/82\_2018\_110
45. Paramasivan S., Drilling A.J., Jardeleza C., Jarvis-Bardy J., Vreugde S., Wormald P.J. Methylglyoxal-augmented manuka honey as a topical anti-*Staphylococcus aureus* biofilm agent: safety and efficacy in an in vivo model // *International forum of allergy & rhinology*. 2014. 4(3), 187–195. <https://doi.org/10.1002/alr.21264> (accessed: 08.01.2023)
46. Rabie E., Serem J.C., Oberholzer H.M., Gaspar A.R., Bester M.J. How methylglyoxal kills bacteria: An ultrastructural study // *Ultrastructural pathology*. 2016. 40(2), 107–111. <https://doi.org/10.3109/01913123.2016.1154914> (accessed: 15.01.2023)
47. Scepankova H., Combarros-Fuertes P., Fresno J. M., Tornadijo M.E., Dias M.S., Pinto C.A., Saraiva J.A., Estevinho L.M. Role of Honey in Advanced Wound Care // *Molecules* (Basel, Switzerland). 2021. 26(16), 4784. <https://doi.org/10.3390/molecules26164784> (accessed: 03.01.2023)
48. Stephens J.M., Schlothauer R.C., Morris B.D., Yang D., Fearnley L., Greenwood D.R., Loomes K.M. Phenolic compounds and methylglyoxal in some New Zealand manuka and kanuka honeys // *Food Chemistry*. 2010. 120(1), 78–86. doi:10.1016/j.foodchem.2009.09.074
49. Taneja N., Kaur H. Insights into Newer Antimicrobial Agents Against Gram-negative Bacteria // *Microbiology insights*. 2016. 9, 9–19. <https://doi.org/10.4137/MBI.S29459> (accessed: 13.01.2023)

**\* Corresponding author:**

**Kasym Laura Talgatkyzy** – (Acting Associate Professor Department of General practice with a course of evidence-based medicine) NJSC "Astana Medical University", Astana, Republic of Kazakhstan.

**Postal address:** Republic of Kazakhstan, 010000, Astana, Beibitshilik street 49A.

**E-mail:** laura.kassym@gmail.com

**Phone:** 87777351062

Получена: 26 Января 2023 / Принята: 20 Апреля 2023 / Опубликовано online: 30 Апреля 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.2.032

УДК 504.75(574.41:520)

## КОМПЛЕКСНЫЙ АНАЛИЗ ПРИЧИН И ПОСЛЕДСТВИЙ ЯДЕРНЫХ КАТАСТРОФ СЕМИПАЛАТИНСКОГО ИСПЫТАТЕЛЬНОГО ПОЛИГОНА И АЭС ФУКУСИМА-1

**Алима К. Муканова**, <https://orcid.org/0009-0005-0997-4412>

Казахский национальный университет им. Аль-Фараби,  
г. Алматы, Республика Казахстан.

### Резюме

**Введение.** Ядерные катастрофы имеют комплексные причины и сопровождаются широким спектром результатов – от медико-демографических и экономических до культуральных. Сравнение их в этом плане представляет интерес в плане предотвращения и сокращения степени ущерба в будущем.

**Цель исследования:** Осуществить оценку ведущих причин, механизмов, медико-социальных и культуральных последствий ядерных инцидентов, связанных с функционированием Семипалатинского испытательного ядерного полигона и аварией на атомной электростанции Фукусима-1.

**Материалы и методы:** Дизайн исследования – аналитический обзор. Материалы исследования включали открытые информационные источники (печатные издания, информацию из сети Internet), а также сведения, полученные из архивов НИИ радиационной медицины и экологии НАО МУС. Охват открытых данных составляет 10 лет, архивных источников – все сроки их формирования (с 1953 г.).

**Результаты исследования:** Представлен комплекс данных об истории проблемы и факторов риска; сути катастрофы; известных социально-медицинских, демографических, социально-экономических последствиях; первичной реакции населения и системы власти; окончательной реакции населения; выводы о связи культуральных особенностей с последствиями катастрофы в сравнительном аспекте между трагедией Семипалатинского испытательного полигона и катастрофой на АЭС Фукусима-1. Определено наличие существенных различий по сущности и масштабам катастроф и комплекс моментов сходства в отношении социально-политических и культуральных причин и влиянию ситуаций на население.

**Заключение:** Учет культуральных аспектов трагедий Семипалатинского ядерного полигона и аварии на АЭС Фукусима-1 необходим для предотвращения подобных ситуаций и снижения наносимого ущерба.

**Ключевые слова:** Семипалатинский ядерный полигон, Фукусима-1, причины катастроф, медико-демографические последствия, культуральные аспекты.

### Abstract

## COMPREHENSIVE ANALYSIS OF THE CAUSES AND CONSEQUENCES OF NUCLEAR DISASTERS AT THE SEMIPALATINSK TEST SITE AND THE FUKUSHIMA-1 NUCLEAR POWER PLANT

**Alima K. Mukanova**, <https://orcid.org/0009-0005-0997-4412>

Kazakh National University named after Al-Farabi,  
Almaty, Republic of Kazakhstan.

**Introduction.** Nuclear disasters have complex causes and are accompanied by a wide range of outcomes, from medical demographic and economic to cultural. Comparing them in this regard is of interest in terms of preventing and reducing the degree of damage in the future.

**Aim:** To assess the leading causes, mechanisms, medical, social and cultural consequences of nuclear incidents associated with the operation of the Semipalatinsk nuclear test site and the accident at the Fukushima-1 nuclear power plant.

**Materials and methods:** Study design - analytical review. The research materials included open information sources (printed publications, information from the Internet), as well as information obtained from the archives of the Research Institute of Radiation Medicine and Ecology of the NAO ICC. The coverage of open data is 10 years, archival sources - all the periods of their formation (since 1953).

**Results of the study:** A set of data on the history of the problem and risk factors is presented; essence of the disaster; known socio-medical, demographic, socio-economic consequences; the primary reaction of the population and the system of power; the final reaction of the population; conclusions about the relationship of cultural characteristics with the consequences of the disaster in a comparative aspect between the tragedy of the Semipalatinsk test site and the disaster at the Fukushima-1 nuclear power plant. The presence of significant differences in the nature and scale of disasters and a set of similarities in relation to socio-political and cultural causes and the impact of situations on the population are determined.

**Conclusion:** Taking into account the cultural aspects of the tragedies of the Semipalatinsk nuclear test site and the accident at the Fukushima-1 nuclear power plant is necessary to prevent such situations and reduce the damage caused.

**Key words:** Semipalatinsk nuclear test site, Fukushima-1, causes of disasters, medical and demographic consequences, cultural aspects.

Түйіндеме

## СЕМЕЙ ПОЛИГОНЫНДАҒЫ ЖӘНЕ «ФУКУСИМА-1» АТОМ ЭЛЕКТР СТАНЦИЯСЫНДАҒЫ ЯДРОЛЫҚ АПАТТАРДЫҢ СЕБЕПТЕРІ МЕН САЛДАРЫН КЕШЕНДІ ТАЛДАУ

Алима Қ. Мұқанова, <https://orcid.org/0009-0005-0997-4412>

Қазақ ұлттық университеті атындағы Әл-Фараби,  
Алматы қ., Қазақстан Республикасы.

**Кіріспе.** Ядролық апаттар күрделі себептерге ие және медициналық демографиялық және экономикалықтан мәдениге дейін кең ауқымды нәтижелермен бірге жүреді. Осыған байланысты оларды салыстыру болашақта зиянның алдын алу және оның дәрежесін төмендету тұрғысынан қызығушылық тудырады.

**Зерттеудің мақсаты:** Семей ядролық сынақ полигонының жұмысына және «Фукусима-1» атом электр станциясындағы апатқа байланысты ядролық оқиғалардың жетекші себептерін, механизмдерін, медициналық, әлеуметтік және мәдени салдарын бағалау.

**Материалдар мен әдістер:** Оқу дизайны – аналитикалық шолу. Зерттеу материалдарына ашық ақпарат көздері (басылған басылымдар, Интернеттен алынған ақпарат), сондай-ақ ҰАО ҒЗИ Радиациялық медицина және экология ғылыми-зерттеу институтының мұрағатынан алынған мәліметтер кірді. Ашық мәліметтерді қамту 10 жыл, мұрағаттық дереккөздер – олардың барлық қалыптасу кезеңдері (1953 жылдан бастап).

**Зерттеу нәтижелері:** Мәселе тарихы және қауіп факторлары туралы деректер жиынтығы ұсынылған; апаттың мәні; белгілі әлеуметтік-медициналық, демографиялық, әлеуметтік-экономикалық салдары; халықтың алғашқы реакциясы және билік жүйесі; халықтың соңғы реакциясы; Семей полигонындағы қайғылы оқиға мен «Фукусима-1» атом электр станциясындағы апаттың салыстырмалы аспектісінде мәдени сипаттамалардың апат салдарымен байланысы туралы қорытындылар. Апаттардың сипаты мен ауқымында елеулі айырмашылықтардың болуы және әлеуметтік-саяси және мәдени себептерге және жағдайлардың халыққа әсер етуіне қатысты ұқсастықтар жиынтығы анықталады.

**Қорытынды:** Семей ядролық полигонындағы қайғылы оқиғалардың және «Фукусима-1» атом электр станциясындағы апаттың мәдени аспектілерін ескере отырып, мұндай жағдайлардың алдын алу және келтірілген залалды азайту қажет.

**Түйін сөздер:** Семей ядролық полигоны, Фукусима-1, апаттардың себептері, медициналық және демографиялық салдарлар, мәдени аспектілері.

### Библиографическая ссылка:

Муканова А.К. Комплексный анализ причин и последствий ядерных катастроф Семипалатинского испытательного полигона и АЭС Фукусима-1 // Наука и здравоохранение. 2023. 2(Т.25). С. 252-260. *Doi* 10.34689/SH.2023.25.2.032

Mukanova A.K. Comprehensive analysis of the causes and consequences of nuclear disasters at the Semipalatinsk test site and the Fukushima-1 nuclear power plant // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 2, pp. 252-260. *doi* 10.34689/SH.2023.25.2.032

Мұқанова А.Қ. Семей полигонындағы және «Фукусима-1» атом электр станциясындағы ядролық апаттардың себептері мен салдарын кешенді талдау // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2023. 2 (Т.25). Б. 252-260. *doi* 10.34689/SH.2023.25.2.032

### Введение

В современном мире наиболее известны четыре катастрофические по своим последствиям ситуации, связанные с использованием ядерной энергии – как в мирных, так и в военных целях.

Первая из них и, наверное, наиболее страшная – это ядерные бомбардировки Хиросимы и Нагасаки, осуществленные США в самом конце II Мировой войны. Число погибших в первые минуты после взрывов бомб в обоих городах превышало 100 тысяч человек, через год достигало 200 тысяч, а за весь период после бомбардировки до наших дней по некоторым оценкам превысило 350 тысяч [27, 31, 21]. В масштабах Мировой войны, которая стоила человечеству как минимум 70 миллионов жертв, это, как будто, не очень много.

Однако практически все погибшие в японских городах были мирными людьми.

Вторая по срокам развития и, вероятно, по значимости – ядерная трагедия населения территории Семипалатинского полигона и прилегающей к ним. В отличие от основных ядерных полигонов стран Запада, в особенности, США, которые производили взрывы на отдаленных островах Тихого океана [30], зона первого и главного советского полигона была весьма населенной. Считается, что число лиц, здоровье которых в результате испытаний на нем пострадало или могло пострадать, превышает 1 млн. человек [14].

Кроме того, имеется две техногенных ядерных катастрофы, которые отнесены к наивысшей, 7 степени опасности по International Nuclear Event Scale [24]. Это

разрушения атомных реакторов на Чернобыльской АЭС (1986 г.) [12] и атомной электростанции Фукусима-1 (2011 г.) [18].

**Цель исследования:** Осуществить оценку ведущих причин, механизмов, медико-социальных и культуральных последствий ядерных инцидентов, связанных с функционированием Семипалатинского испытательного ядерного полигона и аварией на атомной электростанции Фукусима-1.

#### Стратегия поиска

Дизайн исследования – аналитический обзор.

Работа проведена на основании обобщения данных научных источников, посвященных анализу двух катастрофических ситуаций, связанных с использованием ядерной энергии и приведших к человеческим жертвам – функционирования СИЯП и аварии на АЭС Фукусима-1.

Материалы исследования включали открытые информационные источники (печатные издания, информацию из сети Internet), а также сведения, полученные из архивов НИИ радиационной медицины и экологии НАО «Медицинский университет Семей».

Охват открытых данных составляет 10 лет, архивных источников – все сроки их формирования (с 1953 г.).

В качестве аналитических компонентов для сравнения использованы:

Описание истории проблемы и факторов риска;

Описание сути катастрофы;

Описание известных социально-медицинских, социально-экономических последствий;

Описание первичной реакции населения и системы власти;

Описание окончательной реакции населения и властных кругов;

Выводы о связи культуральных особенностей с последствиями катастрофы;

Выводы о системном влиянии катастрофы на медико-демографические, общественно-политические, экономические аспекты.

Для структурирования исследования была сформулирована система анализа, включающая оценку факторов, приведших к катастрофе, непосредственных причин, течения и последствий. В общей форме она представлена в таблице 1.

Таблица 1.

### Общие причины радиоэкологических катастроф и закономерности формирования их последствий.

(Table 1. General Causes of Radioecological Disasters and Patterns of the Formation of Their Consequences).

Класс причин	Источник причин	Подкласс причин
Приводящие к возникновению потенциальной катастрофической ситуации	антропогенные	а) общественно-политические б) экономические (военные для испытаний ядерного оружия) в) культуральные
	неантропогенные (природные)	неучтенное состояние (или комбинация) природных факторов, усиливающая долговременные или острые риски
Непосредственные	антропогенные (техногенные)	а) научно-технические б) культуральные в) человеческий фактор
	неантропогенные	а) неучтенное состояние (или комбинация) природных факторов, усиливающая долговременные риски б) природная катастрофа, превышающая уровень защиты системы
Причины, формирующие и усугубляющие негативные результаты катастрофы	антропогенные	а) общественно-политические б) экономические в) человеческий фактор г) культуральные
	неантропогенные	особенности состояния среды обитания человека, способствующие повышению риска

Кроме того, рассматриваются последствия катастроф в соответствии со следующей дифференцировкой:

- 1) непосредственные
  - а) медико-социальные
  - б) экономические
- 2) отдаленные
  - а) медико-социальные и демографические
  - б) политические
  - в) экономические
  - г) культуральные.

В собственном исследовании не было использовано специальных методов статистического анализа, результаты его проведения даны по литературным источникам, данные которых приведены.

#### Результаты исследования

Возникновение ситуации экологической катастрофы было прямо связано с созданием и функционированием самого СИЯП, являлось неизбежным его последствием.

Анализ антропогенных причин позволил определить важнейшие общественно-политические. К ним относится наличие ядерного оружия у США,

демонстрация готовности к его применению (атомные бомбардировки Хиросимы и Нагасаки) и неоспоримая необходимость его создания Советским Союзом. С другой стороны, имело место наличие тоталитарного строя в СССР, соответственно, отсутствие какого бы то ни было участия населения в принятии решений.

Военно-экономические причины включали требования к региону – отдаленность от границ СССР, доступных для разведывательных полетов, относительная малонаселенность; наличие определенной транспортной инфраструктуры или возможности ее создания.

В Советском Союзе этим требованиям в высокой степени удовлетворял Казахстан. Действительно, его северо-восточные территории представляют собой географический центр Евразии, т.е. наиболее удалены от любых берегов Мирового океана. В той же мере они удалены и от Западной Европы, и от Канады и США, и от Японии.

Непосредственно испытательные площади полигона занимали 18500 км<sup>2</sup>, с учетом распространения радиоактивных осадков, представляющих серьезную опасность для проживающего населения, размеры использованной территории оцениваются более чем 300000 км<sup>2</sup> [11].

Критериями для выбора места полигона послужили: его удаленность от границ СССР с европейскими странами, а также США (исключение на первом этапе разработки ядерного оружия арктической зоны); относительная малонаселенность территории полигона, ее удаленность от крупных городов; наличие транспортной инфраструктуры в виде железнодорожных путей и возможности быстрого создания полевых аэродромов; особенности геофизических характеристик региона (большая толщина как скальных, так и осадочных пород, малая сейсмичность, что позволило впоследствии проводить подземные ядерные испытания) [2].

Следует отметить, что непосредственное определение содержания радиоактивных осадков на территории полигона в период осуществления ядерных испытаний проведено двумя экспедициями в 1950-е и 1960-е гг., получившими весьма противоречивые данные о локализации, распространенности и интенсивности облучения на местности после дозообразующих взрывов. Таким образом, реальная радиационная обстановка после испытаний до настоящего времени неизвестна и, вероятно, останется неизвестной навсегда.

В качестве общественно-политических и культуральных причин трагедии СИЯП могут быть признаны следующие: Фактическая отстраненность населения региона СИЯП от активной общественно-политической и культурной жизни, всемерное устойчивое подавление всех возможностей сопротивления народа любым мероприятиям государства обеспечивалась тоталитарной властью еще с начала 1930-х годов. Хорошо известно, что голодомор в Казахстане привел к наиболее страшным последствиям из всех республик СССР. В ходе сталинских репрессий было уничтожено большинство казахской интеллигенции, имеющей склонность к

самостоятельности, способность хотя бы к попыткам защиты своего народа [1].

Другим важным фактором, обуславливающим выраженность поражения от факторов полигона, являлось отсутствие у населения любых сведений о ядерной энергии, ядерном оружии, рисках, связанных с его испытаниями.

Прямым следствием отсутствия существенного интереса военных властей к имеющемуся населению являлось отсутствие качественного медицинского обслуживания как в плане диагностики, так и, тем более, лечения заболеваний, связанных с воздействием радиации. Кроме того, само наличие и особенности, возможности профилактики и коррекции радиационных поражений было практически неизвестно не только в СССР, но и во всем мире [6].

Неантропогенным, но важным фактором, предрасполагающим к радиационному заражению территорий и последующему облучению населения, являлись особенности района полигона. Географически он относится к Казахскому мелкосопочнику. Главным образом выровненная возвышенность, образованная из магматических и осадочных пород. Во время подземных испытаний это сыграло положительную роль, так как выбросы из шахт и штолен были относительно редки [1]. Однако метеорологические характеристики – резко континентальный климат с небольшим количеством осадков и сильными ветрами – напротив, позволяли широкое распространение радиоактивных осадков и их замедленное удаление посредством смыва в реки или переходом в глубокие почвенные горизонты [9].

Непосредственными причинами массового облучения населения и временно пребывающих на полигоне лиц стали ядерные испытания, проводившиеся на СИЯП в течение 1949-1990 гг.

Считается, что наибольший ущерб окружающей среде и здоровью населения нанесли следующие ядерные испытания: первый советский атомный взрыв 29.08.1949 г. (РДС-1); вторые испытания заряда мощностью 38 кт (РДС-2, 24.09.1951 г.); первая термоядерная бомба (РДС-6с, 12.08.1953 г.); термоядерные бомбы значительной мощности (РДС-27, 06.11.1955 г.) и особенно РДС-37 (22.11.1955 г.) – термоядерный заряд эквивалентом 1,6 Мт, самый мощный из всех, что были взорваны на СИЯП [5].

Несколько атмосферных испытаний зарядов высокой мощности было проведено в 1957 г. Информация о степени радиационного заражения местности в результате их проведения в свободном доступе отсутствует.

Выраженность радиационной ситуации также определялась рядом причин научно-технического характера.

Во-первых, это отсутствие в ранний период ядерных испытаний технологий, позволяющих снизить количество образующихся при взрыве радиоактивных изотопов. Все «ранние» ядерные бомбы были весьма дозообразующими в плане заражения местности в сравнении с зарядами, созданными впоследствии. Для военных нужд целесообразным считалось проведение наземных и низковольтных взрывов,



обуславливающих максимальный уровень заражения территории полигона [20].

На этом уровне рассмотрения следует выделить важный и прямо относящийся к этнокультуральным аспектам фактор, резко увеличивший риск радиационных последствий для казахского населения региона СИЯП. Это потребление населением пищи главным образом животного происхождения, в результате чего происходило каскадное накопление некоторых радионуклидов в продуктах питания. К последним относятся в первую очередь  $^{90}\text{Sr}$  и  $^{131}\text{I}$ . Стронций – химический аналог кальция, легко замещающий его в костной ткани. Йод – один из необходимых и важнейших микроэлементов. Его особенностью является активное накопление в органе очень небольшого размера, что во много раз повышает дозу облучения конкретной ткани и риск ее поражения с развитием различных последствий, в том числе онкологического заболевания [16].

Как кальций (и стронций), так и йод накапливаются в тканях растений и животных. В отношении кальция и его аналога содержание может быть даже выше в растениях [15]. Но очень высокой она является в молочных продуктах. И если потребление мака и кунжута (с наиболее высоким содержанием кальция среди растений) у казахов в 1950-60 гг. было практически нулевым, да и в настоящее время невелико у подавляющего большинства населения Земли, то различные молочные продукты с высоким содержанием белков (творог, сыр) были весьма значительно представлены в рационе. Соотношение калорийности и содержания кальция в сыре находится в пределах 1,5-3,0 мг/ккал, а в хлебе и других зерновых продуктах – 0,2-0,6 мг/ккал, т.е. в 2,5-15 раз меньше [4]. В цельном молоке данное соотношение обычно соответствует 2 мг/ккал.

По содержанию йода молоко и молочные продукты также превосходят большинство растительных. Так, в 100 мл цельного молока содержится в 4-5 раза больше йода, чем в 100 г пшеничной муки, притом, что калорийность муки больше в 5 раз, т.е., его поступление в организм в расчете на единицу энергетической ценности больше в 25 раз.

Достаточно отметить, что при оценке поглощенной дозы излучения в работе второй экспедиции, исследовавшей территорию СИЯП, расчет велся по радиоактивному йоду ( $^{131}\text{I}$ ), поступавшему в организм с молоком и молочными продуктами местного производства. Естественно, в наибольшей степени при этом страдали дети.

Медико-демографические результаты для населения региона были весьма отрицательными [7,13]. Отмечалось значимое повышение частоты онкологических (главным образом рака пищевода, желудка и кожи) и сердечно-сосудистых заболеваний, патологии щитовидной железы. Одновременно было выявлено снижение продолжительности жизни в сравнении с контрольными районами и продолжительности репродуктивного периода у женщин. В демографическом плане наблюдался отток населения из наиболее пострадавших районов – главным образом в города.

В экономическом плане это, с одной стороны, создало ситуацию резкого снижения эксплуатации занятых полигоном территорий как в плане сельскохозяйственного использования, так и в отношении горнодобывающей промышленности.

Для культуры казахского народа трагедия СИЯП сделалась очередным шоком, связанным с нахождением в составе СССР. И хотя в нем уже созрели силы, способные к сопротивлению, до практического прекращения существования страны, характеризующейся жестким политическим контролем, они практически не смели поднять головы. Только в 1989 г. было создано движение «Невада-Семей», поднявшее вопрос о приостановке деятельности полигона [3]. В 1991 г. Указом Президента СИЯП был закрыт.

Иной характер – острой техногенной катастрофы имела история АЭС Фукусима-1.

Причины, приведшие к возникновению потенциальной катастрофической ситуации на АЭС Фукусима-1, относились, главным образом, к следующим группам:

*Общественно-политические:*

Нефтяной кризис 1973 г. привел к резкому повышению цен на ископаемое топливо, в первую очередь, нефть. Япония была вынуждена приоритетно развивать ядерную энергетику. Строительство и ввод энергоблоков компанией ТЕРСО продолжались до начала 2000-х гг. [29].

Развитие энергетики Японии с использованием традиционных энергоносителей привело к резкому ухудшению экологической ситуации, начиная с 1960-х гг. Альтернативой было признано широкое использование ядерной энергии [8].

*Технико-экономические:*

Экономический рост в послевоенной Японии был связан в первую очередь с металлургией и машиностроением, т.е., весьма энергоемкими отраслями, т.е., возникла необходимость выработки большого количества электроэнергии. В настоящее время по объему ВВП (номинал) она находится на 3 месте после США и Китая, хотя производство в постиндустриальную эпоху и сместилось в область менее энергоемких интеллектуальных технологий [10].

Стремление к снижению степени сейсмических нагрузок на оборудование (а также к снижению стоимости строительства) привело к размещению станции Фукусима-1 на уровне более близком к уровню моря, чем предполагалось в первоначальном проекте [33]. Постройка ее на первоначально запланированном уровне обеспечила бы полную безопасность в отношении любых мыслимых событий, не приводящих к гибели всех прибрежных объектов восточного побережья Японии, т.е., катастрофы на порядки большего масштаба, чем разрушение АЭС. Одновременно требования экономии средств, неизбежные даже на таких объектах, как атомные электростанции, привели к отсутствию дублирования ряда важных элементов системы безопасности.

*Культуральные аспекты* на данном уровне анализа, и в конкретном случае, могут быть сведены к следующим положениям: психологическая

характеристика японцев, по мнению ряда исследователей, включает высокую степень лояльности в первую очередь к вышестоящим, дисциплинированность, прилежность и конформизм, ориентацию на зависимость. Соответственно, сооружение атомных электростанций в префектуре Фукусима всерьез не оспаривалось населением, ни с эмоциональной, ни с рационалистической точек зрения.

*Неантропогенные (природные) факторы* заключают следующее:

- весьма малая территория Японии в отношении к населению и промышленности соответствует относительно небольшим запасам ископаемого топлива;

- Японские острова являются зоной высокой сейсмичности;

- необходимость в большом количестве воды для охлаждения систем потребовала строительства атомной электростанции на побережье, что обусловило риски воздействия цунами.

Непосредственными причинами катастрофы могут быть признаны следующие:

- недооценка риска катастрофических сейсмических событий в регионе при строительстве АЭС, хотя само землетрясение, приведшее к аварии, все сооружения и конструкции АЭС Фукусима-1 выдержали;

- недоработки аварийных систем, расположенных главным образом в помещениях, подверженных затоплению при прорыве воды через защитные сооружения.

Человеческий фактор, прямо ассоциированный с культуральными особенностями японской цивилизации, заключался в недостаточной подготовке персонала АЭС к ситуации крупномасштабной аварии/катастрофы,

Природным фактором, непосредственно вызвавшим катастрофу, оказалось землетрясение у восточного побережья Хонсю, самое мощное за всю известную историю Японии, входящее в первую десятку зарегистрированных сейсмических событий в мире. Локализация его эпицентра имела место на дне моря, в глубокой впадине, что вызвало мощные цунами [32].

Парламентское расследование, проведенное после катастрофы, утверждает, что непосредственные причины аварии были «предсказуемы задолго до нее», и возлагает вину за произошедшее на компанию-оператора ТЕРСО, которая не провела необходимую модернизацию станции, а также на правительственные агентства по атомной энергии, закрывшие глаза на несоблюдения ТЕРСО требований безопасности.

Комиссия пришла к выводу о том, что аварийная система защиты ядерного реактора сработала, как только началась сейсмическая активность (практически сразу после начала землетрясения и почти за час до того момента, как на станцию обрушились самые мощные волны цунами). Именно это обстоятельство (аварийная остановка работы реакторов) спасло станцию от полномасштабной ядерной катастрофы. Основная претензия, которую эксперты предъявляют ТЕРСО – это уязвимость системы энергоснабжения: именно она вышла из строя, что и привело к необратимым последствиям, в том числе, к выбросу радиации в атмосферу и в океан. Без электричества на

станции перестала работать система охлаждения реакторов, что и закончилось взрывами, пожарами и утечкой радиоактивного вещества. Дизельный генератор и другие аварийные источники электричества были расположены на территории станции или непосредственно рядом с ней, и из-за этого их практически сразу смыло цунами, считает комиссия.

Эксперты также обвиняют «правительство, регуляторов, ТЕРСО и премьер-министра в неэффективном управлении кризисной ситуацией». Премьер Наото Кан (покинул этот пост в августе 2011 года) не объявил вовремя о введении чрезвычайного положения, на нем и членах кабинета также лежит ответственность за хаотичную эвакуацию населения (всего из зоны поражения было эвакуировано 150 тысяч человек).

Комиссия установила, что людей, проживавших на расстоянии 20-30 километров от станции, сначала просили не покидать дома, хотя уже 23 марта были опубликованы данные о том, что в некоторых районах в 30-километровой зоне отмечен высокий уровень радиации. Однако, несмотря на это, ни правительство, ни штаб чрезвычайного реагирования не приняли оперативного решения об эвакуации из этих областей – с зараженных территорий в радиусе 30 километров от АЭС людей вывезли только месяц спустя [22].

Эксперты также утверждают, что в значительной степени последствия аварии оказались настолько тяжелыми из-за самого менталитета японцев: культуры всеобщего послушания, стремления переложить ответственность на начальство и нежелания ставить под сомнение решения этого начальства, а также по причине островной замкнутости и неготовности перенимать чужой опыт [23].

Однако в качестве основной причины рассматриваются аспекты социально-политического характера. По мнению экспертов, к катастрофе в первую очередь привела халатность, основание которой – недостаточный контроль со стороны гражданского общества за экономикой, в том числе ядерной энергетикой. В числе рекомендованных мер для снижения вероятности подобных инцидентов в будущем, главным значится необходимость контроля правительственных регуляторов парламентом.

Аварии на АЭС «Фукусима-1» был присвоен максимальный – седьмой уровень опасности, такой уровень ставили только катастрофе на ЧАЭС [26]. После землетрясения и цунами на электростанции вышли из строя системы охлаждения реакторов, что привело к крупной утечке радиации. На полную ликвидацию последствий аварии и окончательную остановку реактора потребуется не менее 30 лет. После катастрофы на Фукусиме-1 правительство Японии решило временно отказаться от использования атомной энергетики: весной 2011 года начались профилактические проверки всех ядерных реакторов страны [34].

Человеческих жертв непосредственно из-за данной аварии не было. Однако считается, что в результате осуществленной эвакуации, в том числе клиник, скончалось порядка 50 тяжелобольных пациентов. Также, по оценке медиков, в течение последующих

нескольких лет из-за физического и психологического стресса наступило более 2300 преждевременных смертей, в основном среди пожилых людей.

В 2018 году Япония впервые признала смерть человека вследствие облучения из-за аварии после того, как умер один из ликвидаторов последствий. Он был старше 50 лет, за два года до смерти у него был диагностирован рак легких [25]. Также пострадавшими в результате аварии признаны еще 4 человека, у которых выявлены различные проблемы со здоровьем. В докладе ООН (2013), утверждается, что резкий рост частоты онкологических заболеваний в регионе аварии на Фукусиме-1 маловероятен [28].

Японские и иностранные ученые убеждены, что за исключением области непосредственно вокруг станции риски радиации были и остаются низкими.

Наиболее неблагоприятным с экологической точки зрения результатом катастрофы на Фукусима-1 является не непосредственная связанная с ней радио-экологическая ситуация, а практическая ликвидация атомной энергетики Японии, приведшая к резкому повышению потребности этой страны в органическом топливе и выбросам парниковых газов [19].

Культуральные аспекты катастрофы более сложны для анализа. Отношение к использованию атомной энергии в Японии далеко не однозначно. Как уже неоднократно упоминалось, страна и народ столкнулись с наиболее страшной в истории человечества ядерной трагедией – бомбардировкой японских городов. Казалось бы, одно это на много поколений способно отвратить японцев от использования атомной энергии. Однако к 1980-м гг. энергетика страны имела наиболее высокий в мире процент вклада атомных электростанций. Японцы сумели предпочесть целесообразности заведомым национальным предубеждениям. И только недостаточная безопасность АЭС привела к негативным последствиям, в том числе и в культуральном отношении.

В этот раз общественное мнение японцев обратилось против атомной энергетики. Результатом оказалась практически полная ее ликвидация, отнюдь не связанная с новыми рисками и никак не соотносящаяся с реальными масштабами радиоэкологической катастрофы Фукусимы-1.

Интересным сожжет оказаться сравнение куда более масштабной в плане радиоэкологических последствий аварией Чернобыльской АЭС. Несмотря на отсутствие действия непреодолимого фактора в последнем случае, а наличия уязвимостей в самой конструкции станции, ни одна другая АЭС в СССР и, далее, в России и Украине не были остановлены или закрыты, ни один из реакторов того же образца, что взорвался на ЧАЭС, не был выведен из эксплуатации [17]. Даже на излете своего существования тоталитарная система предпочла целесообразность безопасности и успешно реализовала свое предположение.

#### **Заключение**

В целом история развития и исходы деятельности СИАП и аварии на АЭС Фукусима-1 внешне трудно сопоставимы. Действительно, 40 лет ядерных испытаний и одномоментная катастрофа, более

миллиона пострадавших и несколько десятков тысяч эвакуированных лиц, несоизмеримые размеры экологического ущерба.

Но есть и черты сходства, связанные, в первую очередь, с общественно-политическими и культуральными аспектами. Обе ядерные трагедии были связаны с безответственностью правительств, как СССР, так и Японии, перед своими народами. Во втором случае это кажется не столь очевидным, но остается фактом – ни своевременная модернизация АЭС, ни своевременная эвакуация населения из всего пострадавшего района не были проведены.

В культуральной области сходны черты подчинения как казахского, так и японского народов действия руководства (политического и военного в СССР, экономического – в Японии), отсутствие ответственности за свою жизнь и здоровье, здоровье своих детей.

Опыт ядерных трагедий сходным образом отразился на будущем атомной энергетики в обеих странах. В Казахстане только в настоящее время поднимается вопрос о строительстве АЭС, а в Японии ее эксплуатация была практически прекращена.

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

**Сведения о публикации:** *Данный материал не был опубликован в других изданиях и не находится на рассмотрении в других издательствах.*

#### **Литература:**

1. Абылхожин Ж.Б., Акулов М.Л., Цай А.В. Живая память. Сталинизм в Казахстане – Прошлое, Память, Преодоление. – Алматы: «Дайк-Пресс», 2019. – 272 с.
2. Айдарханова Г.С. Экологическая оценка влияния подземных ядерных испытаний на природную среду горного массива Дегелен. Дисс. канд., Алматы, 1998. – 118 с.
3. Антиядерный конгресс. Казахстан. Национальная энциклопедия. – Алматы: Қазақ энциклопедиясы, 2004. –Т. I. С.457.
4. Байгазинов Ж.А. Исследование параметров перехода  $^{239+240}\text{Pu}$ ,  $^{241}\text{Am}$ ,  $^{137}\text{Cs}$ ,  $^{90}\text{Sr}$  и  $^3\text{H}$  в организм некоторых видов сельскохозяйственных животных и птиц в условиях Семипалатинского испытательного полигона: диссерт. ... канд. биол. наук: 03.01.01. – Обнинск, 2016. – 135 с.
5. Батырбеков Э.Г., Лукашенко С.Н. Семипалатинский испытательный полигон. Современное состояние. - Издание 3-е, переработанное и дополненное. Павлодар: Дом печати, 2017. – 52 с.
6. Горизонтов П.Д. Вопросы патогенеза, экспериментальной терапии и профилактики лучевой болезни. Под ред. – М.: Медгиз, 1960. – 432 с.
7. Гусев Б.И. Медико-демографические последствия облучения населения некоторых районов Семипалатинской области вследствие испытаний ядерного оружия: Дисс. д.м.н. – Алматы, 1994. – 234 с.
8. Денисов Ю.Д. Экономика Японии: учебное пособие / под ред. И.П. Лебедева, И.Л. Тимонина; Российская акад. наук, Ин-т востоковедения, Ассоц. японоведов. - Москва: Вост. лит., 2008. - 406 с.

9. Добровольский В.В. Основы биогеохимии – М.: АCADEMIA, 2003. – 397 с.
10. Караиванов А.А. Новые тенденции в развитии японской экономики в начале XXI в. // Известия Восточного института ДВГУ. 2005. №9. С.47-55.
11. Назарбаев Н.А., Школьник В.С., Батырбеков Э.Г. и др. Проведение комплекса научно-технических и инженерных работ по приведению бывшего Семипалатинского испытательного полигона в безопасное состояние. - Курчатов, 2016. - 320 с.
12. Носовский А.В., Васильченко В.Н., Ключников А.А., Пристер Б.С. Авария на Чернобыльской АЭС: Опыт преодоления. Извлечённые уроки / Под ред. А.В. Носовского. - К.: Техніка, 2006. - 263 с.
13. Соломатин В. М. Оценка радиозоологических рисков для населения и биоты на территории Семипалатинского испытательного полигона: диссерт. ... канд. биол. наук: 03.01.01. – Обнинск, 2010. 26с.
14. Справка по вопросу «Об охране здоровья и социальной защите населения, проживающего в зоне влияния бывшего Семипалатинского ядерного полигона» / (Материалы слушаний, организованных Комитетом по экономической реформе и региональному развитию Мажилиса Парламента РК). 24.06.2005 / <https://web.archive.org/web/20160611073347/http://poligon.org.kz/certificate.shtml>
15. Ларионова Н.В. Накопление искусственных радионуклидов растениями на территории бывшего Семипалатинского испытательного полигона: диссерт. ... канд. биол. наук: 03.01.01. – Обнинск, 2013. – 123 с.
16. Масалимов Е.Т. Радиационно-гигиенические и медико-демографические проблемы формирования здоровья населения Казахстана через 20 лет после закрытия Семипалатинского ядерного полигона: дис. ... д-ра мед.наук: 14.02.01. – Бишкек, 2014. – 303 с.
17. Маюров Н.П., Чугунов Г.С. Развитие атомной отрасли в СССР: историко-правовое исследование // Журнал правовых и экономических исследований. – 2021. №2. С.103–110.
18. Труды ИБРАЭ РАН / под.общ. ред. Л.А. Большова; Ин-т проблем безопасного развития атомной энергетики РАН. — М.: Наука, 2007. — Вып. 13: Авария на АЭС «Фукусима-1»: опыт реагирования и уроки / науч. ред. Р.В. Арутюнян. — 2013. — 246 с.
19. Японский поворот в энергетике. Водород становится главным энергетическим ресурсом Страны восходящего солнца // Новая Газета. – 2021. - 13.09.
20. Andryushin L.A., Voloshin N.P., Ilkaev R.I. et al. Catalog of worldwide nuclear testing. – NY, 1999. – 217 p.
21. Cologne J.B., Preston D.L. Longevity of atomic-bomb survivors // Lancet. 2000 Jul 22;356(9226):303-7. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02506-X.
22. Hasegawa A., Ohira T., Maeda M., Yasumura S., Tanigawa K. Emergency Responses and Health Consequences after the Fukushima Accident; Evacuation and Relocation // Clinical Oncology. 2016. 28 (4): 237–244. doi:10.1016/j.clon.2016.01.002.
23. Helman C. Explainer: What caused the incident at Fukushima-Daiichi. Forbes. [Archived from the original on 16 March 2011].
24. INES Guide for users of the international nuclear and radiological event scale. -Вена: МАГАТЭ, 2010.-235с.
25. Fukushima disaster: Japan acknowledges first radiation death from nuclear plant hit by tsunami. Posted Thu. 2018. - 6 Sep at 9:33am.
26. Japan raises nuclear crisis severity to highest level. Asian Currency News. - 2011. - April 12, 8:14.
27. Lacassagne A. Medical consequences of atomic bomb explosions // Brux Med. 1955 Sep 11;35(37):1821-33.
28. Levels and effects of radiation exposure due to the nuclear accident after the 2011 great east-Japan earthquake and tsunami UNSCEAR 2013 Report. - New York, 2014. – 321 p.
29. Martin A. When it comes to mighty TEPCO, pride goes before the fall // Japan Times, 17 May 2011, p.3.
30. Palafox N.A., Riklon S., Alik W., Hixon A.L. Health consequences and health systems response to the Pacific U.S. Nuclear Weapons Testing Program // Pac Health Dialog. 2007 Mar.14(1):170-8.
31. Stalpers L.J., van Dullemen S., Franken N.A. Medical and biological consequences of nuclear disasters // Ned Tijdschr Geneesk. 2012. 156(20): A4394.
32. Sumit Paul-Choudhury. Japan's megaquake: what we know. Short Sharp Science. New Scientist. 2011. 11 march.
33. The official report of The Fukushima Nuclear Accident Independent Investigation Commission. Executive summary. The National Diet of Japan. 2012. 88p.
34. Williams C.J. In wake of Fukushima disaster, Japan to end nuclear power by 2030s. Los Angeles Times. 2012. - 14 September.

#### References: [1-19]

1. Abylkhozhin Zh.B., Akulov M.L., Tsai A.V. *Zhivaya pamyat'. Stalinizm v Kazakhstane – Proshloe, Pamyat', Preodolenie* [Living memory. Stalinism in Kazakhstan - Past, Memory, Overcoming]. – Almaty: «Daik-Press», 2019. – 272 pp. [in Russian]
2. Aidarkhanova G.S. *Ekologicheskaya otsenka vliyaniya podzemnykh yadernykh ispytaniy na prirodnyuyu sredu gornogo massiva Degelen* [Environmental assessment of the impact of underground nuclear tests on the natural environment of the Degelen mountain range]. Kand diss., Almaty, 1998. – 118 p. [in Russian]
3. Antiyadernyi kongress. Kazakhstan. Natsional'naya entsiklopediya [Anti-Nuclear Congress. Kazakhstan. National Encyclopedia]. - Almaty: Қазақ entsiklopediyasy, 2004. - Т. I. P.457[in Russian]
4. Baigazinov Zh.A. *Issledovanie parametrov perekhoda 239+240Pu, 241Am, 137Cs, 90Sr i 3H v organism nekotorykh vidov sel'skokhozyaistvennykh zhitovnykh i ptits v usloviyakh Semipalatinskogo ispytatel'nogo poligona* [Investigation of the parameters of the transition of 239+240Pu, 241 Am, 137Cs, 90Sr and 3H into the body of some species of farm animals and birds under the conditions of the Semipalatinsk test site]. dissert ... kand. biol. nauk: 03.01.01. – Obninsk, 2016. – 135 p. [in Russian]
5. Bатырбеков Е.Г., Лукашенко С.Н. *Semipalatinskii Ispytatel'nyi poligon. Sovremennoe sostoyanie* [Semipalatinsk test site. Current state]. - Izdanie 3-e, pererabotannoe idopolnennoe [3rd edition, revised and

enlarged]. Pavlodar: Dom pečati, 2017. – 52 p. [in Russian]

6. Gorizontov P.D. *Voprosy patogeneza, eksperimental'noi terapii i profilaktiki luchevoi bolezni* [Issues of pathogenesis, experimental therapy and prevention of radiation sickness]. Pod red. – M.: Medgiz, 1960. – 432 p. [in Russian]

7. Gusev B.I. *Mediko-demograficheskie posledstviya oblucheniya naseleniya nekotorykh raionov Semipalatinskoi oblasti v sledstvie ispytaniy yadernogo oruzhiya* [Medico-demographic consequences of exposure of the population of some districts of the Semipalatinsk region due to nuclear weapons tests]: Diss. d.m.n. Almaty, 1994. 234 p. [in Russian]

8. Denisov Yu.D., Lebedevl. P., Timonin I.L. *Ekonomika Yaponii: uchebnoe posobie Rossiiskaya akademiya nauk, Institut vostokovedeniya, Assotsiatsiya Yaponovedov* [Economy of Japan: textbook. Russian acad. Sciences, Institute of Oriental Studies, Assoc. Japanologists]. Moskva: Vost. lit., 2008. 406 p. [in Russian]

9. Dobrovolskii V.V. *Osnovy biogeokhimii* [Fundamentals of biogeochemistry] – M.: ACADEMIA, 2003. – 397 p. [in Russian]

10. Karaivanov A.A. *Novye tendentsii v razvitiy yaponskoi ekonomiki v nachale XXI v.* [New trends in the development of the Japanese economy at the beginning of the XXI century]. *Izvestiya Vostochnogoinstituta DVGU* [Proceedings of the Oriental Institute of the Far Eastern State University]. 2005. №9. pp.47-55. [in Russian]

11. Nazarbaev N.A., Shkol'nik V.S., Bатырбеков E.G. i dr. *Provedenie kompleksa nauchno-tekhnicheskikh i inzhenernykh rabot po privedeniyu byvshego Semipalatinskogo ispytatel'nogo poligona v bezopasnoe sostoyanie* [Carrying out a complex of scientific, technical and engineering works to bring the former Semipalatinsk test site to a safe state]. - Kurchatov, 2016. - 320 p. [in Russian]

12. Nosovskii A.V., Vasil'chenko V.N., Klyuchnikov A.A., Prister B.S. *Avariya na Chernobyl'skoi AES: Opyt preodoleniya. Izvlechennye uroki* [The accident at the Chernobyl nuclear power plant: experience of overcoming. Lessons learned]. - K.: Tekhnika, 2006. - 263 p. [in Russian]

13. Solomatin V.M. *Otsenka radioekologicheskikh riskov dlya naseleniya i bioty naterritorii Semipalatinskogo ispytatel'nogo poligona* [Assessment of radioecological risks for the population and biota on the territory of the Semipalatinsk test site]: dissert. ... kand. biol. nauk: 03.01.01. – Obninsk, 2010. 26p. [in Russian]

14. *Spravka po voprosu «Ob okhrane zdorov'ya i sotsial'noi zashchite naseleniya, prozhivayushchego v zone*

*vliyaniya byvshego Semipalatinskogo yadernogo poligona».* (Materialy slushanii, organizovannykh Komitetom po ekonomicheskoi reforme i regional'nomu razvitiyu Mazhilisa Parlamenta RK) [Information on the issue “On the protection of health and social protection of the population living in the zone of influence of the former Semipalatinsk nuclear test site” (Materials of hearings organized by the Committee on Economic Reform and Regional Development of the Mazhilis of the Parliament of the Republic of Kazakhstan)]. 24.06.2005 <https://web.archive.org/web/20160611073347/http://poligon.org.kz/certificate.shtml> [in Russian]

15. Larionova N.V. *Nakoplenie iskusstvennykh radionuklidov rasteniyami na territorii byvshego Semipalatinskogo ispytatel'nogo poligona* [Accumulation of artificial radionuclides by plants on the territory of the former Semipalatinsk test site]: dissert. ... kand. biol. nauk: 03.01.01. – Obninsk, 2013. – 123 p. [in Russian]

16. Masalimov E.T. *Radiatsionno-gigienicheskie i mediko-demograficheskie problem formirovaniya zdorov'ya naseleniya Kazakhstana cherez 20 let posle zakrytiya Semipalatinskogo yadernogo poligona* [Radiation-hygienic and medical-demographic problems of the formation of the health of the population of Kazakhstan 20 years after the closure of the Semipalatinsk nuclear test site]: dis. ... d-ra med. nauk: 14.02.01. – Bishkek, 2014. – 303 p. [in Russian]

17. Mayurov N.P., Chugunov G.S. *Razvitie atomnoi otrasli v SSSR: istoriko-pravovoe issledovanie* [Development of the nuclear industry in the USSR: historical and legal research]. *Zhurnal pravovykh i ekonomicheskikh issledovaniy* [Journal of legal and economic research]. – 2021. №2. pp.103–110. [in Russian]

18. Trudy IBRAE RAN / pod. obshch. red. L.A. Bol'shova; In-t problem bezopasnogo razvitiya atomnoi energetiki RAN. — M.: Nauka, 2007. — Vyp. 13: Avariya AES «Fukusima-1»: opyt reagirovaniya i uroki / nauch. red. R.V. Arutyunyan [Proceedings of IBRAE RAN / ed. total ed. L.A. Bolshova; Institute for Problems of Safe Development of Nuclear Power Engineering, Russian Academy of Sciences. - M.: Nauka, 2007. - Issue. 13: The accident at the Fukushima-1 nuclear power plant: response experience and lessons / scientific. ed. R.V. Harutyunyan]. - 2013. - 246 p. [in Russian]

19. *Yaponskii povorot v energetike. Vodorod stanovitsya glavnyim energeticheskim resursom Strany voskhodyashchego solntsa* [Japanese turn in energy. Hydrogen becomes the main energy resource of the Land of the Rising Sun]. *Nev Paper*. – 2021. - 13.09. [in Russian]

#### Контактная информация:

**Муканова Алима** – магистрант факультета Востоковедения Казахского национального университета им. Аль-Фараби, г. Алматы, Республика Казахстан.

**Почтовый адрес:** Республика Казахстан, г. Алматы, пр-т Аль-Фараби, 71.

**E-mail:** [alima.arima@gmail.com](mailto:alima.arima@gmail.com)

**Телефон:** +7 701 703 45 48

Получена: 05 Января 2023 / Принята: 26 Апреля 2023 / Опубликовано online: 30 Апреля 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.2.033

УДК 614.25:796

## МИРОВОЙ ОПЫТ ИЗУЧЕНИЯ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ЗДОРОВОМУ ОБРАЗУ ЖИЗНИ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

**Акмарал К. Абикулова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-8063-1029>

**Айнур Б. Құмар<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-0457-7205>

**Асылхан Д. Куттыбаев<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-7856-2765>

**Карлыгаш Б. Ибраева<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0009-0000-7370-1965>

**Абай З. Құсайынов<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0009-0005-6103-1673>

**Гүлнара И. Алтынбекова<sup>3</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-6642-4602>

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

<sup>2</sup> АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии», г. Алматы, Республика Казахстан;

<sup>3</sup> Казахстанско-Российский медицинский университет, г. Алматы, Республика Казахстан.

### Резюме

**Актуальность.** Значение здорового образа жизни в профилактике вредных привычек является очень важным. Приверженность здоровому образу жизни медицинского персонала и, особенно, будущих врачей оказывает большое влияние на формирование принципов соблюдения здорового образа жизни среди пациентов.

**Цель.** Изучение приверженности здоровому образу жизни среди медицинских работников.

**Стратегия поиска.** Поиск литературы осуществлялся в электронных базах данных PubMed, GoogleScholar, Medline, e-Library, Cyberleninka, по ключевым запросам: здоровый образ жизни, медицинские работники, медицинские сестры, врачи, нездоровое пищевое поведение, ожирение, физическая активность, употребление алкоголя, курение, стресс, эмоциональное выгорание, депрессия) с 2010 по 2022 годы.

**Результаты.** Среди медицинских работников широко распространены избыточная масса тела и ожирение, они не следуют рекомендациям ВОЗ по физической активности, некоторые курят и превышают рекомендуемую максимальную суточную дозу алкоголя. Такие факторы как особенности сменной работы, чрезмерные рабочие нагрузки, частые стрессовые ситуации, а также недостаток знаний о здоровых пищевых привычках, уровне достаточной физической активности, о пагубных последствиях курения, употребления алкоголя и стратегиях поддержки психического здоровья влияют на приверженность медицинскими работниками здоровому образу жизни.

**Выводы.** Изучение образа жизни медицинских работников, изучение факторов, препятствующих медицинским работникам придерживаться здорового образа жизни, могут оказать влияние на качество оказываемых медицинских услуг пациентам в Республике Казахстан.

**Ключевые слова:** здоровый образ жизни, медицинские работники, медицинские сестры, врачи, нездоровое пищевое поведение, ожирение, физическая активность, потребление алкоголя, курение, стресс, эмоциональное выгорание, депрессия.

### Abstract

## THE WORLD EXPERIENCE OF STUDYING ADHERENCE TO A HEALTHY LIFESTYLE OF MEDICAL WORKERS

**Akmaral K. Abikulova<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-8063-1029>

**Ainur B. Kumar<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-0457-7205>

**Assylkhan D. Kutybaev<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-7856-2765>

**Karlygash B. Ibraeva<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0009-0000-7370-1965>

**Abai Z. Kusaiynov<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0009-0005-6103-1673>

**Gulnara I. Altynbekova<sup>3</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-6642-4602>

<sup>1</sup> NAO "Asfendiyarov Kazakh National Medical University", Almaty c., Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup> AO "Scientific Center of Pediatrics and Pediatric Surgery", Almaty c., Republic of Kazakhstan;

<sup>3</sup> "Kazakh-Russian Medical University", Almaty c., Republic of Kazakhstan.

**Introduction.** The importance of a healthy lifestyle in the prevention of bad habits is very important. Commitment to a healthy lifestyle of medical personnel and, especially, future doctors has a great influence on the formation of principles of healthy lifestyle among patients.

**The aim** of the study was to study adherence to a healthy lifestyle among medical professionals.

**Search strategy.** Literature search was carried out in the electronic databases PubMed, GoogleScholar, Medline, e-Library, Cyberleninka, by keywords (healthy lifestyle, medical workers, nurses, doctors, unhealthy eating behavior, obesity, physical activity, alcohol consumption, smoking, stress, emotional burnout, depression) from 2010 to 2022.

**Results.** Overweight and obesity are widespread among medical workers, they do not follow WHO recommendations on physical activity, some smoke and exceed the recommended maximum daily dose of alcohol. Factors such as the peculiarities of shift work, excessive workloads, frequent stressful situations, as well as lack of knowledge about healthy eating habits, the level of sufficient physical activity, the harmful effects of smoking, alcohol consumption and mental health support strategies affect the commitment of medical professionals to a healthy lifestyle. Whereas the healthy habits of medical workers themselves affect the activity and frequency of consultations on lifestyle modification among their patients, and also motivate patients to change it.

**Conclusions.** The study of the lifestyle of medical workers, the study of factors that prevent medical workers from adhering to a healthy lifestyle can have an impact on the public health of Kazakhstan.

**Keywords:** *healthy lifestyle, medical workers, nurses, doctors, unhealthy eating behavior, obesity, physical activity, alcohol consumption, smoking, stress, emotional burnout, depression.*

Түйіндеме

## МЕДИЦИНА ҚЫЗМЕТКЕРЛЕРІНІҢ САЛАУАТТЫ ӨМІР САЛТЫН ҰСТАНУЫН ЗЕРТТЕУДІҢ ӘЛЕМДІК ТӘЖІРИБЕСІ

**Акмарал К. Абикулова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-8063-1029>

**Айнұр Б. Құмар<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-0457-7205>

**Асылхан Д. Куттыбаев<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-7856-2765>

**Карлыгаш Б. Ибраева<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0009-0000-7370-1965>

**Абай З. Құсайынов<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0009-0005-6103-1673>

**Гүлнара И. Алтынбекова<sup>3</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-6642-4602>

<sup>1</sup> «С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті» КеАҚ, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup> «Педиатрия және балалар хирургиясы ғылыми орталығы» АҚ, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>3</sup> «Қазақстан-Ресей медицина университеті», Алматы қ., Қазақстан Республикасы.

**Өзектілігі.** Жаман әдеттердің алдын алуда салауатты өмір салтының маңызы өте ерекше. Медицина қызметкерлерінің, әсіресе болашақ дәрігерлердің салауатты өмір салтын ұстануы, науқастар арасында салауатты өмір салтын ұстану принциптерін қалыптастыруға үлкен әсерін тигізеді.

**Зерттеудің мақсаты** медицина қызметкерлері арасында салауатты өмір салтын ұстануды зерттеу болды.

**Іздеу стратегиясы.** Зерттеу PubMed, GoogleScholar, e-Library, Medline, Cyberleninka халықаралық электронды әдеби дерекқорларын және мынадай кілттік сөздерді пайдалана отырып, (салауатты өмір салты, денсаулық сақтау мамандары, медбикелер, дәрігерлер, дұрыс емес тамақтану тәртібі, семіздік, физикалық белсенділік, алкогольді тұтыну, темекі шегу, стресс, эмоциялық күйзеліс, депрессия), 2010 жылдан бастап 2022 жылға дейінгі аралықты қамти отыра жүргізілді.

**Зерттеу нәтижелері.** Медицина қызметкерлері арасында артық салмақ пен семіздіктің кең таралуы ДДҰ-ның физикалық белсенділік жөніндегі нұсқауларын толық орындамау, сондай-ақ кейбіреулерінің темекі шегу және алкогольді ұсынылатын тәуліктік дозасынан асып түсу салдарынан болады. Ауысымдық жұмыс ерекшеліктері, шамадан тыс жұмыс жүктемелері, жиі стресстік жағдайлар, сондай-ақ дұрыс емес тамақтану, жеткіліксіз физикалық белсенділік, темекі шегу, алкогольді ішудің зиянды әсерлері және психикалық денсаулықты қолдау стратегиялары туралы білімнің болмауы денсаулық сақтау мамандарының салауатты өмір салтын ұстануына кері әсер етеді. Медицина қызметкерлерінің салауатты әдеттері пациенттер арасындағы өмір салтын өзгерту бойынша кеңес берудің белсенділігі мен жиілігіне әсер етеді, сонымен қатар пациенттерді өмір салтын өзгертуге ынталандырады.

**Қорытынды.** Медицина қызметкерлерінің өмір салтын зерттеу, сондай-ақ салауатты өмір салтын ұстануына кедергі келтіретін факторларды зерттеу жалпы Қазақстанның қоғамдық денсаулығына әсер етуі мүмкін.

**Түйінді сөздер:** *салауатты өмір салты, денсаулық сақтау қызметкерлері, мейірбике, дәрігер, дұрыс емес тамақтану, семіздік, физикалық белсенділік, алкогольді тұтыну, темекі шегу, стресс, эмоциялық күйзеліс, депрессия.*

**Библиографическая ссылка:**

Абикулова А.К., Құмар А.Б., Куттыбаев А.Д., Ибраева К.Б., Құсайынов А.З., Алтынбекова Г.И. Мировой опыт изучения приверженности здоровому образу жизни медицинских работников // Наука и Здравоохранение. 2023. 2(Т.25). С. 261-269. Doi 10.34689/SH.2023.25.2.033

Abikulova A., Kumar A., Kuttybaev A., Ibraeva K., Kusaiynov A., Altynbekova G. The world experience of studying adherence to a healthy lifestyle of medical workers // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 2, pp. 261-269. doi 10.34689/SH.2023.25.2.033

Абикулова А.К., Құмар А.Б., Куттыбаев А.Д., Ибраева К.Б., Құсайынов А.З., Алтынбекова Г.И. Медицина қызметкерлерінің салауатты өмір салтын ұстануын зерттеудің әлемдік тәжірибесі // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2023. 2 (Т.25). Б. 261-269. doi 10.34689/SH.2023.25.2.033

**Введение**

По определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) здоровье является состоянием полного физического, душевного и социального благополучия, а не только отсутствие болезней и физических дефектов. Сохранению и улучшению состояния здоровья человека способствует соблюдение здорового образа жизни (ЗОЖ) [67].

Социально-экономические изменения привели к кардинальным изменениям в образе жизни человека, таким как нездоровое пищевое поведение, потребление табака, злоупотребление алкоголем и низкая физическая активность [65].

Нездоровые пищевые привычки приводят к избыточному весу и ожирению, уровень которого достиг около 30% населения мира [31]. Эпидемиологические исследования показали, что высокий индекс массы тела является фактором риска развития таких заболеваний как сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, хронические заболевания почек, многие виды рака, и заболевания опорно-двигательного аппарата [60, 47, 38].

По данным ВОЗ в 2017 году 22,3% населения планеты употребляли табак. Доказано, что курение вызывает сердечно-сосудистые заболевания, заболевания дыхательной системы, рак различной локализации и другие заболевания, список которых вырос до более чем 30 за последние 50 лет [66, 67]. Кроме того, по данным Всемирной организации здравоохранения, в мире насчитывается около миллиарда курильщиков, и табак убивает более семи миллионов из них в год [66].

В то же время, чрезмерное употребление алкоголя также имеет серьезные негативные последствия для здоровья людей и приводит к таким заболеваниям как, цирроз печени, рак, травмы и т.д., и кроме того, оказывает влияние на общество в целом (например, вождение в нетрезвом виде). По оценке ВОЗ потребление алкоголя стало причиной 3 миллионов смертей в 2016 году во всем мире [67].

В свою очередь, отсутствие физической активности является причиной 9% преждевременной смертности [48], тогда как накоплено достаточно доказательств влияния физической активности на профилактику неинфекционных заболеваний, улучшение когнитивных способностей, редукцию стресса и т.д. [39].

Таким образом, одной из основных задач медицинских работников является пропаганда здорового образа жизни среди населения [4], которая должна проводиться, прежде всего, на уровне первичного звена, тогда как здоровые привычки самих врачей влияют на отношение пациентов и мотивируют их к изменению образа жизни [57]. Установлено, что врачи, придерживающиеся ЗОЖ, с большей вероятностью, будут консультировать пациентов по вопросам модификации образа жизни [13]. Врачи, которые сами физически активны, в три раза чаще пропагандируют физическую активность среди своих пациентов [46]. Медицинские работники, имеющие нормальный индекс массы тела (ИМТ), чаще рекомендуют пациентам здоровое питание, тогда как врачи, имеющие избыточный ИМТ, чаще рекомендуют лекарственные препараты по снижению веса [14].

**Цель.** изучение литературы по вопросам приверженности здоровому образу жизни среди медицинских работников.

**Стратегия поиска:** Для проведения поиска информации и для достижения поставленной цели был проведен поиск литературы, по ключевым словам, (здоровый образ жизни, медицинские работники, медицинские сестры, врачи, нездоровое пищевое поведение, ожирение, физическая активность, потребление алкоголя, курение, стресс, эмоциональное выгорание, депрессия) а также были рассмотрены литературные источники доказательных базы данных PubMed, GoogleScholar, Medline, Cyberleninka с 2010 по 2022 годы.

**Критерии включения:** исследования высокого методологического качества: систематический обзор и публикации с четко сформулированными и статистически доказанными выводами на английском языке. Изучению подлежали только те литературные источники, которые отражали проблему нездорового пищевого поведения, ожирения, малой физической активности, потребления алкоголя, курения и профессионального выгорания врачей и медицинского персонала.

**Критерии исключения:** резюме докладов, личные сообщения, рекламные статьи.

Было найдено 112 статей. После критической оценки для анализа было использовано 71 статья.

**Результаты исследования:**

**Рост ожирения среди медицинских работников из-за неправильного питания.**

Общепринято, что медицинские работники, обладающие знаниями в области ЗОЖ, должны быть привержены более здоровому поведению. Однако проведенные исследования *Bogossian F.E. et al. [5], Kyle R.G. et al. [41], Kyle R.G. et al. [42]* это опровергают.

Они обнаружили высокую распространенность избыточной массы тела и ожирения среди медицинских работников, причем она оказалась выше, чем среди профессиональных групп, не связанных со здравоохранением [42, 43, 5]. Кроме того, более широкое распространение ожирения у медицинских сестер и акушерок было связано с возрастом (чем старше обследуемые, тем выше среди них была распространенность ожирения) и с полом (у мужчин ожирение встречалось чаще). Установлено, что у медсестер, работающих неполный рабочий день значительно снижен риск распространения избыточного веса и ожирения [5]. Сменная работа (дневные и ночные смены) медицинских работников имеет корреляцию как с избыточным весом, так и с ожирением, тогда как работа в ночную смену ассоциирована с ожирением, а не с избыточным весом [71, 44]. Особенности сменной работы приводят к неадекватному питанию, такому как не регулярный режим питания, избыточное потребление сахара, частые нездоровые перекусы [40, 68].

Для эффективного решения проблемы питания медицинских работников, вопросы питания и образа жизни должны быть предметом изучения в медицинских университетах, тогда как в программе большинства медицинских школ вопросам питания отведено меньшее количество часов, чем рекомендовано [32].



Следовательно, у большинства студентов-медиков нет возможности изучить фундаментальные принципы диетологии, и, как следствие, нет возможности рекомендовать эти принципы пациентам.

Ученые Финляндии и Италии (*El Ansari W., et al. [26], Fiore M., et al., [27], Gallo L.A. et al. [33]*) изучали образ жизни и пищевые привычки студентов высших медицинских школ. Ими было выявлено, что зачастую студенты не соблюдают рекомендации по питанию [26, 27, 33]. Однако курсы профилактической медицины и диетологии могут приводить к улучшению индивидуальных пищевых привычек [16, 61, 17].

#### **Низкая физическая активность.**

Что касается исследований, в которых изучалось соблюдение медицинскими работниками уровня физической активности (ФА), рекомендованного ВОЗ, то в исследовании, проведенном в США более 35% врачей сообщили о том, что практически не занимаются спортом или занимаются им время от времени, в то время как 63% врачей заявили, что занимаются физическими упражнениями от умеренных (31%) до энергичных (32%) не менее полутора - трех раз в неделю. Среди медицинских сестер 45% соответствовали текущим рекомендациям ФА [57].

В период с января по июль 2011 г. в Бразилии был проведен телефонный опрос 1600 случайно выбранных учреждений первичной медико-санитарной помощи. В каждом отделении врач, медсестра или медицинский работник ( $n = 798$ ) ответили на вопросы о демографических данных, знаний и поведении в отношении здоровья, связанных с физической активностью [6]. Среди медсестер и медицинских работников, более 95% сообщили, что нуждаются в дополнительной информации о рекомендациях по физической активности. Среди врачей эта доля составила 80%. Почти 40% профессионалов ошибочно полагали, что 90 минут физической активности умеренной интенсивности в неделю являются рекомендуемым количеством для пользы здоровью; почти 30% считали, что 90 минут интенсивной активности в неделю необходимы для той же цели. Более 75% всех групп сообщили, что диабет II типа, гипертония, депрессия и ишемическая болезнь сердца могут быть результатом отсутствия физической активности, но в среднем только 60% в каждой группе знают об остеопорозе как возможном последствии отсутствия физической активности [6].

Также, были найдены исследования, в которых сообщалось о физической активности среди студентов-медиков, показывающие, что они имели более здоровые привычки, чем население в целом [64, 59, 28, 19]. *Duperly J. и соавт. провели исследование в 10 медицинских школах Колумбии «The association between Colombian medical students' healthy personal habits and a positive attitude toward preventive counseling: cross-sectional analyses», охватившее 661 студента показало, что половина студентов первого и пятого курсов соблюдают рекомендации по ФА. Исследование также показало, что 85% и 91% студентов первого и пятого курсов, соответственно, положительно относятся к постоянному консультированию пациентов по поводу ФА [19]. Frank E. и соавт. изучили привычки и поведение студентов-*

медиков, связанные с физической активностью, в Соединенных Штатах. В исследование были включены 17 медицинских школ, обучающиеся которых сообщили, что в среднем 80 минут в неделю занимаются умеренными физическими упражнениями и 100 минут в неделю энергичными упражнениями, при этом 74% выборки придерживаются рекомендаций по двигательной физической активности [28]. В целом исследования показывают, что студенты-медики соблюдали текущие рекомендации по ФА (в среднем от 70% до 90%).

#### **Вредные привычки среди медицинского персонала.**

*Курение* является актуальной проблемой общественного здравоохранения [66]. Согласно Международной классификации болезней десятого пересмотра (МКБ-10), расстройство, вызванное употреблением табака, считается психическим и поведенческим заболеванием [69]. Борьба против курения табака проводится во всех странах мира в течении многих лет. В 2003 году ВОЗ приняла Рамочную конвенцию по борьбе против табака. Несмотря на то, что врачи владеют информацией о рисках для здоровья, связанных с курением [50], некоторые из них привержены данной вредной привычке [2, 7]. Распространенность курения среди врачей является высокой и составляет около 21%, что может быть проблемой общественного здравоохранения как для самих врачей, так и для пациентов, поскольку именно врачи играют ключевую роль в борьбе с употреблением табака. Причем, было выявлено, что наибольший процент курильщиков среди врачей общей практики и студентов медицинских школ и эта пагубная привычка широко распространена как в развитых, так и в развивающихся странах. Если рассматривать распространенность курения среди врачей по специальностям, то распространенность курения составила 25% (от 21 до 29%) среди студентов-медиков, 24% (от 22 до 26%) среди семейных врачей, 18% (от 12 до 23%) хирургических специальностей, 17% (от 10 до 23%) у психиатров, 16% (от 14 до 17%) медицинских специальностей, 11% (от 8 до 15%) у анестезиологов, 9% (от 5 до 13%) у рентгенологов и 8% (от 6 до 11%) у педиатров [9].

Среди факторов, способствующих высокому распространению курения среди врачей, можно отметить чрезмерную рабочую нагрузку [3, 10, 21], а также работу в ночную смену с нарушением циркадных ритмов, что может усиливать привычку курения [10, 55]. Стресс, испытываемый на работе, может оказывать влияние в развитии привычки к курению. Кроме того, длительный стресс может способствовать развитию депрессивных расстройств и высокому риску суицидов среди врачей, которые, в свою очередь, также являются факторами риска курения [20, 21]. *Dasagi M. и соавт. в исследовании, проведенном в Индии, изучая факторы, способствующие распространению курения среди врачей по специальностям, выделили следующие: среди студентов-медиков высокая распространенность курения может быть связана со стрессом, связанным с тяжелой академической учебой [22]. Кроме того, курение среди врачей общей практики может быть объяснено несколькими предполагаемыми факторами, такими как чрезмерная рабочая нагрузка, высокий уровень стресса и*

отсутствие сплоченной командной работы [3, 20, 34]. Что касается хирургической специальности, также рабочая нагрузка и частые стрессовые ситуации на работе могут способствовать высокой распространенности курения среди практикующих хирургов [3, 20], кроме того, они чаще, чем врачи других специальностей, могут столкнуться с юридическими проблемами в рамках своей работы [70]. По данным литературы, врачи хирургических специальностей чаще сталкиваются с судебными разбирательствами, которые могут быть повторными и длительными, и в свою очередь, приводить к депрессивным состояниям и способствовать курению [70]. По данным источникам литературы, врачи общей практики отметили, что во время обучения в высших медицинских школах, не получили достаточной подготовки о вредных последствиях курения на здоровье человека, а также о его отрицательных социальных последствиях, влиянии курения на экономику стран мира, а также о том, как консультировать должным образом пациентов по отказу от курения [30, 50]. Тогда как, учитывая тот факт, что врачи почти всех специальностей сталкиваются с курящими пациентами, улучшение обучения прекращению курения во время учебы может помочь бросить курить как их пациентам, так и самим врачам. Хотя, имеются данные, о значительном снижении числа курильщиков среди медицинских работников в странах с высоким уровнем активности в области борьбы против курения на национальном уровне, однако, на данный момент пока не существует стратегий правительств по отказу от курения, непосредственно, среди врачей. Таким образом, курение среди врачей должно рассматриваться как серьезная проблема общественного здравоохранения, и необходимо приложить усилия для борьбы с курением врачей, и, как следствие, будет уменьшаться процент курящего населения.

Следующая составляющая здорового образа жизни, изученная нами – это употребление алкоголя. Употребление алкоголя, наряду с табакокурением, является серьезной проблемой общественного здравоохранения во всем мире с разрушающими последствиями для здоровья. Так, 4% глобального бремени болезней связано с алкоголем, на который приходится примерно столько же смертей и инвалидности во всем мире, сколько на курение и гипертонию. Исследования в области лечения алкогольной зависимости показывают, что раннее начало когнитивно-поведенческой и медикаментозной терапии на уровне первичной медико-санитарной помощи является эффективным для лечения алкогольной зависимости [52].

Исследования показали, что существует порочный круг между стрессом и употреблением алкоголя. Так, люди, злоупотребляющие алкоголем, часто страдают от психологического стресса, тогда как, люди, страдающие от психологического стресса, могут злоупотреблять алкоголем [11]. Общеизвестно, работа врачей и медицинских сестер, из-за чрезмерной рабочей нагрузки и значительных стрессов, с которыми они, ежедневно, сталкиваются в своей практике, сопряжена с риском возникновения проблем, как с физическим, так

и с психическим здоровьем, в связи с чем, возникает риск развития злоупотребления алкоголем.

В крупном национальном исследовании, проведенном в Соединенных штатах Америки, 15,4% хирургов соответствовали диагностическим критериям, которые подходят для злоупотребления алкоголем или алкогольной зависимости. Злоупотребление алкоголем или зависимость от алкоголя также были тесно связаны со стрессом, испытываемым врачами-хирургами, включая эмоциональное истощение, деперсонализацию, депрессию, суицидальные мысли, ухудшение качества жизни и уровень удовлетворенности карьерой [56].

Согласно результатам лонгитюдного исследования, проведенного в Норвегии, распространенность опасного употребления алкоголя среди врачей составила 8% через четыре года после выпуска и 9% через девять лет после выпуска. Тогда как, для врачей-мужчин: 15% и 16% соответственно [37].

При сравнении частоты употребления алкоголя между врачами и общей популяцией, оказалось, что первые употребляют спиртные напитки чаще. Так, только 4% врачей воздерживались от употребления алкоголя по сравнению с 22% в общей популяции. Кроме того, те врачи, которые не воздерживаются, потребляют большее количество алкоголя: 30% врачей первичного звена были отнесены к группе риска употребления алкоголя по сравнению с 15% среди населения в целом [64].

*Braillon A. и соавт.* предполагают, что более широкое употребление алкоголя среди врачей может быть напрямую связано с общепринятыми данными, свидетельствующими о том, что употребление небольшого количества алкоголя может защитить от сердечно-сосудистых заболеваний и, следовательно, не является рискованным поведением для здоровья [12]. Таким образом, программы по укреплению здоровья, направленные на ограничение употребления алкоголя и злоупотребления алкоголем, должны быть нацелены не только на население в целом, но и на конкретные группы, такие как студенты медицинских вузов и медицинские профессиональные организации, чтобы повысить осведомленность медицинских работников о последствиях рискованного употребления алкоголя.

#### **Высокий уровень стресса и эмоционального выгорания у медицинских работников.**

Работа врачей и медицинских сестер сопряжена с риском возникновения проблем с психическим здоровьем из-за чрезмерной рабочей нагрузки и интенсивных стрессов, с которыми они ежедневно сталкиваются в своей практике, что в свою очередь приводит к снижению приверженности к здоровому образу жизни.

Стресс – состояние психологического и физического напряжения в ответ на внешнее воздействие. Его способны вызвать затруднительные ситуации, монотонная деятельность и эмоциональные факторы. Стресс помогает адаптироваться к изменчивой окружающей среде, но может стать причиной отрицательных для здоровья последствий. Стресс на рабочем месте может быть истолкован как изменение физического или психического состояния в ответ на

рабочее место, которое представляют собой оцененную проблему или угроза для этого сотрудника, иногда под влиянием токсичной рабочей среды, отрицательной рабочей нагрузки, изоляции, сложных отношений с администрацией и / или коллегами, иногда увеличение общего количества отработанных часов [62].

Высокая распространенность неадекватного питания, курения и употребления алкоголя среди врачей всех специальностей и студентов медиков, в том числе, связаны со значительной рабочей нагрузкой, высоким уровнем стресса и отсутствием сплоченной командной работы, что также усиливает испытываемый врачами стресс [40, 72, 3, 20, 34].

В то же время, нельзя не отметить влияние пандемии COVID-19 на здоровье населения во всем мире и на ментальное здоровье медицинских работников, в том числе. По результатам метаанализа, у медицинских работников были распространены стресс от 5% до 80%, симптомы тревоги, такие как беспокойство и страх – от 7% до 78%, депрессия – от 8,9% до 74,2%, высокий уровень выгорания и проблемы со сном, такие как бессонница и низкое качество сна, наблюдались от 26% до 45%, распространенность вышеперечисленных состояний чаще отмечается у тех, медицинских работников, кто работал на передовой, [18].

Психологическая поддержка должна быть сосредоточена на организационных, а также индивидуальных характеристиках с «более широкой целью поддержания организационной культуры устойчивости». Предыдущие пандемии продемонстрировали, что контекст организации оказывает сильное влияние на психологические результаты для рабочей силы. Хорошо известно, что культурные нормы внутри организации, стили руководства и модели управленческого общения являются ключевыми факторами стресса у работников. В условиях пандемии четкая передача указаний и мер предосторожности снижает вероятность эмоционального стресса, равно как и поддержка коллег. Социальная поддержка за пределами рабочего места также может смягчить стресс, но медицинские работники часто пренебрегают отношениями со своими друзьями и семьей из-за большой рабочей нагрузки или опасений по поводу заражения других из-за их собственного профессионального контакта с вирусом. Поддержание социальных контактов становится все более сложной задачей в контексте требований социального дистанцирования, и, как ни странно, есть сообщения о том, что медицинские работники подвергаются социальной стигматизации и жестокому обращению из-за страха в обществе заразиться вирусом от тех, кто подвергается наибольшему риску заражения, т.е. от врачей и медицинского персонала.

Неопределенность в отношении прогрессирования и лечения COVID-19, а также проблемы с ограниченными ресурсами говорят о том, что медицинские работники сталкиваются с трудными решениями и моральными дилеммами во время пандемии. Это приводит к «психологическому дистрессу», возникающему в результате действий или их отсутствия, нарушающих чьи-либо моральные или этические нормы [36]. В британских СМИ появились сообщения о

преимуществах первой психологической помощи (PFA) для медицинских работников для поддержки индивидуальных навыков преодоления трудностей и устойчивости во время кризиса COVID-19 [41]. К примеру, репортаж новостей RTE в Ирландии: 9 апреля 2020 г. Необходима более широкая пропаганда заботы о себе (например, здорового питания, питья, физической активности), поскольку во время пандемии (как и в другое время) работники здравоохранения часто отказывались от собственного здоровья и благополучия в пользу ухода за пациентами.

*Melnik B.M. и соавт.* в недавнем систематическом обзоре показали, что более 50% врачей и медсестер испытывают эмоциональное выгорание [53]. *Makari M.A., и соавт.* с участием почти 1800 медсестер из 19 организаций здравоохранения по всей стране показали, что более 50% респондентов сообщили о субоптимальном физическом и психическом здоровье. Депрессия поразила 25% участников этой выборки и была основной причиной врачебных ошибок, которые в настоящее время являются третьей по значимости причиной смерти в Америке [54].

В 2017 г. анкету по профессиональной принадлежности заполнили 701 медсестра скорой помощи (ответы: 74%) из 19 голландских больниц. Методы дерева решений использовались для определения наиболее важных (комбинаций) факторов работы, связанных с ключевыми результатами. Была обнаружена высокая распространенность связанных со стрессом исходов и намерений сменить работу, в то время как большинство испытывало вовлеченность в работу и были удовлетворены своей работой. Эмоциональное истощение в основном было связано с требованиями рабочего времени и агрессивными конфликтными ситуациями. Вовлеченность в работу в основном была связана с возможностями развития. Медсестры отделений неотложной помощи в Нидерландах подвержены риску последствий, связанных со стрессом, и имеют высокую текучесть кадров, при этом чувствуя себя вовлеченными и удовлетворенными своей работой [23].

Что касается стратегий борьбы со стрессом, эмоциональным выгоранием и, следовательно, с депрессией, то подход должен быть системный и разносторонний. Необходимо принимать меры на профессиональном и индивидуальном уровнях для предотвращения психических проблем со здоровьем [24].

Под профессиональным уровнем понимается разработка и внедрение стратегий с более гибким и оптимизированным рабочим графиком для сотрудников, разработка и внедрение мероприятий по обеспечению благополучия на работе (например, рабочая среда, воспринимаемая сотрудниками как безопасная) и других мер, уменьшающих возникновение психических проблем среди медицинских работников [25]. Известно, что такие меры, как когнитивно-поведенческая терапия, релаксация, музыка или создание позитивной рабочей среды являются более эффективными для профилактики эмоционального выгорания, чем для ее лечения [45].

Относительно укрепления психического здоровья на индивидуальном уровне, эффективными, по литературным данным, являются обращение за

профессиональной помощью (например, психологическое консультирование и психотерапевтическая поддержка) и приверженность здоровому образу жизни (например, регулярные физические упражнения, разнообразное рациональное питание), а также регулярный и адекватный режим сна и отдыха [45]. Таким образом, ментальное здоровье медицинских работников требует пристального внимания и разработки мер по его поддержке.

#### Выводы.

Данные источников литературы говорят о том что, среди медицинских работников отмечается высокая распространенность избыточной массы тела и ожирения, которая оказалась выше, чем среди профессиональных групп, не связанных со здравоохранением. Что касается соблюдения физической активности медицинскими работниками, то отмечается, низкое следование текущим рекомендациям ВОЗ по ФА. Также достаточно высоко распространены курение и превышение употребление медицинскими работниками рекомендуемой максимальной суточной дозы алкоголя.

Изучая факторы, влияющие на приверженность ЗОЖ медицинскими работниками, было установлено, что условия труда, продолжительный рабочий день и сменная работа и то, на сколько они удовлетворены собственной работой, влияет на их здоровое поведение. А также, во многих исследованиях отмечают недостаток знаний о здоровых пищевых привычках, уровне достаточной физической активности, о пагубных последствиях курения, употребления алкоголя и стратегиях поддержки психического здоровья.

Эффективная система здравоохранения должна быть направлена на укрепление здоровья и благополучие медицинских работников для улучшения здоровья населения и повышения качества и безопасности оказываемой помощи.

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

Все авторы прочитали, рассмотрели и одобрили окончательную переработанную версию.

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

**Финансирование** – при проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами.

#### Литература:

1. Alarjan J.F., Hindawi O.S., Judge L.W., Aleyadh Z.A., Bellar D.M. Prevalence of Obesity and Behaviors Associated with the Development of Metabolic Disease among Medical Practitioners in Jordan // *J. Educ. Health Promot.* 2015. Vol. 4:17. doi:10.4103/2277-9531.154036.
2. Агуаев М., Lowe J.B., Kuzmenko T. The Prevalence of and Knowledge about Tobacco Use among Physicians in the Odessa Region, Ukraine. *Eur // J. Public Health.* 2014. Vol. 24. P. 474–476. doi:10.1093/eurpub/cku033.
3. Amte R., Munta K., Gopal P.B. Stress Levels of Critical Care Doctors in India: A National Survey // *Indian J. Crit. Care Med.* 2015. Vol. 19. P. 257–264. doi:10.4103/0972-5229.156464.
4. Bucher S., Maury A., Rosso J., Chanaud N., et al. Time and feasibility of prevention in primary care // *Fam Pract.* 2017. Vol. 34(1) P. 49–56. doi:10.1093/fampra/cmw108.

5. Bogossian F.E., Hepworth J., Leong G.M., Flaws D. F., Gibbons K.S., Benefer C., Turner C.T. A cross-sectional analysis of patterns of obesity in a cohort of working nurses and midwives in Australia, New Zealand, and the United Kingdom // *Int J Nurs Stud.* 2012. Vol. 49(6). P. 727–738. doi:10.1016/j.ijnurstu.2012.01.003.

6. Burdick L., Mielke G.I., Parra D.C., Gomes G., Florindo A., et al. Physicians', nurses' and community health workers' knowledge about physical activity in Brazil: A cross-sectional study // *Prev Med Rep.* 2015. Vol. 10(2). P. 467–472. doi:10.1016/j.pmedr.2015.06.001.

7. Baltaci D., Bahcebasi T., Aydin L.Y., Ozturk S., Set T., Eroglu R., Celer A., Kara I.H. Evaluation of Smoking Habits among Turkish Family Physicians // *Toxicol. Ind. Health.* 2014. Vol. 30. P. 3–11. doi:10.1177/0748233712448113.

8. Belkić K., Nedić O. Night Work, Total Occupational Burden and Cancer/Cardiovascular Risk Factors in Physicians // *Med. Pregl.* 2012. Vol. 65. P. 461–469. doi:10.2298/MPNS1212461B.

9. Besson A., Tarpin A., Flaudias V., Brousse G., Laporte C., et al. Smoking Prevalence among Physicians: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Int J Environ Res Public Health.* 2021. Vol. 18(24):13328. doi:10.3390/ijerph182413328.

10. Belkić K., Nedić O. Night Work, Total Occupational Burden and Cancer/Cardiovascular Risk Factors in Physicians // *Med. Pregl.* 2012. Vol. 65. P. 461–469. doi:10.2298/MPNS1212461B.

11. Balogun O., Koyanagi A., Stickley A., Gilmour S., Shibuya K. Alcohol consumption and psychological distress in adolescents: a multi-country study // *J Adolesc Health.* 2014. Vol. 54(2). P. 228–234. doi:10.1016/j.jadohealth.2013.07.034.

12. Braillon A., Wilson M. Does moderate alcohol consumption really have health benefits // *BMJ.* 2018. Vol. 17. P. 362 – 388. doi:10.1136/bmj.k3888.

13. Cepni A.B., Hatem C., Ledoux T.A., Johnston C.A. The Importance of Health Values Among Health Care Providers // *Am J Lifestyle Med.* 2021. Vol. 15(3). P. 224–226. doi:10.1177/1559827621992271.

14. Cohidon C., Wild P., Senn N. A structural equation model of the family physicians' attitude towards their role in prevention: a cross-sectional study in Switzerland // *Fam Pract.* 2019. Vol. 36(3). P. 297–303. doi:10.1093/fampra/cmy063.

15. Chen Z., Peto R., Zhou M., Iona A., Smith M. et al. China Kadoorie Biobank (CKB) collaborative group. Contrasting male and female trends in tobacco-attributed mortality in China: evidence from successive nationwide prospective cohort studies // *Lancet.* 2015. Vol. 386(10002). P. 1447–1456. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00340-2.

16. Crowley J., Ball L., Leveritt M.D., Arroll B., Han D.Y., Wall C. Impact of an undergraduate course on medical students' self-perceived nutrition intake and self-efficacy to improve their health behaviours and counselling practices // *J Prim Health Care.* 2014. Vol. 1;6(2). P. 101–107.

17. Cresci G., Beidelschies M., Tebo J., Hull A. Educating Future Physicians in Nutritional Science and Practice: The Time Is Now // *J Am Coll Nutr.* 2019. Vol. 38(5) P. 387–394. doi:10.1080/07315724.2018.1551158.

18. Chigwedere O.C., Sadath A., Kabir Z., Arensman E. The Impact of Epidemics and Pandemics on the Mental Health of Healthcare Workers: A Systematic Review // *Int J Environ Res Public Health.* 2021. Vol. 22;18(13):6695. doi:10.3390/ijerph18136695.

19. Duperly J., Lobelo F., Segura C., Sarmiento F., Herrera D., Sarmiento O.L., Frank E. The association between Colombian medical students' healthy personal habits and a positive attitude toward preventive counseling: cross-sectional analyses // *BMC Public Health*. 2012. Vol. 3(9). P. 218. doi:10.1186/1471-2458-9-218.
20. Dutheil F., Aubert C., Pereira B., et al. Suicide among Physicians and Health-Care Workers: A Systematic Review and Meta-Analysis // *PLoS ONE*. 2019. Vol. 14:e0226361. doi:10.1371/journal.pone.0226361.
21. Dasagi M., Mantey D.S., Harrell M.B., Wilkinson A.V. Self-Reported History of Intensity of Smoking Is Associated with Risk Factors for Suicide among High School Students // *PLoS ONE*. 2021. Vol. 16:e0251099. doi:10.1371/journal.pone.0251099.
22. Dyrbye L.N., Thomas M.R., Shanafelt T.D. Systematic Review of Depression, Anxiety, and Other Indicators of Psychological Distress among U.S. and Canadian Medical Students // *Acad. Med.* 2016. Vol. 81. P. 354–373. doi:10.1097/00001888-200604000-00009.
23. De Wijn A.N., Fokkema M., van der Doef M.P. The prevalence of stress-related outcomes and occupational well-being among emergency nurses in the Netherlands and the role of job factors: A regression tree analysis // *J Nurs Manag.* 2022. Vol. 30(1). P. 187-197. doi:10.1111/jonm.13457.
24. Davidson J., Accardi R., Sanchez C., Zisook S., Hoffman L.A. Sustainability and Outcomes of a Suicide Prevention Program for Nurses // *Worldviews Evid Based Nurs.* 2020. Vol. 17(1). P. 24-31. doi:10.1111/wvn.12418.
25. El Ansari W., Suominen S., Samara A. Eating Habits and Dietary Intake: Is Adherence to Dietary Guidelines Associated with Importance of Healthy Eating among Undergraduate University Students in Finland // *Cent Eur J Public Health.* 2015. Vol. 23(4). P. 306-313. doi:10.21101/cejph.a4195.
26. Fiore M., Ledda C., Rapisarda V., Sentina E., Mauceri C. et al. Medical school fails to improve Mediterranean diet adherence among medical students // *Eur J Public Health.* 2015. Vol. 25(6) P. 1019-1023. doi:10.1093/eurpub/ckv127.
27. Frank E., Tong E., Lobelo F., Carrera J., Duperly J. Physical activity levels and counseling practices of U.S. medical students // *Med Sci Sports Exerc.* 2012. Vol. 40(3). P. 413-421. doi:10.1249/MSS.0b013e31815ff399.
28. Fond G., Bourbon A., Auquier P., Micoulaud-Franchi J.-A., Lançon C., Boyer L. Venus and Mars on the Benches of the Faculty: Influence of Gender on Mental Health and Behavior of Medical Students. Results from the BOURBON National Study // *J. Affect. Disord.* 2018. Vol. 239. P. 146–151. doi:10.1016/j.jad.2018.07.011.
29. Frank E., Elon L., Spencer E. Personal and clinical tobacco-related practices and attitudes of U.S. medical students // *Prev Med.* 2012. Vol. 49. P. 233-239.
30. GBD 2015 Obesity Collaborators; Afshin A. et al. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years // *N Engl J Med.* 2017 Vol. 377(1). P. 13-27. doi: 10.1056/NEJMoa1614362.
31. Gail Cresci, Michelle Beidelschies, Julie Tebo & Alan Hull Educating Future Physicians in Nutritional Science and Practice: The Time Is Now // *Journal of the American College of Nutrition.* 2019. Vol. 38:5. P. 387-394. DOI:10.1080/07315724.2018.1551158
32. Gallo L.A., Gallo T.F., Young S.L. et al. Adherence to Dietary and Physical Activity Guidelines in Australian Undergraduate Biomedical Students and Associations with Body Composition and Metabolic Health: A Cross-Sectional Study // *Nutrients.* 2021. Vol. 13(10). P. 3500. doi:10.3390/nu13103500.
33. Galleta-Williams H., Esmail A., Grigoroglou C., Zghebi S.S., Zhou A.Y., Hodkinson A., Panagioti M. The Importance of Teamwork Climate for Preventing Burnout in UK General Practices. *Eur J Public Health.* 2020. Vol. 30. P. 36–38. doi:10.1093/eurpub/ckaa128.
34. Gilmore I.T., Atkinson S. Evidence to drive policy on alcohol pricing // *Lancet.* 2010. Vol. 375(9723). P. 1322-1324. doi:10.1016/S0140-6736(10)60276-0.
35. Grinberg N., Doherty M., Gnanaprasagam S., Wessely S. Solving mental health problems faced by medical workers during the COVID-19 pandemic // *BMJ.* 2020; 368 :m1211. doi:10.1136/bmj.m1211.
36. Grotmol K. "Drinking and depression in Norwegian doctors: a 15-year longitudinal study." 2012. 150 p.
37. Herzog W. Reflections on obesity, exercise, and musculoskeletal health // *J Sport Health Sci.* 2020. Vol. 9(2). P. 108-109. doi:10.1016/j.jshs.2019.11.004.
38. Haileamlak A. Physical Inactivity: The Major Risk Factor for Non-Communicable Diseases // *Ethiop J Health Sci.* 2019. Vol. 29(1):810. doi: 10.4314/ejhs.v29i1.1.
39. Heath G., Roach G.D., Dorrian J., Ferguson S.A, Darwent D., Sargent C. The effect of sleep restriction on snacking behaviour during a week of simulated shiftwork // *Accid Anal Prev.* 2012. Vol. 45. P. 62–67.
40. Hogan L. "First psychological aid" to help medical workers in crisis situations. *Irish National Television and Radio Broadcasting RTS;* 2020. [(as of April 17, 2020)].
41. Kyle R.G., Neall R.A., Atherton I.M. Prevalence of overweight and obesity among nurses in Scotland: A cross-sectional study using the Scottish Health Survey // *Int J Nurs Stud.* 2016. Vol. 53. P. 126-133. doi:10.1016/j.ijnurstu.2015.10.015.
42. Kyle R.G., Wills J., Mahoney C., Hoyle L., Kelly M., Atherton I.M. Obesity prevalence among healthcare professionals in England: a cross-sectional study using the Health Survey for England // *BMJ Open.* 2017. Vol. 4;7(12):e018498. doi:10.1136/bmjopen-2017-018498.
43. Kim M.J., Son K.H., Park H.Y., et al. Association between shift work and obesity among female nurses: Korean Nurses' Survey // *BMC Public Health.* 2013. Vol. 20(13) P. 1204. doi:10.1186/1471-2458-13-1204.
44. Kumar S. Burnout Prevalence, Prevention and Intervention // *Healthcare (Basel).* 2016. Vol. 4(3). 37 p. doi:10.3390/healthcare4030037.
45. Lobelo F., Duperly J., Frank E. Physical activity habits of doctors and medical students influence their counselling practices // *Br J Sports Med.* 2010. Vol. 43(2). P. 89-92. doi:10.1136/bjism.2008.055426.
46. Lauby-Secretan B., Scoccianti C., Loomis D., Grosse Y., Bianchini F., Straif K. International Agency for Research on Cancer Handbook Working Group. Body Fatness and Cancer--Viewpoint of the IARC Working Group // *N Engl J Med.* 2016. Vol. 25;375(8). P. 794-798. doi: 10.1056/NEJMsr1606602.

47. Lee I.M., Shiroma E.J., et al. Lancet Physical Activity Series Working Group. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy // *Lancet*. 2012. Vol. 380(9838). P. 219-229. doi:10.1016/S0140-6736(12)61031-9.
48. Mackenbach J.P., Damhuis R.A., Been J.V. The effects of smoking on health: growth of knowledge reveals even grimmer picture // *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2017. Vol. 160:D869.
49. Mostafa N., Momen M. Effect of physicians' smoking status on their knowledge, attitude, opinions and practices of smoking cessation in a University Hospital, in Egypt // *J Egypt Public Health Assoc*. 2017. Vol. 1;92(2). P. 96-106. doi:10.21608/epx.2018.8947.
50. Maciejewski J., Bednarek M., Korzybski D., Zielinski J. Smoking habits in a family physician's practice // *Pneumonol Alergol Pol*. 2010. Vol. 77. P. 248-255.
51. Meier P.S., Holmes J., Angus C., Ally A.K., Meng Y., Brennan A. Estimated Effects of Different Alcohol Taxation and Price Policies on Health Inequalities: A Mathematical Modelling Study // *PLoS Med*. 2016. Vol. 13(2):e1001963. doi:10.1371/journal.pmed.1001963.
52. Melnik B.M., Orsolini L., Tan A. et al. A national study links the physical and mental health of nurses with medical errors and a sense of well - being in the workplace // *J occupy Environ Med*. 2018. Vol. 60 (2). P. 126–131. doi:10.1097/JOM.0000000000001198.
53. Makari M.A., Daniel M. Medical error is the third leading cause of death in the USA // *BMJ*. 2016. Vol. 353. doi:10.1136/bmj.i.2139.
54. Nabe-Nielsen K., Quist H.G., Garde A.H., Aust B. Shiftwork and Changes in Health Behaviors // *J. Occup. Environ. Med*. 2011. Vol. 53. P. 1413–1417. doi:10.1097/JOM.0b013e31823401f0.
55. Oreskovich M.R., Kaups K.L., Balch C.M., Hanks J.B., et al. Prevalence of alcohol use disorders among American surgeons // *Arch Surg*. 2012. Vol. 147(2). P. 168-174. doi:10.1001/archsurg.2011.1481.
56. O'Keeffe A., Hayes B., Prihodova L. "Do as we say, not as we do?" the lifestyle behaviors of hospital doctors working in Ireland: a national cross-sectional study // *BMC Public Health*. 2019. Vol. 11;19(1):179. doi:10.1186/s12889-019-6451-8.
57. Purshouse R.C., Meier P.S., Brennan A., Taylor K.B., Rafia R. Estimated effect of alcohol pricing policies on health and health economic outcomes in England: an epidemiological model // *Lancet*. 2010. Vol. 375(9723). P. 1355-1364. doi:10.1016/S0140-6736(10)60058-X.
58. Rao C.R., Darshan B., Das N., Rajan V., Bhogun M., Gupta A. Practice of Physical Activity among Future Doctors: A Cross Sectional Analysis // *Int J Prev Med*. 2012. Vol. 3(5). P. 365-369.
59. Singh G.M., Danaei G., Farzadfar F., Stevens G.A., Woodward M. et al. Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborating Group, Asia-Pacific Cohort Studies Collaboration (APCSC), Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis of Diagnostic criteria in Europe (DECODE), Emerging Risk Factor Collaboration (ERFC), Prospective Studies Collaboration (PSC). The age-specific quantitative effects of metabolic risk factors on cardiovascular diseases and diabetes: a pooled analysis // *PLoS One*. 2013. Vol. 30;8(7):e65174. doi:10.1371/journal.pone.0065174.
60. Schlair S., Hanley K., Gillespie C., Disney L., Kalet A, Darby P.C, et al. How medical students' behaviors and attitudes affect the impact of a brief curriculum on nutrition counseling // *J Nutr Educ Behav*. 2012. Vol. 44(6). P. 653-657. doi:10.1016/j.jneb.2011.08.006.
61. Taylor J.M. Psychometric analysis of the ten-Item Perceived Stress Scale // *Psychological Assess*. 2015. №27. P. 90–101.
62. Tong E.K., Wolf T., Cooke D.T., Fairman N., Chen M.S. The Emergence of a Sustainable Tobacco Treatment Program across the Cancer Care Continuum: A Systems Approach for Implementation at the University of California Davis Comprehensive Cancer Center // *Int. J. Environ. Res. Public. Health*. 2020. Vol. 17. P. 32-41. doi:10.3390/ijerph17093241.
63. Van der Veer T., Frings-Dresen M.H., Sluiter J.K. Health behaviors, care needs and attitudes towards self-prescription: a cross-sectional survey among Dutch medical students // *PLoS One*. 2011. Vol. 6(11):e28038. doi:10.1371/journal.pone.0028038.
64. Wang J., Geng L. Effects of Socioeconomic Status on Physical and Psychological Health: Lifestyle as a Mediator // *Int J Environ Res Public Health*. 2019. Vol. 16 (2). 281. doi: 10.3390/ijerph16020281.
65. World Health Organization. WHO Report on the Global Tobacco Epidemic, 2017: Monitoring Tobacco Use and Prevention Policies. WHO; Geneva, Switzerland: 2017. Bloomberg Philanthropies.
66. World Health Organization. Global status report on alcohol and health 2018. – World Health Organization, 2019.
67. Woynarowska-Soldan M., Panczyk M., Iwanow L., Gałzowski R. et al. Associations between overweight and obesity and health enhancing behaviours among female nurses in Poland // *Ann Agric Environ Med*. 2018. Vol. 25(4). P. 714-719. <https://doi.org/10.26444/aaem/99641>.
68. World Health Organization. Regional Office for the Eastern Mediterranean List of Basic Sources in English for a Medical Faculty Library. WHO; Geneva, Switzerland: 2013.
69. Wu A.W. Medical Error: The Second Victim // *BMJ*. 2020. Vol. 320. P. 726–727. doi:10.1136/bmj.320.7237.726.
70. Zhao I., Bogossian F., Turner C. A cross-sectional analysis of the association between night-only or rotating shift work and overweight/obesity among female nurses and midwives // *J Occup Environ Med*. 2012. Vol. 54(7). P. 834-840. doi:10.1097/JOM.0b013e31824e1058.
71. Zhao I., Bogossian F., Song S., Turner C. The association between shift work and unhealthy weight: a cross-sectional analysis from the Nurses and Midwives' e-cohort Study // *J Occup Environ Med*. 2011. Vol. 53(2) P. 153-158. doi:10.1097/JOM.0b013e318205e1e8.

**Контактная информация:**

**Куттыбаев Асылхан Дуйсенханович** – докторант по специальности ОЗ НАО «КазНМУ им С.Д.Асфендиярова» г. Алматы, Республика Казахстан.

**Почтовый адрес:** Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Толе би, 94.

**E-mail:** asul\_han@bk.ru

**Телефон:** +7 702 980 33 61

Received: 23 January 2023 / Accepted: 28 February 2023 / Published online: 28 March 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.2.034

UDC 614.2:378.147:61(574.13)

## **DEVELOPMENT OF PROFESSIONALISM IN MEDICAL EDUCATION – THE EXPERIENCE OF THE WEST KAZAKHSTAN MEDICAL UNIVERSITY**

**Nurgul A. Abenova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0395-9025>

**Lyazzat M. Zhamaliyeva**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3625-3651>

**Gulbakit K. Koshmaganbetova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5895-346X>

**Gaukhar S. Dilmagambetova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8123-3476>

**Inkara E. Yesengaliyeva**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3627-5650>

**Akbayan U. Imanbayeva**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9787-6353>

<sup>1</sup> NCJSC «West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University», Aktobe city, Republic of Kazakhstan.

### **Abstract**

Medical education is a flexible education system focused on the needs of society and scientific achievements. The training of a doctor takes place throughout life, so it is important to create a strong basis for the accumulation of knowledge and experience. When developing educational programs, it is necessary to adhere to a competency-based approach, which is the key to successful training of a qualified and professional specialist. At the same time, professionalism is a core competence that all graduates must achieve. In the article, we shared our experience in developing and implementing an educational program to develop professionalism among residents of the family medicine. It was important for us to disclose the key attributes of professionalism in the training program, which, in addition to good clinical knowledge and skills, include such qualities of a professional as honesty, responsibility, reliability, accountability and the ability to maintain an appropriate balance between the duties of caring for the patient and personal obligations. Here, we have detailed the learning outcomes and teaching methods of professionalism educational program. In the present study, the P-MEX (Professionalism Mini Evaluation Exercise) was used as an instrument for the first time, which was translated into Kazakh, passed a pilot study, demonstrating good reliability and validity.

**Keywords:** professionalism, educational program, residency, family medicine.

### **Резюме**

## **РАЗВИТИЕ ПРОФЕССИОНАЛИЗМА В МЕДИЦИНСКОМ ОБРАЗОВАНИИ – ОПЫТ ЗАПАДНО-КАЗАХСТАНСКОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА**

**Нургуль А. Абенова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0395-9025>

**Ляззат М. Жамалиева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3625-3651>

**Гульбахыт К. Кошмаганбетова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5895-346X>

**Гаухар С. Дильмагамбетова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8123-3476>

**Инкара Е. Есенгалиева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3627-5650>

**Акбаян У. Иманбаева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9787-6353>

<sup>1</sup> НАО «Западно-Казакхстанский медицинский университет имени Марата Оспанова», г. Актобе, Республика Казахстан

Медицинское образование является гибкой системой, ориентированной на потребности общества и научные достижения. Обучение врача проходит на протяжении всей жизни, поэтому важно создание крепкого базиса для накопления знаний и опыта. При разработке образовательных программ необходимо придерживаться компетентностного подхода, что является залогом успешной подготовки квалифицированного и профессионального специалиста. При этом профессионализм является базовой компетенцией, которую все выпускники должны достичь. В статье мы поделились опытом разработки и внедрения образовательной программы по развитию профессионализма у резидентов семейной медицины. Для нас было важным раскрытие в программе обучения ключевых атрибутов профессионализма, к которым, помимо хороших клинических знаний и навыков, относят такие качества профессионала как честность, ответственность, надежность, подотчетность и способность сохранять надлежащий баланс между обязанностями по уходу за пациентом и личными обязательствами. Здесь мы подробно описали результаты и методы обучения, а также в данном исследовании впервые был применен инструмент мини оценки профессионализма - P-MEX, который был переведен на казахский язык, прошел пилотное исследование, продемонстрировав хорошую надежность и валидность.

**Ключевые слова:** профессионализм, образовательная программа, резидентура, семейная медицина.

Түйіндеме

**МЕДИЦИНАЛЫҚ БІЛІМ БЕРУДЕГІ КӘСІБИЛІКТІ ДАМУ – БАТЫС  
ҚАЗАҚСТАН МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІНІҢ ТӘЖІРИБЕСІ****Нургуль А. Абеннова<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0395-9025>****Ляззат М. Жамалиева<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3625-3651>****Гульбахыт К. Кошмаганбетова<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5895-346X>****Гаухар С. Дильмагамбетова<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8123-3476>****Инкара Е. Есенгалиева<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3627-5650>****Акбаян У. Иманбаева<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9787-6353>**<sup>1</sup> "Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медициналық университеті" КЕАҚ, Ақтөбе қ., Қазақстан Республикасы.

Медициналық білім беру қоғамның қажеттіліктері мен ғылыми жетістіктерге бағытталған икемді білім беру жүйесі болып табылады. Дәрігердің оқуы өмір бойы жүреді, сондықтан білім мен тәжірибе жинақтау үшін берік негіз жасау маңызды. Білім беру бағдарламаларын әзірлеу кезінде білікті және кәсіби маманды нәтижелі дайындаудың кепілі болып табылатын құзыреттілік көзқарасты ұстану қажет. Сонымен қатар, кәсібилік – барлық түлектер қол жеткізуі тиіс негізгі құзырет. Мақалада біз отбасылық медицина резиденттері арасында кәсіби білікті дамыту үшін білім беру бағдарламасын әзірлеу және енгізу тәжірибесімен бөлістік. Біз үшін оқыту бағдарламасында кәсіби біліктің негізгі атрибуттарын ашу маңызды болды, олар жақсы клиникалық білім мен дағдылардан басқа, кәсіби маманның адалдық, жауапкершілік, сенімділік, есеп берушілік және науқасты күту міндеттері мен жеке міндеттемелері арасындағы сәйкес тепе-теңдікті сақтай білу сияқты қасиеттерді қамтиды. Бұл зерттеуде біз оқытудың нәтижелері мен оқыту әдістерін егжей-тегжейлі қарастырдық және алғаш рет қазақ тіліне аударылған, жақсы сенімділік пен негізділігін көрсете отырып, пилоттық зерттеуден өткен Р-МЕХ шағын кәсіби бағалау құралы қолданылды.

**Түйін сөздер:** кәсібилік, білім беру бағдарламасы, резидентура, отбасылық медицина.

**Bibliographic citation:**

Abenova N.A., Zhamaliyeva L.M., Koshmaganbetova G.K., Dilmagambetova G.S., Yesengaliyeva I.E., Imanbayeva A.U. Development Professionalism in medical education – the experience of the West Kazakhstan Medical University // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 2, pp. 270-277. doi 10.34689/SH.2023.25.2.034

Абеннова Н.А., Жамалиева Л.М., Кошмаганбетова Г.К., Дильмагамбетова Г.С., Есенгалиева И.Е., Иманбаева А.У. Развитие профессионализма в медицинском образовании – опыт Западно-Казахстанского медицинского университета // *Наука и Здравоохранение*. 2023. 2(Т.25). С. 270-277. doi 10.34689/SH.2023.25.2.034

Абеннова Н.А., Жамалиева Л.М., Кошмаганбетова Г.К., Дильмагамбетова Г.С., Есенгалиева И.Е., Иманбаева А.У. Медициналық білім берудегі кәсіби білікті дамыту – Батыс Қазақстан медицина университетінің тәжірибесі // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2023. 2 (Т.25). Б. 270-277. doi 10.34689/SH.2023.25.2.034

**Relevance**

Professionalism is one of the most important clinical competencies that all medical university graduates must achieve. Lack of professional conduct, in turn, is the most common reason for disciplinary actions against medical practitioners, as well as the most difficult to assess and eliminate [11]. Desirable professional qualities, in addition to having good clinical knowledge and skills, include humility, honesty, responsibility, reliability and accountability [12]. The ability to maintain a proper balance between patient care responsibilities and personal obligations is also an important feature of professional conduct. Altruism, respect, loyalty, compassion, sensitivity and tact are other desirable professional qualities [7]. Besides, professionalism requires a heightened sense of intellectual curiosity, an understanding of personal strengths and weaknesses, maturity, a commitment to clinical excellence, and self-directed learning. In our country, as in many other countries of the post-Soviet space, a lot of time was devoted to the personal and professional education of the future specialist. The elements of professionalism were taught in many disciplines, as well as outside school hours, having a "hidden" format, that is, they were not prescribed in the goals and objectives of medical education. With the

implementation of numerous reforms in the field of medical education and the cooperation of medical universities with Western schools, professionalism is prescribed in all educational programs (pre- and postgraduate) as a core competency that all graduates must achieve [2]. Taking into account the numerous warnings that inadequate professional attitudes can harm the well-being and health of patients, as well as the morale of doctors [13], the development and promotion of medical professionalism among medical specialists of the Republic of Kazakhstan (RK) is one of the key tasks of medical education and healthcare in general.

According to numerous studies of Western specialists, professionalism should and can be taught through lectures, workshops and discussions in small groups, role-playing exercises, analysis of clinical incidents, individual observation and counseling [6]. However, today, many programs of pre- and postgraduate medical education in the RK find it difficult to teach and assess this competence, mainly sharpening young professionals on clinical knowledge and skills, while the "soft skills" of a professional remain unexplored. In this article, we want to present our experience of teaching and evaluating the professionalism of young professionals on the example of residents of family



medicine NJSC "West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University" (WKMOMU).

#### **Materials and methods of research.**

The study was conducted on the basis of WKMOMU. The study involved 24 residents (5 - 1st year of study, 19 - 2nd year of study) in the specialty "Family Medicine". The average age of the respondents is 25 years. The approval of the ethical committee of the university for the study was received (protocol No. 23 dated 06/17/21). Informed consent was obtained from all participants. In addition, the information collected from the participants was used only for the purposes of this study. The development of the competence of professionalism was carried out in several stages and was implemented by a temporary research team within the framework of the project of the Ministry of Science and Higher Education of the RK "Building the capacity of technologies for medical education and research in family medicine in Kazakhstan" (Grant No. AP09260428).

*Stages of implementation of the professionalism development program:*

1. Amendments have been made to the Academic policy of the Family Medicine Residency Education Program regarding the expectations and proper professional behavior of residents during their studies and zero tolerance for unprofessional behavior, both by residents and teachers/mentors, up to and including exclusion from the program.

2. A "Contract of professionalism" was developed, with which each participant in the study had to read and sign their informed consent.

3. The course "Professionalism" was developed as part of the extra-curriculum of the residency. For 2 years of study, each resident received from 4 to 5 lessons on this topic as part of continuing education. The objectives and learning outcomes were clearly defined. Classes were held in the form of mini-lectures, discussions, seminars, analysis of clinical cases with incidents of unprofessional behavior and modeling of appropriate behavior.

4. The exercise-questionnaire for a mini assessment of professionalism P-MEX was translated and adapted into the Kazakh language and passed preliminary testing on 24 residents of family medicine, native speakers.

5. On the basis of a formative and summative assessment, a system for accumulating points with obligatory feedback from a teacher/mentor was developed, which is responsible for the formation of the professional competence of a future specialist.

#### **The results of the study**

##### **Additions to the Academic Policy of the educational program "Family Medicine".**

All requirements are made in strict accordance with the Academic Policy of the University, the Student's Code of Honor, the Policy of Academic Integrity, the Charter of the University. Included in the discipline policy were expectations of professional behavior towards residents and faculty.

##### *Professionalism Expectations for Residents:*

Residents during their studies must demonstrate a commitment to professionalism and ethical principles, which is expressed in the following, the resident is able to express:

- Compassion, honesty and respect for others;

- Responsiveness to the needs of patients, surpassing personal interest;

- Respect for the privacy and autonomy of patients;
- Accountability to patients, society and the profession;
- Respect and responsiveness to a diverse group of patients with differences in gender, age, culture, race, religion, disability, national origin, socioeconomic status and sexual orientation.

- Recognizing and developing a plan for personal and professional growth;

- Timely disclosure and elimination of conflict or duality of interests.

- For committing a disciplinary offense by a student at the University, the following types of disciplinary sanctions are applied: reprimand; rebuke; severe reprimand; expulsion from the university

##### *Professionalism Expectations for Teachers:*

- Being a role model in professionalism is a "role model" for a resident;

- Demonstrate a commitment to providing safe, quality, cost-effective and patient-centered care;

- Create and maintain an educational environment conducive to the learning of residents;

- Regularly participate in organized clinical discussions, rounds, journal clubs and conferences;

- Report cases of offense, unprofessionalism on the part of any member of the team.

Residents will be assessed for professionalism continuously throughout the entire period of study. Residents will be admitted to the final certification under the following conditions:

- 80% attendance of clinical rotations;

- 80% attendance of practical seminars;

- a positive summative assessment of professionalism;

Residents in practical classes must prepare and submit their work (presentation, case, essay, report) subject to the submission deadline, which will be strictly observed. Assignments submitted after the scheduled date will be rejected unless for really good reasons. In addition to the above obligations, residents must not be late for classes and clinical rotations. They are expected to behave appropriately, maturely and actively participate. It is also important that in case of absence, whether at seminars or at the clinic outside the permitted hours of absence, the teacher/mentor is notified in advance. Residents agree with their mentor on the exact schedule, which must be strictly adhered to. Being late is inappropriate and disrupts the workflow in the clinic. In the polyclinic, residents actively participate in all the tasks assigned to them by the mentor according to the curriculum. In case of ambiguity in the treatment of a patient, residents talk with a mentor after the patient has already left the clinic. At all times, residents must strictly adhere to the Code of Ethics for Medical Professionals, especially the principle of confidentiality. The code of ethics binds the resident in the same way with the same consequences as his teacher/mentor. Together with the academic policy, the Resident Professionalism Contract was developed [1]. The professionalism contract sets out the specific expectations of the family medicine residency program for students and failure by the resident to meet these requirements may result in adverse consequences, including the possibility of exclusion from the program.

**Curriculum for Professionalism.**

The residency curriculum in the specialty "Family Medicine" is implemented in accordance with the state standard of education of the Republic of Kazakhstan and is a 2-year educational program (140 credits), which presents the main topics that correspond to the key competencies of a family doctor. The training program on professionalism was included as an additional, extra program to the ongoing training and was implemented during the residents' free hours from clinical practice and practical classes (the schedule was agreed with each resident individually). The program is represented by a module of 4 seminars, which were held in two training courses. Table 1 presents the main topics of the curriculum.

Table 1.

**Main topics of the professionalism curriculum.**

1. Recognizing professionalism in everyday practice
2. Professionalism in patient care
3. Professionalism with colleagues and other healthcare professionals
4. Society and professionalism

*Learning Outcomes*

The curriculum clearly reflected the objectives and learning outcomes to be achieved by residents during their first and second year of study. Learning outcomes correlated with learning methods and were supported by appropriate assessment methods (Table 2).

Table 2.

**Learning outcomes, teaching methods and assessment methods in the professionalism curriculum.**

End result of training	Teaching methods	Assessment Methods
Recognizes the essential elements of professionalism and ethical principles in family practice;	Lecture, project work	MCQ*, MEQ**, oral method, essays
Recognizes the importance of building professional relationships in the context of their work in an ethical manner;	Essays, oral presentation, discussion	Role playing, essays
Gives examples of methods that help to effectively build and develop professional relationships;	Oral presentation, discussion, clinical work, reading, skills training	OSCE***, MCQ, oral method
Conducts self-assessment of the development of professionalism using reflection methods, special scales / questionnaires;	Literature search, reading, skills training	Essays, P-MEX****
Demonstrates the qualities of professionalism in daily practice;	Role playing, study visit, videos, educational movies	OSCE, P-MEX
Properly represents family medicine to other specialties during rotation;	Clinical work, observation	P-MEX
Appreciates punctuality, honesty, commitment and efficiency as the principles of professionalism;	Clinical work, observation	P-MEX
<i>Abbreviations:</i> *MCQ – multiple choice questions; **MEQ – modified essay questions; ***OSCE – objective structured clinical exam; ****P-MEX - Professionalism Mini Evaluation Exercise.		

*Teaching methods*

The curriculum on professionalism consists of mini-lectures, practical seminars and exercises. While lectures and seminars are well-defined methods and allow slight modifications, the exercises use the appropriate teaching methods defined in the EURACT educational agenda [14]. One of the introduced teaching methods for this program was writing an essay with answers to modified questions and presenting an oral presentation (seminar report) on a chosen topic. Residents were required to write an essay and present it orally in front of their peers and a teacher/mentor, followed by discussion and discussion. Residents choose a topic from real clinical practice (usually a common medical complaint about deviation from professional behavior) and write about it in terms of literature data, regulatory documents [3,5], as well as their own ethical principles and views. If the clinical case concerned a complaint about a deviation from the quality of medical care provided, then the structure of such a report is a case report, the first part of which is a formulated clinical question asked by the resident using the PICO scientific search method. Residents must answer it based on evidence-based medicine data, having previously searched international databases [9]. The second part of the seminar report is the coverage of the solution to this problem. Since the patient is at the forefront of family medicine (patient-centered care), the report should also convey the way the patient is involved in the treatment of the described disease,

the specifics of communication with him and the management of patients with this problem. When a resident submits the first draft of a seminar report for evaluation, the teacher evaluates it and at the same time suggests corrections (feedback). If the resident corrects the assignment, the teacher grades the corrected version. The residents can present the results of the seminar report in the form of a research project at a practical conference. Other methods of teaching professionalism are literature search, reading, watching educational videos, reflective practice, supervised clinical work in the family medicine office, role playing.

*Assessment Methods*

As part of the training, we used both formative and summative assessment [22]. Residents underwent formative evaluation of teachers/mentors throughout the training period, which consisted of oral presentation, essay analysis, work in clinical practice with an assessment of professionalism using the P-MEX tool, self-assessment (P-MEX), assessment of clinical skills using the OSCE method. Then each type of work performed was evaluated by the teacher on a 6-point Likert scale (0 - unsatisfactory, 5 - excellent). The summative grade (final grade) was calculated from the scores of all sections of the course. At the end of the course, Year 2 residents were required to take a written examination consisting of 50 multiple choice test questions (MCQ) in professionalism. The final grade is calculated based on the scores for all sections of the course and the scores for the written exam. Thus, each resident within

the framework of the completed course on professionalism had to submit for evaluation an essay, an oral presentation and a seminar report on a chosen topic, a P-MEX professional assessment (self-assessment, teacher assessment, mentor assessment) and pass the final test control. Professionalism was assessed in the pass/fail format. The assessment was based on a list of acquired knowledge/skills and included:

- *Commitment of residents to professional competence*, which implies the desire to maintain the medical knowledge, clinical abilities and team skills necessary to provide quality care;

- *Desire to improve the quality of medical care*, which suggests not only to continuously, informedly review the medical literature and maintain clinical competence, but also to work with peers, healthcare systems, and other professionals to improve patient safety, reduce medical errors, and increase the availability and effectiveness of care. Minimize overuse and underuse of medical resources and improve health outcomes.

**P-MEX (review, implementation, results)**

As part of this study, one of the assessment tools was adapted by the project research team for a mini-assessment of professionalism - P-MEX. Initially, the P-MEX was developed in Canada by R. Kruess et al. [8]. The P-MEX consists of 21 questions included in four main domains: doctor-patient relationship, reflective skills, time management, and interprofessional relationships (Table 3). The questionnaire has a special processing technique from 0 to 4 points, where "4" - exceeded expectations, "3" - met expectations, "2" - below expected, "1" - unacceptable behavior. As well as the fifth category "0" - not observed or not applicable, this category is used when the behavior is not observable. P-MEX has been designed to be used in every situation, when the student's behavior can be observed, including meetings with patients, small group sessions, and rounds. Evaluation should be based on relatively short interactions that often occur within training so that each resident can be evaluated multiple times by different instructors. A higher score indicates a higher assessment of professionalism. Each form has two copies, one of which is given to the student and the other remains with the teacher.

The assessor is expected to provide timely feedback to the student, which will give him an opportunity for reflection and self-development. The questionnaire was tested and validated in Japan [23] and Finland [17], where culturally significant items were added. Since the 2011 Ottawa Report [15], studies have examined the assessment of medical professionalism in various non-Anglo-Saxon/Western contexts such as Korea, Japan and China [18, 24]. However, so far there are no studies devoted to the assessment of medical professionalism in Kazakhstan. Translation from English and adaptation of the P-MEX questionnaire was carried out as part of this study with the written permission of the questionnaire developers.

*Translation*

At stage 1, the original version of the questionnaire was translated into Kazakh (100% of residents study in Kazakh). The translation was carried out by two professional translators, native speakers, independently of each other. During the translation process, each of the translators produced a direct translation of the original questionnaire, instructions, and answer options. After comparing both

versions of the translation and agreeing, a combined verified version was created - Version 1.

Table 3.

**Professionalism Mini Evaluation Exercise (P-MEX).**

Skill category	Item
Doctor-patient relationship	1. Listened actively to patient 2. Showed interest in patient as a person 3. Recognized and met patient needs 4. Extended him/herself to meet patient needs 5. Ensured continuity of patient care 6. Advocated on behalf of a patient 11. Maintained appropriate boundaries
Reflective skills	7. Demonstrated awareness of limitations 8. Admitted errors/omissions 9. Solicited feedback 10. Accepted feedback 12. Maintained composure in a difficult situation
Time management	14. Was on time 15. Completed tasks in a reliable fashion 17. Was available to colleagues
Interprofessional relationship skills	11. Maintained appropriate boundaries 13. Maintained appropriate appearance 16. Addressed own gaps in knowledge and skills 18. Demonstrated respect for colleagues 19. Avoided derogatory language 20. Maintained patient confidentiality 21. Used health resources appropriately

At the 2nd stage, the revised Version 1 was translated into the original (English) language. The translation was carried out by a professional translator, native English speaker. One of the conditions for back translation was that the translator did not have access to the original version of the questionnaire. These two new versions were compared with each other and served as the basis for the consensus version of the translation of the English-language questionnaire. This version - Version 2 in the Kazakh language turned out to be grammatically and semantically acceptable.

At the 3rd stage of creating the Kazakh-language version, the created Version 2 was tested on patients. This stage is necessary in order to determine the acceptability of the translation (instructions, questions and answer options). Two main aspects were checked - the equivalence of items and answer options in translation with the original. 30 respondents took part in the testing. The questionnaire was filled out by each respondent independently of each other; in case of difficulties, the subject addressed directly to the interviewer. At the end of the survey, the interviewer clarified whether the respondent had any problems in understanding the questionnaire and filling it out. During the survey, the wording of questions and answer options were corrected based on the wishes of the respondents. There were no changes due to the version 2 survey. However, 65% of the respondents said that they did not understand the content of some questions. Disagreements and misunderstandings on some of the assessment issues required explanatory workshops for both faculty and residents. Incomprehensible questions that required detailed analysis are given in Table 4.

Table 4.

Questions of the questionnaire that required clarification.

R-MEX questions	Respondents' opinion	Explanation and examples for practice
Showed interest in patient as a person (Doctor-patient relationship skills)	Should the doctor know the patient not only as a sick person, but also take an interest in his private life?	Interest in the patient lies in the implementation of the principles of patient-centered care. Addressing the patient by name, eye contact, active listening, empathy, showing interest in the patient.
Recognized and met patient needs (Doctor-patient relationship skills)	The doctor is not obliged to meet all the needs of the patient, especially if these needs are contrary to evidence-based practice.	A patient's need is the ability to benefit from medical services. Patients may need additional or better care. If this need is not met, it can lead to dissatisfaction with services and changes in patients' quality of life. A constructive dialogue with the patient and good clinical skills are the best way to meet the needs of the patient.
Advocated on behalf of a patient (Doctor-patient relationship skills)	A doctor should not defend the rights of a patient who was wrong from the point of view of the law, showed obvious neglect or aggression towards the doctor.	This issue refers to the patient's right to health, the right to timely and appropriate health care services. A doctor is an advocate for his patients in the field of ensuring this particular right. All other relationships are regulated in accordance with the current legislation.
Maintained appropriate boundaries (Doctor-patient and interprofessional relationships skills)	First of all, this issue provides for the observance of professional subordination in relations with senior colleagues and paramedical personnel.	In addition to subordination in interprofessional relations, the observance of boundaries in the relationship with the patient plays an important role. Namely: - Avoid sharing personal information with patients (including on social networks); - Do not engage in sexual or intimate emotional relationships with the patient or anyone close to him. - Act quickly to restore boundaries if the patient is behaving inappropriately. - Be alert for signs of violation of professional boundaries between doctor and patient (expensive gifts, flirtatious notes, text messages or calls, invitations to social meetings and obscene comments) and stop them in time.
Demonstrated awareness of limitations (Reflective skills)	The doctor must clearly recognize the scope of his duties.	Physicians need to be aware of their limitations in professional skills and knowledge, which means admitting what they do not know. For example, if a patient presents with a problem that is beyond the knowledge or competence of the doctor, the doctor can independently determine his limitations for performing a particular task and take measures to correct this situation. In doing so, the clinician must be able to explain the task they performed, their limitations in terms of relevant professional skills, and how they handled it (e.g., asking for help from a more experienced colleague or manager and/or referring the matter entirely to another specialist)

Thus, after clarification and discussion, version 2 was accepted as the final version in the Kazakh language. Cronbach's Alpha coefficient ( $\alpha$ ) was used to calculate internal consistency. If the coefficient values are equal to or greater than 0.70, then they are considered satisfactory [20] for testing.

*Preliminary testing.*

To confirm its applicability in everyday practice, the Kazakh version of the P-MEX was tested in two stages on 24 native-speaking residents. The criteria for inclusion in the pilot study were:

- family medicine residents;
- fluency in the Kazakh language;

The family medicine residents were asked to conduct a self-assessment as part of the course, and the same group of residents were also evaluated by teachers/mentors at the end of the course.

There were no obstacles in either the questions or the answer section of the questionnaire. It took 9 to 17 minutes to complete one questionnaire (median = 11 minutes). Among the respondents there were 16 (67%) women and 8

(33%) men. The age of the respondents ranged from 23 to 32 years, while the average age was 25 years. According to the requirements for the translation procedure, all respondents were native speakers of the Kazakh language. Participants were informed in detail about the study protocol with the opportunity to discuss any issues that arise.

*Assessment of the reliability.*

As Table 5 shows, the P-MEX questionnaire in the Kazakh language as a whole and its domains separately, had the Cronbach's Alpha coefficient above the boundary value of the indicator  $\alpha \geq 0.70$ , which indicates an acceptable level of internal consistency of the instrument scales. Thus, the overall index of Cronbach's Alpha for the Kazakh-language instrument was equal to  $\alpha=0.73$ . In the questionnaire, the highest value of the coefficient was for the relationship between the doctor and the patient ( $\alpha=0.78$ ), the second place was for interprofessional relations with the indicator  $\alpha=0.72$ . The lowest value of the coefficient was in the field of time management and was equal to the value  $\alpha=0.70$ .

Table 5.

**Internal consistency of the P-MEX questionnaire in the Kazakh language.**

Domains of medical professionalism	question number	Average score (SD) n=24	Alpha - coefficients n=24
Doctor-Patient Relationship	1-6, 11	3.49 (0.50)	0.78
Reflective Skills	7-10, 12	3.00 (0.43)	0.71
Time management	14, 15, 17	2.90 (0.30)	0.70
Inter-professional relationship	11, 13, 16, 18, 19-21	3.18 (0.40)	0.72
Questionnaire as a whole	1-21	3.43 (0.51)	0.73

Thus, the Kazakh-language version of the P-MEX questionnaire showed good internal consistency and can be used in assessing the professionalism of future doctors.

**Discussion**

One of the main objectives of medical education is to turn interns/residents into independent practitioners who embody the qualities listed above and can establish effective, healing relationships with their patients and their families [19]. Patients and their families must be able to trust not only the competence of individual clinicians, but also their moral character, in addition to the profession as a whole [21]. In our complex medical environment, in which technological, political, legal and changing market forces can influence medical practice, optimal patient care cannot be provided if our patients and their families do not trust us to do what is considered right [10, 21]. One of the most important documents on the world stage, which can be used to define expectations of professionalism is the article "Medical Professionalism in the New Millennium: A Physician's Charter", originally published in 2002 and hereinafter referred to as the "Physician's Charter" [5]. This document outlines the three fundamental principles of professionalism and 10 professional responsibilities. The founding principles of the Charter are: patient welfare, patient autonomy and social justice. This foundational document has been endorsed by 109 organizations worldwide and more than 100,000 copies have been distributed. The Physicians' Charter clearly states commitment to the profession, serving the patient regardless of outside forces, respecting patient autonomy, and advancing social equity in healthcare as fundamental guiding principles. These principles are based on the concept of reliability, which makes this virtue the basis of medical professionalism. Medical educators have a responsibility not only to produce competent physicians dedicated to lifelong learning, but also physicians of character who hold professional values as their own. [10, 21]. Thus, the goal of our training is to develop in our wards their own internal compass, based on the standards of medical professionalism, which will help them make principled decisions even in times of stress. In other words, we must support residents in developing their professional identity [10]. This process takes time and experience and depends on the trainees' self-awareness, attitudes and lifelong learning habits, which can be formed under appropriate guidance [16]. As part of this study, we presented our vision and experience in developing the competence of professionalism using the example of residents of family medicine. During our research, we encountered certain limitations. Firstly, the understanding of the professionalism of medical workers in Kazakhstan differed from that of Western schools [4], which required

training seminars and master classes for both faculty and students. It is necessary to involve all team members in professionalism training, including teaching staff, clinical mentors, employees of clinical sites. On the other hand, within the framework of this study, we had the opportunity, through training and assessment, to begin the process of forming the "correct" image of a professional in family medicine among young professionals. Secondly, we had to avoid deviations from the prescribed percentage of changes in the standard residency program, which was strictly controlled by the supervisory authorities in the field of education. Innovations had to be included as part of an extra program and only at the request of the student, which caused dissatisfaction among some residents. The need for flexibility and which caused discontent among some residents. There is a need for flexibility and more freedom in changing the educational programs of residency and its internationalization. Also, for the first time in the Republic of Kazakhstan, we used the P-MEX as a tool for assessing professionalism, adapting it as part of our study. Research in this area is still ongoing. Now we are faced with the task of evaluating the effectiveness of the implemented technologies as part of the ongoing education and training of young professionals.

**Conclusion**

The development of professionalism as a core competency of the medical profession has a long tradition. Western medical organizations developed several documents and teachers' courses which can serve the development of professionalism curricula in the new established postgraduate programs in Family medicine which is also a case WKMOMU. Here, learning outcomes and teaching methods are in concordance with EURACT teaching agenda. Also, some innovative approaches are used, i.e. using art in teaching holistic approach to patients and using e-learning environment for students' project and communication.

**Authors' contribution:**

**Abenova N.A.** – drafting the article, revising it critically for important intellectual content;

**Zhamaliyeva L.M.** – work with residents adaptation and conducting a survey of the P-MEX tool

**Koshmaganbetova G.K.** – research resource management, statistical processing; **Dilmaganbetova G.S.** - critical analysis of the conducted literature search;

**Yessengaliyeva I.E., Imanbayeva A.U.** - primary data analysis

**The authors have no conflict of interest.**

**Acknowledgments:**

We thank students and residents for their voluntary participation in the study. This research has been funded by the Science Committee of the Ministry of Science and Higher

*Education of the Republic of Kazakhstan (Grant No. AP09260428).*

#### Literature:

1. *Abenova N.A., Koshmaganbetova G.K., Shaikhimov E.Sh., Zhamaliev L.M., Dilmagambetova G.S. Professionalism in Medicine: Teaching and Assessment Methods: A Study Guide. Aktobe: West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University, 2022. - 70 p. [in Russian]*
2. Order of the Minister of Health of the Republic of Kazakhstan «On approval of the rules for implementing strategic partnerships in the field of medical education and science» dated December 15, 2020 № ҚР ДСМ-263/2020]. <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2000021811>. Accessed 20.12.2020 [in Russian]
3. Order of the Minister of Health of the Republic of Kazakhstan dated December 23, 2020 No. ҚР ДСМ-319/2020 - On approval of the Code of honor for medical and pharmaceutical workers of the Republic of Kazakhstan]. <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2000021890> Accessed 24.12.2020. [in Russian]
5. ABIM Foundation. American Board of Internal Medicine, ACP-ASIM Foundation. American College of Physicians-American Society of Internal Medicine, European Federation of Internal Medicine. Medical Professionalism in the New Millennium: A Physician Charter // *Annals of Internal Medicine*. 2002. 136: 243-246.
6. *Altirkawi K. Teaching professionalism in medicine: what, why and how? Sudan J Paediatr*. 2014;14(1):31-8. PMID: 27493387; PMCID: PMC4949913.
7. *Arnold L., Stern D.T. What is Medical Professionalism? In: Stern DT, editor. Measuring Medical Professionalism. New York, NY: Oxford University Press; 2006. pp. 15–37.*
8. *Cruess R., McIlroy J.H., Cruess S., Ginsburg S., Steinert Y. The professionalism mini-evaluation exercise: a preliminary investigation.// Acad Med*. 2006.81: S74–8.
9. *Evidence-Based Medicine Working Group. A new approach to teaching the practice of medicine // JAMA*. 1992. 2:2420-5.
10. *Forsythe G.B. Identity Development in Professional Education // Academic Medicine*. 2005. Vol 80. No 10. S.112–117.
11. *Gregory L.L., Louis B.D., James A. Defining and Evaluating Professionalism: A Core Competency for Graduate Emergency Medicine // ACAD EMERG MED* November 2002, Vol. 9, No. 1 p. 1249-1256
12. *General Medical Council. Professionalism in action. Good Medical Practice* 2019. <https://www.gmc-uk.org/ethical-guidance/ethicalguidance-for-doctors/good-medical-practice/professionalism-in-action>. (Accessed July 14, 2019).
13. *Goold S.D., Lipkin M. The doctor–patient relationship // J Gen Intern Med*. 1999.14(S1):26–33.
14. *Heyrman J. The EURACT Educational Agenda of general practice/family medicine; 2005, Available from: http://www.euract.eu/official-documents/finish/3-official-documents/93-euract-educational-agenda. [cited 2011 November 25].*
15. *Hodges B.D., Ginsburg S., Cruess R., Cruess S., Delport R., Hafferty F., Ho M.-J., Holmboe E., Holtman M., Ohbu S. Assessment of professionalism: recommendations from the Ottawa 2010 conference // Med Teach*. 2011. 33: 354–63.
16. *Hauer K., ten Cate O., Boscardin C., Irby D., Iobst W, O’Sullivan P. Understanding trust as an essential element of trainee supervision and learning in the workplace // Adv in Health Sci Educ*. 2014. 19: 435-456.
17. *Karukivi M., Kortekangas-Savolainen O., Saxén U., Haapasalo-Pesu K.-M. Professionalism mini-evaluation exercise in Finland: a preliminary investigation introducing the Finnish version of the P-MEX instrument // J Adv Med Educ Prof*. 2015. 3:154–8.
18. *Kwon H.-J., Lee Y.-M., Lee Y.-H., Chang H.-J. Development an instrument assessing residents’ attitude towards professionalism lapses in training // Korean J Med Educ*. 2017. 29:81.
19. *Kennedy T et al. Point-of-Care Assessment of Medical Trainee Competence for Independent Clinical Work // Academic Medicine*, 2008; Vol 83, No. 10: S. 89-93.
20. *Mykletun A., Stordal E., Dahl A.A. Hospital Anxiety and Depression (HAD) scale: factor structure, item analyses and internal consistency in a large population // Br J Psychiatry*. 2001.179(6):540–4.
21. *MacKenzie C.R. Professionalism and Medicine.// HSSJ*. 2007. 3: 222-227.
22. *Taras M. Summative and formative assessment. Active Learning in Higher Education*. 2008. 9:172-92.
23. *Tsugawa Y., Tokuda Y., Ohbu S., Okubo T., Cruess R., Cruess S., Ohde S., Okada S., Hayashida N., Fukui T. Professionalism mini-evaluation exercise for medical residents in Japan: a pilot study // Med Educ*. 2009. 43:968–78.
24. *Wang X., Shih J., Kuo F.-J., Ho M.-J. A scoping review of medical professionalism research published in the Chinese language.// BMC Med Educ*. 2016. 16:300

#### Contact Information

**Abenova Nurgul Abdullaevna** – k.m.s., Head of the Department of General Medical Practice No.1, NCJSC “West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University”; Aktobe city, Kazakhstan;

**Postal address:** Kazakhstan, 030019, Aktobe city, Maresyev str., 68.

**E-mail:** nurgul\_abenova@mail.ru

**Phone number:** +7 (701) 5500410

Received: 05 December 2022 / Accepted: 28 April 2023 / Published online: 28 April 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.2.035

UDC 378.1:616-036.2

## ANALYSIS OF THE CONDUCT OF AN INDEPENDENT EXAMINATION AT THE POSTGRADUATE LEVEL DURING PANDEMIC

**Saule B. Maukayeva<sup>1</sup>, Aida Ye. Nurzhanova<sup>1</sup>, Saltanat E. Uzbekova<sup>1</sup>,  
Marina V. Kuznetsova<sup>1</sup>, Ajgerim K. Baltabek<sup>1</sup>**

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

### Abstract

**Introduction:** Postgraduate medical education is an important condition for the successful development of healthcare and quality medical care. Practice-based learning is the main goal of postgraduate level education. In the context of the COVID-19 pandemic, a qualified and competent resident doctor plays a crucial role for the country's health needs. The pandemic has shown both negative and positive effects on postgraduate medical education. In order to achieve the necessary level of qualification and competence of future doctors, it is necessary to develop new training programs adapted to the current conditions of the pandemic. The results of the independent examination of residents who studied during the pandemic to a certain extent reflect the level of training of future doctors of practical healthcare.

**Aim of research:** Conduct an analysis of the independent examination of the residents of Non-commercial Joint-stock Company «Medical University Semey» who studied during the pandemic.

**Materials and methods:** Statistical processing of the results of independent attestation of 292 residents graduated in 2020-2021 academic year was carried out in 21 specialties. The final exam consisted of theoretical and practical parts.

**Results:** According to the results of the first stage of the examination, 97 (29.1%) received an "excellent" grade, a "good" grade - 180 (65%), "satisfactory" - 13 (5.3%), unsatisfactory - 2 (0.7%). The average test score in all specialties was 81.7% (B), which is slightly lower than in the past (2019-2020) 84.54% (B) by 2.8%. According to the results of the practical part of the independent examination of residents, the average score in all specialties was 93.2, the quality indicator was 100%. According to the results of the state certification of residents in all specialties of residency (theoretical and practical part), the average indicator was 3.28 (86.9%), B, which is slightly lower than in the last 2019-2020 academic year.

**Conclusion:** The analysis of the results of the independent examination of the residents of the Non-commercial Joint-stock Company «Semey Medical University», who studied in the context of a pandemic, showed a sufficient level of theoretical and practical training. To further improve the training of residents, it is necessary to develop academic mobility and internships, expand cooperation with other medical institutions, constantly improve the pedagogical and clinical qualifications of teachers and clinical mentors, and improve material and technical equipment.

**Keywords:** independent examination, residency, pandemic.

### Резюме

## АНАЛИЗ ПРОВЕДЕНИЯ НЕЗАВИСИМОЙ ЭКЗАМЕНАЦИИ НА ПОСТДИПЛОМНОМ УРОВНЕ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ

**Сауле Б. Маукаева<sup>1</sup>, Аида Е. Нуржанова<sup>1</sup>, Салтанат Е. Узбекова<sup>1</sup>,  
Марина В. Кузнецова<sup>1</sup>, Айгерим К. Балтабек<sup>1</sup>**

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

**Введение:** Послевузовское медицинское образование – важное условие успешного развития здравоохранения и качественной медицинской помощи. Обучение, основанное на практике, является главной целью обучения на постдипломном уровне. В условиях пандемии COVID-19 квалифицированный и компетентный врач-резидент играет решающую роль для потребностей страны в области здравоохранения. Пандемия оказала как негативное, так и позитивное влияние на постдипломное медицинское образование. Для достижения необходимого уровня квалификации и компетентности будущих врачей необходимо разрабатывать новые учебные программы, адаптированные к текущим условиям пандемии. Результаты независимой экзаменации резидентов, обучавшихся в период пандемии, в определенной степени отражают уровень подготовки будущих врачей практического здравоохранения.

**Цель исследования:** Провести анализ независимой экзаменации резидентов НАО «Медицинский университет Семей», обучавшихся в период пандемии.

**Материалы и методы:** Проведена статистическая обработка результатов независимой аттестации 292 резидентов, закончивших обучение в 2020-2021гг. по 21 специальностям. Итоговый экзамен состоял из теоретической и практической части.

**Результаты:** По результатам первого этапа экзаменации оценку «отлично» получили - 97 (29,1%), оценку «хорошо» - 180 (65%), «удовлетворительно» -13 (5,3%), «неудовлетворительно» - 2 (0,7%). Средний балл тестирования по всем специальностям составил 81,7% (B), что несколько ниже по сравнению с показателем прошлого (2019-2020гг) 84,54% (B) на 2,8%, качественный показатель (КП) 95,6%, относительный показатель (ОП)

99,3%. По результатам практической части независимой экзаменации резидентов средний балл по всем специальностям составил 93,2, качественный показатель - 100%. По итогам государственной аттестации резидентов по всем специальностям резидентуры (теоретическая и практическая часть) средний показатель составил - 3,28 (86,9%), В, что несколько ниже чем в прошлом 2019-2020 учебном году: средний балл - 3,33 (89,5%), В+. Качественный показатель - 100%.

**Выводы:** Анализ итогов независимой экзаменации резидентов НАО «МУС», обучающихся в условиях пандемии, показал достаточный уровень теоретической и практической подготовки. Для дальнейшего совершенствования обучения резидентов необходимо развивать академическую мобильность и стажировки, расширить сотрудничество с другими лечебными учреждениями, постоянно повышать педагогическую и клиническую квалификацию преподавателей и клинических наставников, улучшать материально-техническое оснащение.

**Ключевые слова:** независимая экзаменация, резидентура, пандемия.

Түйіндеме

## ПАНДЕМИЯ КЕЗІНДЕ ДИПЛОМНАН КЕЙІНГІ ДЕҢГЕЙДЕГІ ТӘУЕЛСІЗ ЕМТИХАН ӨТКІЗУДІ ТАЛДАУ

**Сауле Б. Маукаева<sup>1</sup>, Аида Е. Нуржанова<sup>1</sup>, Салтанат Е. Узбекова<sup>1</sup>,  
Марина В. Кузнецова<sup>1</sup>, Айгерим К. Балтабек<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> "Семей медициналық университеті" КЕАҚ, Семей қ., Қазақстан Республикасы.

**Кіріспе:** Жоғары оқу орнынан кейінгі медициналық білім – денсаулық сақтау мен сапалы медициналық көмектің табысты дамуының маңызды шарты. Тәжірибеге негізделген оқыту дипломнан кейінгі оқытудың негізгі мақсаты болып табылады. COVID-19 пандемиясы жағдайында білікті және құзыретті резидент дәрігер елдің денсаулық сақтау қажеттіліктері үшін шешуші рөл атқарады. Пандемия дипломнан кейінгі медициналық білімге теріс және оң әсер етті. Болашақ дәрігерлердің біліктілігі мен құзыреттілігінің қажетті деңгейіне жету үшін қазіргі пандемия жағдайларына бейімделген жаңа оқу бағдарламаларын әзірлеу қажет. Пандемия кезінде оқыған резиденттердің тәуелсіз емтихан нәтижелері белгілі бір дәрежеде болашақ практикалық денсаулық сақтау дәрігерлерінің дайындық деңгейін көрсетеді.

**Зерттеудің мақсаты:** Пандемия кезінде оқыған Семей медицина университетінің резиденттерінің тәуелсіз сараптамасына талдау жасаңыз.

**Материалдар мен әдістер:** 21 мамандық бойынша 2020-2021 жылдары бітірген 292 тұрғынды тәуелсіз аттестаттау нәтижелерін статистикалық өңдеу жүргізілді. Қорытынды емтихан теориялық және практикалық бөлімдерден тұрды.

**Нәтижелер:** Емтиханның бірінші кезеңінің қорытындысы бойынша 97 (29,1%) «өте жақсы», «жақсы» баға - 180 (65%), «қанағаттанарлық» - 13 (5,3%), қанағаттанарлықсыз - 2 алды (0,7 %). Барлық мамандықтар бойынша тестілеудің орташа балы 81,7% (В) болды, бұл бұрынғыға қарағанда (2019-2020 оқу жылы) 84,54% (В) 2,8%-ға сәл төмен. Резиденттердің тәуелсіз емтиханының практикалық бөлімінің нәтижелері бойынша барлық мамандықтар бойынша орташа балл 93,2, сапа көрсеткіші 100% құрады. Резидентураның барлық мамандықтары бойынша резиденттерді мемлекеттік аттестаттау нәтижелері бойынша (теориялық және практикалық бөлім) орташа көрсеткіш 3,28 (86,9%), В болды, бұл өткен 2019-2020 оқу жылындағы көрсеткіштен сәл төмен.

**Қорытындылар:** Пандемия жағдайында оқыған «ХҚК» КЕАҚ резиденттерінің тәуелсіз сараптамасының нәтижелерін талдау теориялық және практикалық дайындықтың жеткілікті деңгейін көрсетті. Резиденттерді даярлауды одан әрі жақсарту үшін академиялық ұтқырлық пен тағылымдаманы дамыту, басқа медициналық мекемелермен ынтымақтастықты кеңейту, мұғалімдер мен клиникалық тәлімгерлердің педагогикалық және клиникалық біліктілігін үнемі жетілдіру, материалдық техникалық жабдықталуын жетілдіру қажет.

**Түйінді сөздер:** тәуелсіз сараптама, резидентура, пандемия.

### Bibliographic citation:

Маукаева С.Б., Нуржанова А.Е., Узбекова С.Е., Кузнецова М.В., Балтабек А.К. Analysis of the conduct of an independent examination at the postgraduate level during pandemic // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 2, pp. 278-282. doi 10.34689/SH.2023.25.2.035

Маукаева С.Б., Нуржанова А.Е., Узбекова С.Е., Кузнецова М.В., Балтабек А.К. Анализ проведения независимой экзаменации на постдипломном уровне в период пандемии // *Наука и Здравоохранение*. 2023. 2(Т.25). С. 278-282. doi 10.34689/SH.2023.25.2.035

Маукаева С.Б., Нуржанова А.Е., Узбекова С.Е., Кузнецова М.В., Балтабек А.К. Пандемия кезінде дипломнан кейінгі деңгейдегі тәуелсіз емтихан өткізуді талдау // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2023. 2 (Т.25). Б. 278-282. doi 10.34689/SH.2023.25.2.035

### Introduction.

Postgraduate medical education is an important condition for the successful development of healthcare and quality medical care. After completing the residency, graduates are admitted to clinical practice [10]. Practice-based learning is the

main goal of postgraduate level education. In the context of the COVID-19 pandemic, a qualified and competent resident doctor plays a crucial role for the country's health needs [4,5,9]. The pandemic has had both a negative and a positive impact on postgraduate medical education.



The negative aspects of the pandemic: a reduction in the number of patients in polyclinics and hospitals, disruptions in the work of clinical departments, cancellation of outpatient and inpatient services, reduction of operations and procedures, etc. Research work, mentoring, and scientific conferences have been canceled or suspended. However, this pandemic has offered new training modes, such as teleconsultations, videoconferences, etc. To achieve the necessary level of qualification and competence of future doctors, it is necessary to develop new training programs adapted to the current conditions of the pandemic [1,3]. In Kazakhstan, postgraduate medical education is specialized, based on the state mandatory standard. In the NAO «Semey Medical University» (NJSC "SMU"), the educational residency programs of all specialties are based on the final results of training. The results of the independent examination of residents who studied during the pandemic, to a certain extent reflect the level of training of future practical healthcare doctors.

**Aim.** Conduct an analysis of the independent examination of residents of NJSC «SMU» who studied during the pandemic.

**Material and methods of research.**

In the 2020-2021 academic year, 292 residents completed their studies and passed the state certification in 21 specialties. The theoretical and practical part of the final examination of residents was conducted by the National Center for Independent Examination (NCIE). Statistical processing of the results of independent certification of residents who completed their studies in 2020-2021 was carried out.

**Research results.** The final state certification of residents of NJSC "SMU" in the 2020-2021 academic years

was carried out in the following stages: 1. Determining the level of theoretical training in the disciplines in the form of testing. 2. Certification of practical skills with a standardized patient according to the methodology of a mini-clinical examination (MCE) using standardized patients (SP) in the conditions of the Educational and Clinical Center of the NJSC «SMU», in the Morgue of the Semey branch of the Center for Forensic Examinations, the University Hospital (UH) of the NJSC «SMU». The assessment was conducted by teachers online on the website of the National Center for Independent Examination (NCIE).

In the 2020-2021 academic year, 292 residents completed their studies and passed the state certification in 21 specialties: «Obstetrics and gynecology, including children's» (39), «Psychiatry» (19), «Family Medicine» (53), «Oncology, including children's» (1), «Radiology» (14), «Radiation Therapy» (3), «Pediatrics» (7), «Pulmonology, including children's» (4), «Anesthesiology and resuscitation, including children's»(23), «Therapy» (10), «Traumatology and orthopedics, including children's» (18), «Neontology» (10), «Infectious diseases, including children's» (6), «Pediatric surgery» (6), «General surgery» (14), «Cardiology, including children's» (14), «Dermatovenereology, including children's» (7), «Ophthalmology, including children's» (24), «Urology and andrology, including children's» (8), «Gastroenterology, including children's» (1), «Neurology, including children's» (9), «Maxillofacial surgery, including children's» (3).

07.12.2021 independent testing of residents was carried out online through the NCIE website. The results of testing residents in all specialties are presented in Table 1.

**Table 1. Results of final testing of residents.**

№	Specialty	Total residents	Medium Rate (%)	Excellent (abs/%)	Good (abs/%)	Satisfactory (abs/%)	Unsatisfactory (abs/%)
1	Oncology	1	79	0	1/100	0	0
2	Pediatrics	7	66	0	5/71,4	2/28,5	0
3	Neontology	10	80,5	1/10	9/90	0	0
4	Psychiatry	19	77,3	0	17/89,4	2/10,5	0
5	Pulmonology, including children's	4	70,8	0	4/100	0	0
6	Radiology	14	86,1	5/35,7	9/64,2	0	0
7	Radiation Therapy	3	77,7	0	3/100	0	0
8	Neurology, including children's	9	91,7	6/66,6	3/33,3	0	0
9	Obstetrics and gynecology, including children's	39	76	0	39/100	0	0
10	Anesthesiology and resuscitation, including children's	23	79,9	4/17,3	17/73,9	1/4,3	1/4,3
11	Traumatology and orthopedics, including children's	18	90,1	14/77,7	4/22,2	0	0
12	Infectious diseases, including children's	6	90,7	2/83,3	4/66,6	0	0
13	Urology and andrology, including children's	8	68,7	1/12,5	5/62,5	2/25	0
14	Cardiology, including children's	14	85,7	3/21,4	11/78,5	0	0
15	Dermatovenereology, including children's	7	95,8	7/100	0	0	0
16	Ophthalmology, including children's	24	94,8	22/91,6	2/8,33	0	0
17	Therapy	10	66,3	0	7/70	2/20	1/10
18	Family Medicine	53	87,9	27/50,9	23/43,3	3/5,7	0
19	Pediatric surgery	6	81,8	0	5/83,3	1/16,6	0
20	General surgery	14	94,5	5/35,7	9/64,2	0	0
21	Maxillofacial surgery, including children's	3	75,3	0	3/100	0	0
	<b>Total</b>	<b>292</b>	<b>81,7</b>	<b>97/29,1</b>	<b>180/65</b>	<b>13/5,3</b>	<b>2/0,7</b>

According to the results of the first stage of the examination, out of 292 residents, 97 (29,1%) received «excellent», «good» - 180 (65%), «satisfactory» - 13 (5,3%), «unsatisfactory» - 2 (0,7%). The best test results were shown by residents in the specialties «Dermatovenereology, including children's» (95,8), «Ophthalmology, including children's» (94,8), «General surgery» (94,5). The average

test score in all specialties was 81,7% (B), which is slightly lower compared to the previous indicator (2019-2020) of 84,54% (B) by 2,8%, a quality indicator (QI) of 95,6%, relative indicator (RI) 99,3%. In general, it should be noted that residents have a sufficient level of theoretical knowledge.

The results of the practical part of the final certification of residents in all specialties are presented in Table 2.

Table 2.

**The result of the practical part of the final certification of residents.**

	Specialty	Average score	%
1	Obstetrics and gynecology, including children's	3,33	89,1
2	Anesthesiology and resuscitation, including children's	3,67	92,4
3	Oncology, including children's	3,67	94
4	Psychiatry	3,0	80,5
5	Therapy	3,33	88,2
6	Radiology	4,0	96,6
7	Radiation Therapy	4,0	100
8	Pediatrics	2,33	70,8
9	Pediatric surgery	4,0	95,8
10	Infectious diseases, including children's	3,67	94,2
11	Pulmonology, including children's	4,0	100
12	Neurology, including children's	4,0	95,9
13	Family Medicine	3,67	91,8
14	Neontology	4,0	95,2
15	Dermatovenereology, including children's	4,0	97
16	Traumatology and orthopedics, including children's	3,33	87,4
17	Urology and andrology, including children's	4,0	99
18	Ophthalmology, including children's	4,0	95
19	Cardiology, including children's	4,0	100
20	General surgery	3,67	94,3
21	Maxillofacial surgery, including children's	4,0	100
	<b>Total</b>	<b>3,7</b>	<b>93,2</b>

The results of the practical part of the independent examination (IE) of residents showed a fairly high level of training of residents. The best results were shown by residents in the specialties «Radiation Therapy» (100), «Cardiology, including children's» (100), «Pulmonology,

including children's» (100), «Maxillofacial surgery, including children's» (100). The average score for all specialties was 93,2, the quality indicator was 100%.

The results of the final certification of residents in all specialties are presented in Table 3.

Table 3.

**Results of the final certification of residents**

Специальность	Оценка итогового контроля				Итоговая оценка			Традиц. оценка
	Тестовый экзамен		Практич. экзамен		Цифровой эквивалент	%	Бальный эквивалент	
	балл	%	балл	%				
Pediatrics	2,0	66	2,33	70,8	2,0	68,4	C	3
Family medicine	3,33	87,9	3,67	91,8	3,33	89,8	B+	4
Neontology	3,0	80,5	4,0	95,2	3,33	87,8	B+	4
Oncology, including children's	2,67	79	3,67	94	3,33	86,5	B+	5
Obstetrics and gynecology, including children's	2,67	76,3	3,33	89,1	3,0	82,7	B	4
Traumatology and orthopedics, including children's	3,0	81,1	3,33	87,4	3,0	84,3	B	4
Radiology	3,33	86,1	4,0	96,6	3,67	91,3	A-	5
Radiation therapy	2,67	77,7	4,0	100	3,33	88,8	B+	4
Psychiatry	2,67	77,3	3,0	80,5	2,67	78,9	B-	4
Anesthesiology and resuscitation, including children's	2,67	79,9	3,67	92,4	3,33	86,2	B+	4
Infectious diseases, including children's	3,33	88	3,67	94,2	3,67	91,1	A-	5
Urology and andrology, including children's	2,33	70	4,0	99	3,33	88,3	B+	4
Cardiology, including children's	3,33	85,7	3,67	94	3,0	84,8	B	4
Pulmonology, including children's	2,33	70,7	4,0	100	3,33	85,4	B+	4
Dermatovenereology, including children's	4,0	95,8	4,0	97	4,0	96,4	A	5
Ophthalmology, including children's	3,67	94,7	3,67	91,2	4,0	93	A-	5
Neurology, including children's	3,67	91,7	4,0	95,9	3,67	93,8	A-	5
General surgery	3,67	94,5	3,67	94,3	3,67	94,4	A-	5
Pediatric surgery	3,0	81,8	4,0	95,8	3,33	88,8	B+	4
Maxillofacial surgery, including children's	2,67	75,3	4,0	100	3,33	87,7	B+	4
Therapy	2,0	66,3	3,33	88,2	2,67	77,2	B-	4
<b>Total</b>	<b>2,95</b>	<b>81,2</b>	<b>3,66</b>	<b>92,7</b>	<b>3,28</b>	<b>86,9</b>	<b>B</b>	<b>4</b>

According to the results of the state certification of residents in all specialties of residency (theoretical and practical part), they showed a good level of training. The highest scores were scored by residents in the specialties «Dermatovenerology, including pediatric» (96,4), «Ophthalmology, including pediatric» (93), «General surgery» (94,4), «Neurology, including pediatric» (93,8). For all specialties, the average score was 3,28 (86,9%), B, which is slightly lower than in the previous 2019-2020 academic year: the average score was 3,33 (89,5%), B+. Qualitative indicator - 100%.

#### Discussion.

The priority goal of any university is to ensure its competitiveness in the market of educational services. Standards for specialized accreditation of postgraduate training of doctors in residency have been developed in accordance with the Code "On the health of the people and the healthcare system"; Laws of the Republic of Kazakhstan "On Education", "On Technical Regulation", regulatory documents of the Ministry of Health and Social Development of the Republic of Kazakhstan; international standards of the world federation of medical education to improve the quality of postgraduate medical education, European standards and guidelines, taking into account national and regional needs and priorities of the healthcare system Kazakhstan [10]. For comparison, difficult, competitive conditions are initially created in Israel [10]. The exam in Kazakhstan is conducted by testing or interviewing, assessing only cognitive competencies. In Israel, each resident must complete scientific work in a basic discipline, have a rotation of at least 6 months in related disciplines. Residents are constantly on duty in the department and emergency room. The resident receives permission for duty after passing the resuscitation exam [7]. Residents study literature in English [6]. To obtain a specialist license, you must pass 2 stages of the licensing exam. The first stage is carried out in the form of test tasks, the second - in the form of an oral exam, consisting of 4 sections, which is taken by two leading experts in this field [8]. Managers and doctors in clinics necessarily participate in scientific research at the international level [1]. Kazakhstan requires reforming postgraduate education, focusing on the procedure for admission to residency, strengthening the scientific component in training, effective interaction between medical universities and medical organizations, changing the format of independent examination [10].

#### Conclusions.

An analysis of the results of an independent examination of NJSIC residents who studied during the pandemic showed a sufficient level of theoretical and practical training, however, in a number of specialties it is necessary to strengthen the level of theoretical training - "Pediatrics", "Anesthesiology and resuscitation, including children's", "Therapy". To further

improve the training of residents, it is necessary to develop academic mobility and internships, expand cooperation with other medical institutions, constantly improve the pedagogical and clinical qualifications of teachers and clinical mentors, and improve the material and technical equipment.

**Author Contributions.** All the authors took peer part in writing the article.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

**Funding:** This research received no external funding.

#### Literature:

1. A Tuning Guide to formulating degree programme profiles including programme competences and programme learning outcomes. 2010. 97 p.
2. Amit Patil, Ranvir Ranjan, Prabhat Kumar, Himanshi Narang. Impact of COVID-19 Pandemic on Post-Graduate Medical Education and Training in India: Lessons Learned and Opportunities Offered. *Advances in Medical Education and Practice* 2021;12: 809–816 p.
3. Askarkyzy S.; Zhunusbekova A. Implementation of Distance Learning in Universities of Kazakhstan: SWOT Analysis // *KAZNU Journal. Pedagogical Science series*, v.67, N.2, 2021. 51-58 p.
4. Dorman T., Pearson E., Carson P., Helmich E., Bundy C. Emotions and identity in the figured world of becoming a doctor. *Med Educ.* 2015;49 (2). doi:10.1111/medu.12587. 174-185 p.
5. Mortelmans L., Bouman S., Gaakeer M.I., Dieltiens G., Anseeuw K., Sabbe M.B. Dutch senior medical students and disaster medicine: a national survey // *Int J Emerg Med.* 2015;8(1): doi:10.1186/s12245-015-0077-06. The European Higher education area in 2015: implementation report. 304 p.
6. The European Higher education area in 2015: implementation report. 304 p.
7. The European Recognition Manual for Higher Education Institutions. Practical guidelines for credential evaluators and admissions officers to provide fair and flexible recognition of foreign degrees and studies abroad. Second edition, 2016.
8. Trends 2015: Learning and Teaching in European Universities by Andres Ursock. 133 p.
9. World Health Organization. A universal truth: no health without a workforce. Third global forum on human resources for a health report. World Health Organization; 2013 [cited April 28, 2021]. 6, 13-16 p.
10. Ormanbetova N.B. "Improving the efficiency of training healthcare professionals of the Republic of Kazakhstan in residency", *Bulletin of the Almaty State Institute of Postgraduate Medical Education* No. 1, 2017. 100-104 p.

#### Contact Information

**Маукаева Сауле Барамбаевна** - к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней, дерматовенерологии и иммунологии НАО «Медицинский университет Семей»,

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

**E-mail:** solly66@mail.ru

**Моб. телефон:** 8 707 660 89 13

Received: 10 January 2023 / Accepted: 24 March 2023 / Published online: 30 April 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.2.036

UDC 616.71-007.234

## OSTEOPOROTIC LUMBAR SPINE FRACTURES: DIAGNOSTIC AND TREATMENT STRATEGY. CASE REPORT

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

**Anargul G. Kuanysheva**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6194-1029>

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

**Zaituna G. Khamidullina**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5324-8486>

**Gulzhan B. Bersimbekova**<sup>3</sup>,

**Svetlana V. Rogozina**<sup>4</sup>,

<sup>1</sup> NCJSC «Semey Medical University», Department of Radiology, Semey c., Republic of Kazakhstan.

<sup>2</sup> NCJSC «Astana Medical University, Department of Obstetrics and Gynecology №1, Astana c., Republic of Kazakhstan;

<sup>3</sup> NCJSC «Semey Medical University», Department of Internal Medicine and Rheumatology, Semey c., Republic of Kazakhstan.

<sup>4</sup> RSE on REM “National Scientific Center of Traumatology and Orthopedics named after academician N.D. Batpenov” of Ministry of Healthcare of the Republic of Kazakhstan, Astana c., Republic of Kazakhstan.

### Abstract

This article presents a case of surgical treatment of osteoporotic compression fracture. Osteoporosis is a common disease that is associated with an increased risk of pathological fractures. Bone mineral density testing (BMD) is a key component in the management of patients with osteoporosis. The technologies used in bone densitometry are dual-energy X-ray absorptiometry (DXA). In this case, the role of vertebroplasty in the surgical treatment of a patient with osteoporotic fractures of the vertebral body is described and discussed.

**Keywords:** osteoporosis, bone mineral density, vertebroplasty, vertebral body fracture, densitometry.

### Резюме

## ОСТЕОПОРОТИЧЕСКИЕ ПЕРЕЛОМЫ ПОЯСНИЧНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА: СТРАТЕГИЯ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

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

**Анаркуль Г. Куанышева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6194-1029>

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

**Зайтуна Г. Хамидуллина**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5324-8486>

**Гульжан Б. Берсимбекова**<sup>3</sup>,

**Светлана В. Рогозина**<sup>4</sup>,

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

<sup>2</sup> НАО «Медицинский университет Астана», Кафедра акушерства и гинекологии №1, г. Астана, Республика Казахстан;

<sup>3</sup> НАО «Медицинский университет Семей», Кафедра внутренних болезней и ревматологии, г. Семей, Республика Казахстан;

<sup>4</sup> РГП на ПХВ "Национальный научный центр травматологии и ортопедии имени академика Батпенова Н.Д." Министерства здравоохранения Республики Казахстан, г. Астана, Республика Казахстан.

В данной статье представлен клинический случай хирургического лечения остеопоротического компрессионного перелома. Остеопороз - это распространенное заболевание, которое связано с повышенным риском патологических переломов. Тестирование минеральной плотности костной ткани (МПК) является ключевым моментом в ведении пациентов с остеопорозом. Технологии, используемые при денситометрии костей - это двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DXA). В данном случае обсуждается роль вертебропластики в хирургическом лечении пациента с остеопоротическими переломами тела позвонка.

**Ключевые слова:** остеопороз, минеральная плотность кости, вертебропластика, перелом тела позвонка, денситометрия.

Түйіндеме

## БЕЛ ОМЫРТҚАСЫНЫҢ ОСТЕОПОРОТИКАЛЫҚ СЫНЫҚТАРЫ: ДИАГНОСТИКА ЖӘНЕ ЕМДЕУ СТРАТЕГИЯСЫ. КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙ.

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

Анаркуль Г. Куанышева<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6194-1029>

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

Зайтуна Г. Хамидуллина<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5324-8486>

Гульжан Б. Берсимбекова<sup>3</sup>,

Светлана В. Рогозина<sup>4</sup>,

<sup>1</sup> КеАҚ "Семей медицина университеті", Радиология кафедрасы, Семей қ., Қазақстан Республикасы.

<sup>2</sup> КеАҚ "Астана медицина университеті", Акушерлік және гинекология кафедрасы, Семей қ., Қазақстан Республикасы.

<sup>3</sup> КеАҚ "Семей медицина университеті", Ішкі аурулар және ревматология кафедрасы, Семей қ., Қазақстан Республикасы.

<sup>4</sup> Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігінің "Академик Н.Д. Батпенов атындағы Ұлттық Ғылыми Травматология және Ортопедия Орталығы" ШЖҚ РМК, Астана қ., Қазақстан Республикасы.

Бұл мақалада остеопороздың компрессиялық сынуын хирургиялық емдеудің клиникалық жағдайы келтірілген. Остеопороз бұл патологиялық сыну қаупінің жоғарылауымен байланысты кең таралған ауру. Сүйектің минералды тығыздығын (BMD) сынау остеопорозбен ауыратын науқастарды емдеудің негізгі құрамдас бөлігі болып табылады. Сүйек денситометриясында қолданылатын технологиялар екі энергиялы рентгендік абсорбциометрия (DXA) болып табылады. Бұл жағдайда омыртқа денесінің остеопорозды сынықтары бар науқастарды хирургиялық емдеудегі вертебропластиканың рөлі талқыланады.

**Түйінді сөздер:** остеопороз, сүйек минералды тығыздығы, вертебропластика, омыртқа денесінің сынуы, денситометрия.

### Bibliographic citation:

Madiyeva M.R., Kuanysheva A.G., Kultumanova N.M., Khamidullina Z.G., Bersimbekova G.B., Rogozina S.V. Osteoporotic lumbar spine fractures: diagnostic and treatment strategy. Case report // *Nauka i Zdravookhraneniye* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 2, pp. 283-287. doi 10.34689/SH.2023.25.2.036

Мадиева М.Р., Куанышева А.Г., Культуманова Н.М., Хамидуллина З.Г., Берсимбекова Г.Б., Рогозина С.В. Остеопоротические переломы поясничного отдела позвоночника: стратегия диагностики и лечения. Клинический случай // *Наука и Здравоохранение*. 2023. 2(Т.25). С. 283-287. doi 10.34689/SH.2023.25.2.036

Мадиева М.Р., Куанышева А.Г., Культуманова Н.М., Хамидуллина З.Г., Берсимбекова Г.Б., Рогозина С.В. Бел омыртқасының остеопоротикалық сынықтары: диагностика және емдеу стратегиясы. Клиникалық жағдай // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2023. 2 (Т.25). Б. 283-287. doi 10.34689/SH.2023.25.2.036

### Background

Osteoporosis is a common disease all over the world. Osteoporosis is a common disease that is associated with increases in fracture risk, morbidity and mortality rates, and healthcare expenses [1]. Bone mineral density (BMD) testing is a key component in the management of patients with osteoporosis. A number of devices are currently available for the measurement of BMD and other surrogates of bone strength and fracture risk. The technologies used in bone densitometry devices include dual-energy X-ray absorptiometry (DXA), quantitative ultrasound (QUS), and quantitative CT (QCT) [7]. According to the WHO criteria, osteoporosis is defined as a BMD that lies 2.5 standard deviations or more below the average value for young, healthy women (a T-score of < -2.5 SD) [15].

Osteoporosis is classified into primary and secondary. Primary osteoporosis is observed in postmenopausal women, as well as in men and women over 70 years of age due to aging [8]. Secondary osteoporosis is caused by disease, treatment (chronic use of glucocorticoids, antidepressants and etc.), or idiopathic. Diseases that

cause secondary osteoporosis include systemic diseases, endocrine diseases, and malignant neoplasms. Juvenile idiopathic osteoporosis (JIO) is a very rare condition of primary bone demineralization [6]. The exact prevalence is unknown. Diagnosis of JIO is based on clinical presentation, skeletal X-rays, BMD, and exclusion of other common causes of osteoporosis in this age [6].

Osteoporosis risk factors are divided into two groups: modifiable and non-modifiable [11]. Body weight, smoking [2], lack of physical activity, calcium deficiency in the diet, and long-term use of glucocorticoids are risk factors for the modified osteoporosis group. Gender, age, genetic predisposition are risk factors for the group of non-modifiable osteoporosis. Women suffer more from osteoporosis. For example, in women, premature menopause and loss of ovarian function before menopause are risk factors for osteoporosis [16]. The clinical symptoms of osteoporosis in old age include decreased body height, dowager's hump or kyphosis, bone fracture and respiratory impairment.

Treatment of osteoporosis includes therapeutic and surgical. The main goal of treating osteoporosis is to

prevent fractures. Based on the essence of the disease itself, this goal is achieved by increasing bone mineral density and improving its quality. Drug treatment includes nitrogen-containing bisphosphonates, vitamin D, hormone replacement therapy.

If osteoporosis has caused a compression fracture with a decrease in the height of the vertebral body by more than 30%, as well as if conservative therapy is ineffective, surgical intervention is indicated. Percutaneous vertebroplasty is still widely used to treat osteoporotic vertebral fractures [3]. However, surgical treatment, including traditional open or minimally invasive decompression surgery, should be carried out with caution in elderly patients with osteoporosis with progressive neurological deficiency and/or painful progressive spinal deformity and with concomitant somatic diseases.

**Aim.** To update the available evidence of the benefits and harms of vertebroplasty for treatment of Osteoporotic Vertebral Fractures.

**Search methods.** X-ray diagnostics and result of surgical treatment of a patient with Osteoporotic Vertebral Body Fractures.

**Case presentation.**

A 63-year-old woman was admitted (02.15.2023) to the Department of Neurosurgery of the University hospital of the Semei Medical University.

Complaints on admission of pain in the thoracic spine, severe restriction of movement in the spine. These complaints are about 1 month old. He was treated by a neurologist for spondylosis of the thoracic spine. Conservative treatment without effect.

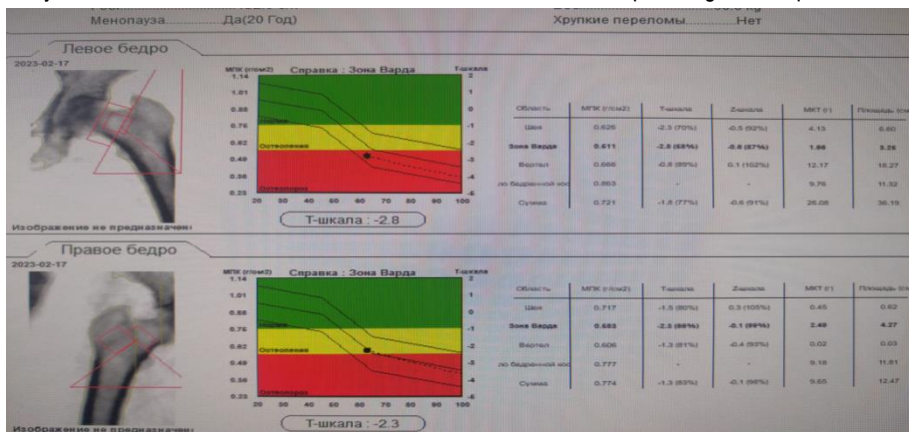
*Status neurosis:* conscious, antalgic pose. Pupils D=S, photoreaction is alive. Tendon reflexes D=S. The strength and volume of leg movements in full. The sensitivity of the legs is not impaired. Urination is independent. Locally: Pain in the area of vertebra Th8-Th9.

*Instrumental examination:* dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) of hips (02.17.2023) Conclusion: Bone mineral density ranges from (-2.2 to -2.8) SD. Osteoporosis. (Fig.1.)

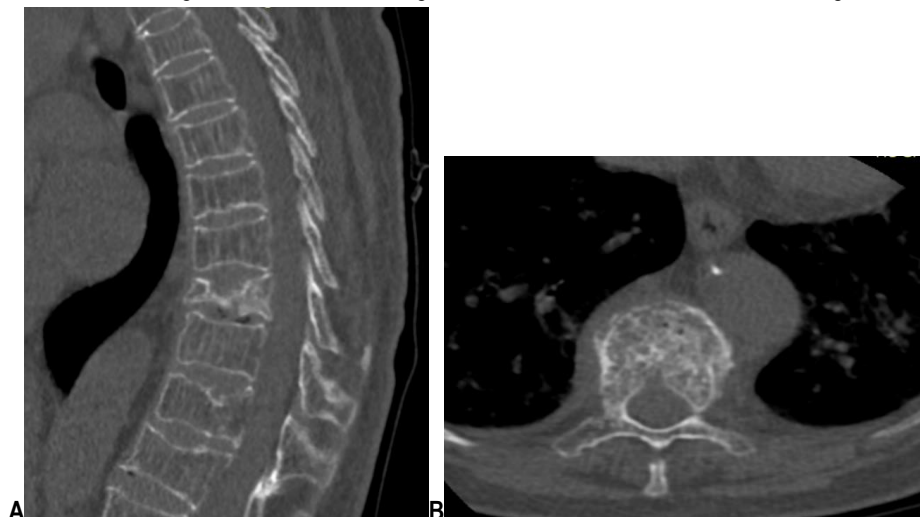
Computed tomography of Spine (02.17.2023) Conclusion: CT-signs of severe osteoporosis of the spine, pathological compression vertebral body fracture of Th9,

grade III. Violation of the physiological axis of the spine. To exclude multiple hemangiomas of Th3–Th12 vertebrae, MRI Spine is recommended. (Fig. 2.)

Magnetic resonance imaging (02.17.2023) Conclusion: MR-signs of compression vertebral body fracture of Th9 with a change in the MR signal of the bone marrow. Schmorl hernia Th11–Th12.



**Figure 1. DXA of Hips (February 17, 2023)**  
 BMD of the right femoral neck, 0.717 g/sm<sup>2</sup>; BMD of the left femoral neck, 0.626 g/sm<sup>2</sup>



**Figure 2. CT of Spine (February 17, 2023)** A. Sagittal view, B. axial view  
 Compression vertebral body fracture of Th9

The diagnosis was form: Closed stable compression vertebral body fracture of the Th9. Pain syndrome. (S22.0) Fracture of the thoracic vertebra.

Operative treatment for Vertebral Fracture was recommended: Percutaneous vertebroplasty of Th9.

02.22.2023 percutaneous vertebroplasty (81.65) was performed, bone cement "V-Max" was introduced in an amount of 2.5 ml. There are no cement leaks on the control radiograph of the thoracic spine.

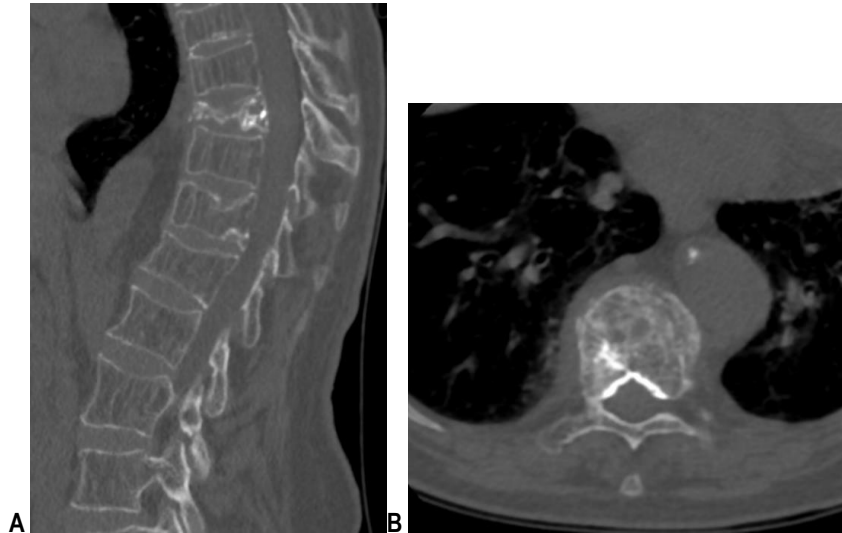
03.31.2023 the patient was discharged with positive dynamics, relief of pain in the paravertebral region.

Re-enters the Department of Neurosurgery of the University Hospital of the Semey Medical University with complaints of pain in the thoracic spine, severe restriction of movement in the spine. The patient was assigned a computed tomography of the bone and joint system (04.04.2023). Conclusion (Fig. 3): CT-signs of severe osteoporosis of the spine, dishormonal spondylopathy, consolidated compression vertebral body fracture of the Th9, grade III, with relative

stenosis of the spinal canal, biconcave deformity of the bodies Th11, 12. Condition after vertebroplasty Th9.

*The diagnosis was formulated:* Closed stable compression fracture of the body Th11, 12 vertebrae. Pain syndrome.(S22.0) Fracture of the thoracic vertebra. Condition after percutaneous vertebroplasty Th9.

Conservative treatment is recommended. 04.08.2023 the patient was discharged in a relatively satisfactory condition with medical (medications, therapeutic gymnastics) and labor recommendations.



**Figure 3. CT of Spine (April 4, 2023) A. Sagittal view, B. Axial view**  
Vertebroplasty Th9. Compression vertebral body fracture of Th11, Th12

#### Discussion.

With the accelerating aging of the world's population, osteoporosis is becoming more common and threatens more people or is becoming more common. Osteoporotic vertebral fracture (OVF) is one of the most common consequences of osteoporosis. This often leads to lower back pain and spinal deformity, which seriously affects the quality of life of patients [17]. Some studies have reported that subcutaneous administration of denosumab or teriparatide and standardized oral bisphosphonates is recommended to slow the progression of osteoporosis and improve bone metabolism, it can achieve satisfactory clinical effects [9]. However, if pain and disability persist for more than 2 months, the possibility of enlarging the vertebral body using vertebroplasty (VP) or balloon kyphoplasty (KP) using polymethylmethacrylate (PMMA) is considered. VP and KP is a good method of treating patients with OVF who do not tolerate pain or do not get well from conservative treatment [10]. However, the operation is mainly focused on the fractured vertebral body itself, ignoring the treatment of the adjacent damaged end plate-disc complex (EDC). EDC performs important functions such as maintaining the stability and integrity of the spine, protecting spinal nerves, shock absorption and axial load distribution [17].

The first classification intervertebral disc injuries based on MRI images of spinal fractures [12]. However, the study included patients with normal bone tissue, and its classification method is not fully applicable to patients with osteoporosis. The working group «Osteoporotic Fractures» of the German Society of Orthopedics and Traumatology has developed a classification system (OF classification) of osteoporotic thoracolumbar fractures. The OVF classification consists of 5 groups: OF 1, no vertebral deformation (vertebral edema); OF

2, deformation with no or minor (<1/5) involvement of the posterior wall; OF 3, deformation with distinct involvement (>1/5) of the posterior wall; OF 4, loss of integrity of the vertebral frame or vertebral body collapse or pincer-type fracture; OF 5, injuries with distraction or rotation [13].

However, currently, the Republic of Kazakhstan has adopted a classification of vertebral body fractures as in traumatic fractures, described by many authors [12,14]. In the conclusion of a CT of spine made in our University hospital, the Th9 fracture stage was also determined based on these recommendations (Fig 2). Also in our clinical case, woman suffers from postmenopausal osteoporosis, which is confirmed by the data of dual-energy X-ray absorptiometry. According to the International Society for Clinical Densitometry (ISCD), measuring the BMD in the spine with an existing vertebra fracture can distort the result. Therefore, we measured the BMD in the femoral neck. It is known from the anamnesis that the woman had early menopause, pain for one month in the spine, which were diagnosed and treated as spondylosis of the thoracic spine.

Due to the asymptomatic course, three quarters of patients with vertebral fractures do not seek medical help at the time of their occurrence [4]. Pain in the vertebral body fracture, unlike spondylosis appears under static load only, which is associated with the reaction of sensitive nerve fibers to micro-fractures of trabeculae, their number increases against the deficiency of BMD and a decrease of the remaining bone structures in the compressed vertebra [5]. Such patients first of all need to carry out DXA of osteoporosis and begin conservative treatment if it detection. The literature [9] describes cases of drug treatment with bisphosphonates in women aged  $70.60 \pm 8.81$  years. After 12 months, there was a significant improvement in both the

BMD of the lumbar spine (LS) ( $p < 0.001$ ) and the BMD of the femoral neck (FN) ( $p < 0.001$ ).

In the patient's medical history, there is no data on visiting a specialist who would prescribe DXA for osteoporosis and further antiporotic therapy. This led to the fact that after vertebroplasty of Th9, two months later there was a fracture of other vertebrae of Th11-12.

This confirms the data of the authors [3] on the reassessment of VP for the treatment of osteoporotic vertebral fractures. Also, after VP, numerous serious adverse events were observed, for example, people who underwent vertebroplasty rated the overall quality of life by 0.32 points, and the feeling of pain decreased by only 0.7 points on a scale from 0 to 10 points.

#### Conclusion

Our clinical case showed that early diagnosis of postmenopausal osteoporosis by the dual-energy X-ray absorptiometry method is important because it allows to prevent osteoporotic vertebral fractures and reduce the number of surgical interventions. In patients with OVF, both severe osteoporosis and severe fractures in the thoracolumbar segments are often combined with a more severe EDC injury. Therefore, the role of vertebroplasty in the treatment of osteoporotic fractures should be justified.

**Authors' Contributions:** All authors were equally involved in the research and writing of this article.

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

**Funding:** There is no financial support and sponsorship.

**Publication Information:** The results of this study have not been previously published in other journals and are not pending review by other publishers.

#### Reference:

1. Adiotomre E., Summers L., Allison A., Walters S. et al. Diagnostic accuracy of DXA compared to conventional spine radiographs for the detection of vertebral fractures in children // *European Radiology*, 2017. 27:2188–2199.
2. Askari M., Lotfi M.H., Owlia M.B., Fallahzadeh H., Mohammadi M. Survey of osteoporosis risk factors (review article) // *J Sabzevar Univ Med Sci*. 2019. 25(6):854–63
3. Buchbinder R., Johnston R.V., Rischin K.J., Homik J., Jones C.A. et al. Percutaneous vertebroplasty for osteoporotic vertebral compression fracture // *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Nov 6;11(11). doi: 10.1002/14651858.CD006349.pub4.PMID:30399208
4. Cosman F., de Beur S., Le Boff M., de Beur S.J., Tanner B. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis // *Osteoporos Int*. 2014. Oct. 25(10):2359–81. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-014-2794-2>.
5. Jimenez-Andrade J.M., Mantyh W.G., Bloom A.P. et al. The effect of aging on the density of the sensory nerve fiber innervation of bone and acute skeletal pain // *Neurobiol Aging*. 2012. 33(5): 921–932. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2010.08.008>

6. Kulkarni M.L., Keshavamurthy K.S. Juvenile idiopathic osteoporosis // *Indian Pediatr*. 2004. 41:737–40.

7. Lewiecki E.M., Lane N.E. Common mistakes in the clinical use of bone mineral density testing // *Nat Clin Pract Rheumatol*, 2008. 4(12): 667–674. <https://doi.org/10.1038/ncprheum0928>.

8. Marcucci G., Brandi M.I. Rare causes of osteoporosis. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2015. 12(2): 151–156. <https://doi.org/10.11138/ccmbm/2015.12.2.151>

9. Moretti A., de Sire A., Curci C., Toro G., Gimigliano F., Iolascon G. Effectiveness of denosumab on back pain-related disability and quality-of-life in patients with vertebral fragility fractures // *Curr Med Res Opin*. 2019. 35(1):151–5. doi: <https://doi.org/10.1080/03007995.2018.1545636>.

10. Panagiotis Korovessis. Osteoporotic Vertebral Body Fractures: New Trends in Differential Diagnosis, Bracing and Surgery // *J Clin Med*. 2022 Sep 1. 11(17):5172. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm11175172>.

11. Salari N., Ghasemi H., Mohammadi L., Behzadi M., Rabieenia E., Shohaimi S. and Mohammadi M. The global prevalence of osteoporosis in the world: a comprehensive systematic review and meta-analysis // *J Orthop Surg Res*. 2021. 16:609 <https://doi.org/10.1186/s13018-021-02772-0>

12. Sander A.L., Laurer H., Lehnert T., El Saman A., et al. A clinically useful classification of traumatic intervertebral disk lesions // *AJR Am J Roentgenol*. 2013. 200(3):618–23. doi: <https://doi.org/10.2214/AJR.12.8748>.

13. Schnake K., Blattert T., Hahn P., Franck A., Hartmann F. et al. Classification of Osteoporotic Thoracolumbar Spine Fractures: Recommendations of the Spine Section of the German Society for Orthopaedics and Trauma (DGOU) // *Global Spine J*. 2018. Sep. 8(2 Suppl): 46S–49S. doi: [10.1177/2192568217717972](https://doi.org/10.1177/2192568217717972).

14. Takahashi S., Hoshino M., Takayama K., et al. Time course of osteoporotic vertebral fractures by magnetic resonance imaging using a simple classification: a multicenter prospective cohort study // *Osteoporos Int*. 2017. 28:473–482. doi: [10.1007/s00198-016-3737-x](https://doi.org/10.1007/s00198-016-3737-x).

15. Weaver C.M., Gordon C.M. et al. The National Osteoporosis Foundation's position statement on peak bone mass development and lifestyle factors: a systematic review and implementation recommendations // *Osteoporos Int*. 2016. 27, 1281–1386 <https://doi.org/10.1007/s00198-015-3440-3>

16. Zhang Q., Cai W.W. et al. Prevalence and contributing factors of osteoporosis in the elderly over 70 years old: an epidemiological study of several community health centers in Shanghai // *Ann Palliat Med*. 2020. 9(2):231–8.

17. Zhang S., Wang S., Wang Q., Yang J. and Xu S. Image classification of osteoporotic vertebral fracture with endplate-disc complex Injury // *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2021. 22:197. <https://doi.org/10.1186/s12891-021-04070-6>.

#### Corresponding Author:

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

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

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

**Phone:** +7 708 5244745



Received: 29 January 2023 / Accepted: 07 April 2023 / Published online: 30 April 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.2.037

UDC 616.127-005.8-001.5

## TRAUMA INDUCED MYOCARDIAL INFARCTION: A CLINICAL CASE

**Andrey Yu. Orekhov<sup>1,2</sup>, Lola M. Bakayeva<sup>2</sup>, Aibol R. Maralbayev<sup>2</sup>,  
Galiya A. Alibaeva<sup>2</sup>, Aisulu Zh. Zhunuspekova<sup>1,2</sup>, Jamilya A. Mansurova<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> NCJSC "Semey Medical University", Department of therapy, Semey c., Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup> Semey city Emergency Hospital, Semey c., Republic of Kazakhstan.

### Abstract

Traumatic injury of the coronary arteries with the development of myocardial infarction is often caused by arterial dissection, while about 10% of patients may have atherothrombosis. At the same time, coronary atherosclerosis can act as one of the triggering factors.

Patient A, 52 years old, was urgently admitted to the Emergency Hospital after a road traffic accident (RTA). Based on the given clinical data, an acute coronary syndrome is suspected, its traumatic genesis was not excluded. However, the usual patient management strategy in this case was not applicable because of blunt abdominal trauma with internal bleeding. A hybrid operation was decided, the first stage of which included coronary angiography, followed by selective angiography of the celiac trunk to determine further tactics.

As a result of the hybrid intervention and medication therapy, the patient was discharged on the 8th day in a satisfactory condition.

**Keywords:** heart trauma, myocardial infarction, angiography.

### Резюме

## ТРАВМАТИЧЕСКИЙ ИНФАРКТ МИОКАРДА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

**Андрей Ю. Орехов<sup>1,2</sup>, Лола М. Бакаева<sup>2</sup>, Айбол Р. Маралбаев<sup>2</sup>,  
Галия А. Алибаева<sup>2</sup>, Айсулу С. Жунуспекова<sup>1,2</sup>, Джамия А. Мансурова<sup>1</sup>**

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

<sup>2</sup> Больница скорой медицинской помощи города Семей, г. Семей, Республика Казахстан.

Травматическое повреждение коронарных артерий с развитием инфаркта миокарда чаще обусловлено диссекцией артерии, при этом около 10% пациентов могут иметь атеротромбоз. В то же время коронарный атеросклероз может выступать в качестве одного из провоцирующих факторов.

Пациент А, 52 лет, был экстренно госпитализирован в Больницу скорой медицинской помощи после дорожно-транспортного происшествия (ДТП). При клинико-лабораторном обследовании пациента был диагностирован острый инфаркт миокарда, при этом не исключался травматический генез. Однако рекомендованная стратегия ведения пациента в данном случае была неприменима из-за сопутствующей тупой травмы живота с внутренним кровотечением. Было принято решение о проведении гибридной операции, первый этап которой включал коронарную ангиографию с реваскуляризацией инфаркт-связанной артерии, а затем селективную ангиографию чревного ствола для определения дальнейшей тактики.

В результате гибридного вмешательства и медикаментозной терапии пациентка была выписана на 8-й день в удовлетворительном состоянии.

**Ключевые слова:** травма сердца, инфаркт миокарда, ангиография.

### Түйіндеме

## ТРАВМАТИКАЛЫҚ МИОКАРД ИНФАРКТІСІ: КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙ

**Андрей Ю. Орехов<sup>1,2</sup>, Лола М. Бакаева<sup>2</sup>, Айбол Р. Маралбаев<sup>2</sup>,  
Галия А. Алибаева<sup>2</sup>, Айсулу С. Жунуспекова<sup>1,2</sup>, Джамия А. Мансурова<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> КЕАҚ "Семей медицина университеті", Терапия кафедрасы, Семей қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup> Семей қаласының Жедел медициналық жәрдем ауруханасы, Семей қ., Қазақстан Республикасы.

Миокард инфарктісінің дамуымен коронарлық артериялардың жарақаттануы көбінесе артерияның диссекциясына байланысты, шамамен 10% -пациенттерде атеротромбоз болуы мүмкін. Сонымен қатар, коронарлық атеросклероз қоздырғыш факторлардың бірі бола алады.

Пациент А, 52 жастағы жол-көлік оқиғасынан (ЖКО) кейін жедел медициналық жәрдем ауруханасына шұғыл жатқызылды. Науқасты клиникалық және зертханалық тексеру кезінде жедел миокард инфарктісі диагнозы

қойылды, травматикалық генез жоққа шығарылмады. Алайда, бұл жағдайда пациентті жүргізудің ұсынылған стратегиясы қосымша ішкі қан кетумен бірге іштің жарақаттануына байланысты қолданылмады. Гибридті ота жасау шешімі қабылданды, оның бірінші кезеңі инфарктпен байланысты артерияның ревазуляризациясымен коронарлық ангиографияны, содан кейін одан әрі тактиканы анықтау үшін целиак діңінің селективті ангиографиясын қамтыды.

Гибридті араласу және дәрі-дәрмек терапиясының нәтижесінде пациент 8-ші күні қанағаттанарлық жағдайда шығарылды.

**Түйінді сөздер:** жүрек жарақаты, миокард инфарктісі, ангиография.

#### **Bibliographic citation:**

Orekhov A.Yu., Bakayeva L.M., Maralbayev A.R., Alibaeva G.A., Zhunuspekova A.Zh., Mansurova J.A. Trauma Induced Myocardial Infarction: a clinical case // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 2, pp. 288-292. doi 10.34689/SH.2023.25.2.037

Орехов А.Ю., Бакаева Л.М., Маралбаев А.Р., Алибаева Г.А., Жунуспекова А.С., Мансурова Д.А. Травматический инфаркт миокарда: клинический случай // *Наука и Здравоохранение*. 2023. 2(Т.25). С. 288-292. doi 10.34689/SH.2023.25.2.037

Орехов А.Ю., Бакаева Л.М., Маралбаев А.Р., Алибаева Г.А., Жунуспекова А.С., Мансурова Д.А. Травматикалық миокард инфарктісі: клиникалық жағдай // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2023. 2 (Т.25). Б. 288-292. doi 10.34689/SH.2023.25.2.037

#### **Introduction:**

According to the definition accepted today, a myocardial infarction (MI) implies the presence of acute damage to the myocardium, defined by the regular dynamics of heart markers, primarily the highly sensitive troponins T and I, with proven myocardial ischemia [1]. In the classical understanding, MI is associated with the rupture or erosion of an unstable atherosclerotic plaque, leading to atherothrombotic damage to the myocardium (occlusion or subocclusion). However, in the last decade, another pathophysiological variant of MI has been identified, caused by the mismatch between oxygen delivery and demand due to cardiac and extra-cardiac causes [2].

One such form can be classified as myocardial injury that occurs with chest trauma. Traumatic myocardial injury and traumatic myocardial infarction are clinical conditions that are difficult to study in the population due to the absence of clear diagnostic criteria. A number of studies based on increased cardiac specific markers and characteristic dynamics of electrocardiography (ECG) have shown a wide variation in identifying patients with blunt heart trauma, ranging from 3 to 76% with trauma of different localizations [3]. This condition is associated with a worse outcome, as heart trauma, including traumatic MI, is the cause of approximately 20% of fatal cases in patients after road traffic accidents [4].

Thus, it appears important to publish a case report of the development of traumatic myocardial infarction in a patient with a combined injury.

#### **Clinical case**

Patient A, 52 years old, was urgently admitted to the Emergency Hospital, after a road traffic accident (RTA). At the time of the RTA, as the driver of the car, there was an impact to the left half of the chest and left hypochondrium region against the steering wheel. In anamnesis, the patient reported the presence of arterial hypertension with a target blood pressure achieved on the background of taking candesartan 16 mg/day, as well as type 2 diabetes, for which he was taking metformin 1000 mg/day. Upon arrival,

he reported pain in the left side of the abdomen, marked weakness, and during the transportation in the ambulance there was a brief episode of loss of consciousness. At this stage, his condition was considered serious. There were no visible bone fractures. No dyspnea and cyanosis, respiratory rate of 18 breaths per minute. Over the lungs, there is tight breathing, no wheezing. Hemodynamics at a blood pressure level of 110/70 mm Hg, heart rate of 88 beats per minute. Heart tones are muffled, rhythmic. The abdomen is of normal shape, lagging behind in the act of breathing, with surface palpation, pain was mostly felt in the left hypochondrium, with a weak positive symptom of Shchetkin-Blumberg. The patient was examined by a neurosurgeon and a computed tomography scan of the head ruled out a head injury.

It seems that the patient has been diagnosed with anemia of mild degree with a hemoglobin level of 102 g/L and hyperglycemia of 24.6 mmol/L. An ECG revealed a sinus rhythm with a heart rate of 85 beats per minute and signs of left ventricular hypertrophy. An ultrasound examination revealed diffuse changes in the liver, pancreas and free fluid in the abdominal cavity. A chest CT scan showed a closed fracture of the 4-th rib on the left anterior segment without displacement of fragments. Considering the clinical data, a team of surgeons has diagnosed a rupture of the spleen with internal bleeding. Surgical treatment has been recommended.

During the preoperative preparation, the patient experienced burning pain in the chest radiating to the left arm, lower jaw, accompanied by cold, sticky sweat. At the same time, the hemodynamics at the level of BP 90/60 mm Hg, heart rate 92 beats per minute. Electrocardiography while the pain syndrome was registered a sinus rhythm, ST segment elevation in leads V1-V5 (Fig 1). Troponin T upon admission was 0.1 ng/mL (norm up to 0.3 ng/mL). An echocardiogram was performed, which demonstrated a preserved ejection fraction of the left ventricle with areas of local hypokinesia (1,2,7,8 segments). A re-evaluation of troponin T after 2 hours revealed a significant increase to 13.0 ng/mL.

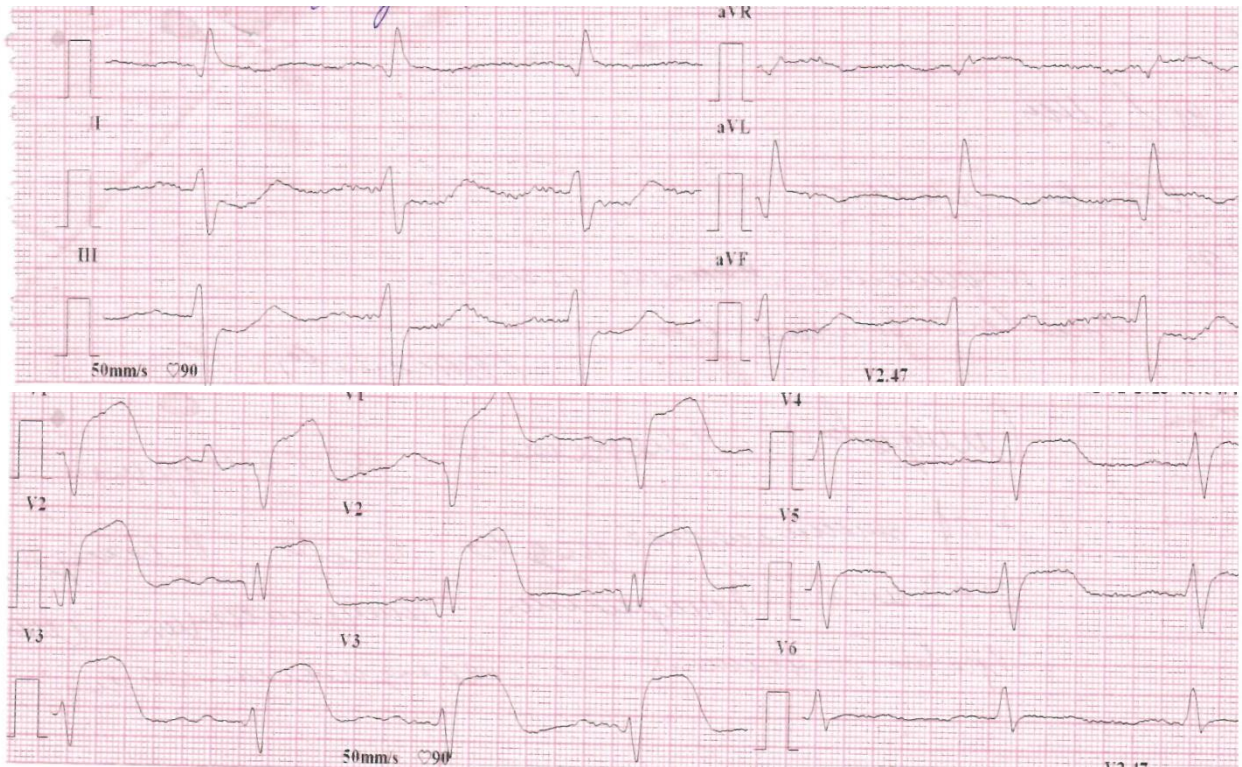


Figure 1. Electrocardiography.

Based on the given clinical data, an acute coronary syndrome is suspected, its traumatic genesis was not excluded. However, the usual patient management strategy in this case was not applicable because of blunt abdominal trauma with internal bleeding. A hybrid operation was decided, the first stage of which included coronary

angiography, followed by selective angiography of the celiac trunk to determine further tactics.

The patient's coronary angiography revealed an occlusion of the anterior interventricular artery, the left main coronary artery and circumflex branch were intact, and there was a prolonged stenosis of the right coronary artery 80% (Fig 2).

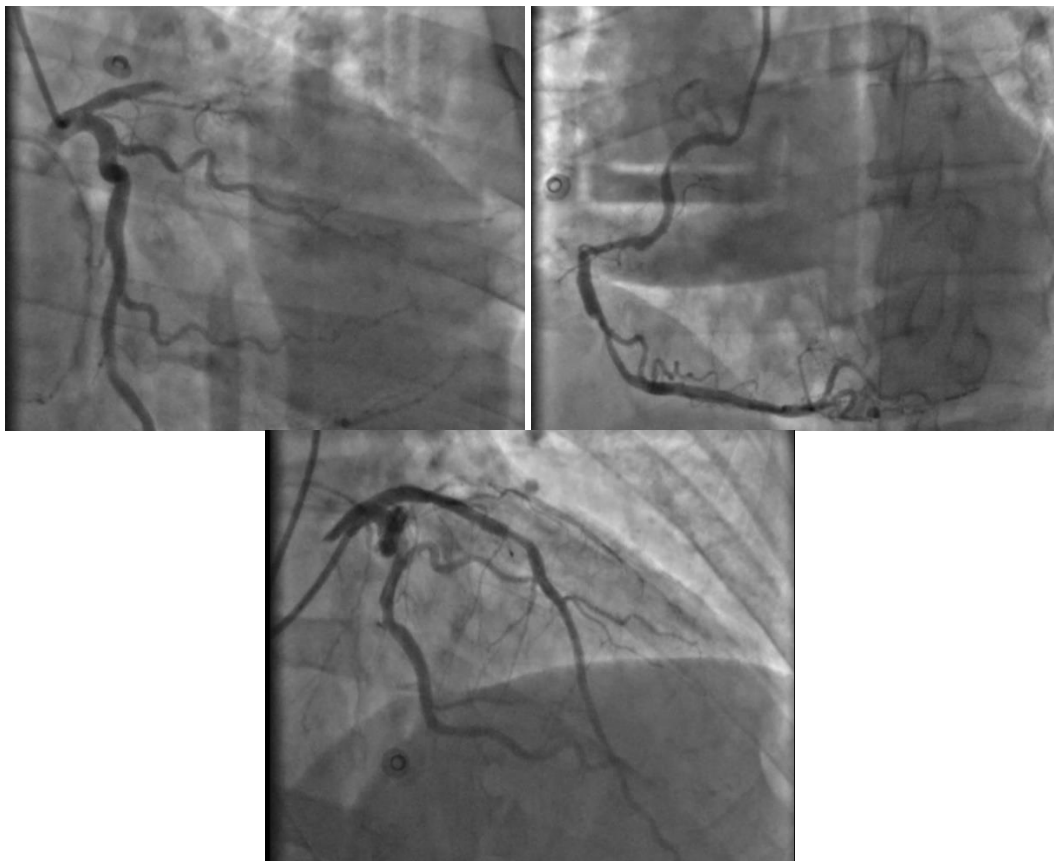


Figure 2. Angiography (before and after PCI).

Subsequently, angioplasty was performed (with a PowerLine 3.0x15 mm balloon catheter at 10 atm) with LAD stenting using one stent with a drug-coated (Biofreedom 3.5x18 mm stent at 12 atm) with a satisfactory result, blood flow in the artery TIMI III. Revascularization in the right coronary artery pool is recommended in a planned manner.

Next, selective catheterization of the celiac trunk was performed, which revealed leakage of contrast material in the projection of the splenic pedicle, indicating a rupture of the spleen in the projection of its pedicle and is a contraindication for an angioembolization of the splenic artery. Thus, the second stage of the hybrid operation was a supraceliac laparotomy, which confirmed the rupture of the spleen (3 by 2 cm in size) in the projection of the vascular pedicle with intrahepatic hemorrhage. As a result, a splenectomy with drainage of the abdominal cavity was performed.

The postoperative period went without any special features. Correction of anemia required a single blood transfusion. Given the myocardial revascularization performed, the patient required double antiplatelet therapy (DAPT), but the splenectomy made it difficult. It was decided to perform DAPT in a shortened form (for 1 month), including aspirin and clopidogrel. Later, the patient continued monotherapy with clopidogrel 75 mg and statins. In addition to the comprehensive treatment, antibacterial therapy, proton pump inhibitor (pantoprazole 40 mg intravenously then orally), correction of hyperglycemia with short-acting insulin, followed by the administration of metformin 1000 mg and empagliflozin 25 mg starting from the 3rd day after the postoperative period, therapy with valsartan 40 mg/day was titrated to 80 mg/day.

As a result of the hybrid intervention and medication therapy, the patient was discharged on the 8th day in a satisfactory condition.

#### Discussion

In classical literature, it is more often indicated that traumatic myocardial infarction (IM) develops more often in the elderly, with the presence of atherosclerotic lesions in the coronary arteries [5]. Among the possible pathophysiological causes of traumatic IM, the most commonly described is the dissection of the coronary arteries with subsequent thrombosis. There are also options for the development of epicardial hematomas with external compression of the coronary arteries [6]. Only about 10% were associated with ischemic changes, i.e., erosion of the atherosclerotic plaque with subsequent atherothrombosis of the coronary artery [7]. In the work of Christensen M.D., only 15.8% of 77 patients with traumatic MI had intact coronary arteries according to angiography data [6]. In the presented case, a thrombotic occlusion was identified in the AIVB, which corresponds to the literature data. Thus, coronary artery thrombosis was most commonly identified in the anterior interventricular artery basin (71.4%), less often in the right (19.0%) and trunk of the left coronary artery (6.4%), and the most rare localization was the circumflex artery (3.2%) [6]. Thus, the results of CAG confirmed the suspected diagnosis - myocardial infarction. In this case, it is appropriate to consider it as MI of type 2, i.e., traumatic origin, whose pathophysiological mechanism is most likely to have included the rupture of an existing atheromatous plaque with subsequent atherothrombosis of the coronary

artery. The traumatic origin of MI in this case is confirmed by the presence of a fracture of 4 ribs on the left side in the patient.

The diagnostic algorithm proposed by Jeremy S. Bock and others has been repeatedly used in clinical recommendations for heart injuries [4]. According to this document, the diagnosis of blunt heart injury, including traumatic MI, primarily involves the study of cardiospecific markers (mainly troponin I) and ECG. The detection of local hypokinesia based on echocardiography is fundamentally important, especially if it coincides with the localization of ECG changes. Only when there is a suspicion of traumatic MI is it recommended to perform angiography of the coronary arteries with subsequent myocardial revascularization [8]. In some cases, the use of non-invasive visualization methods, such as cardiac computer tomography and CT-coronaroangiography, is possible, especially among patients with a high risk of invasive intervention [9].

Confirmation of acute dissection or occlusion of the coronary artery requires coronary revascularization, i.e., coronary artery stenting or aorto-coronary shunting. Published clinical cases are increasingly allowing for interventional interventions [5,7]. This raises the question of further management of patients, balancing the need for antithrombotic therapy, recommended after coronary artery stenting, and the high risk of bleeding. This question requires further systematic analysis and initiation of clinical trials. In the present case, considering the high risk of bleeding, a Biolimus A9 drug-eluting stent without polymer was chosen, the results of which allow for DAPT duration up to 1 month [10].

#### Conclusions

Traumatic injury to the coronary arteries leading to myocardial infarction is not a common condition, but is associated with a high risk of death. Given the absence of specific clinical symptoms, the creation of local diagnostic algorithms, incorporating a comprehensive use of cardiospecific markers (first of all, troponin I), ECG and EchoCG, can contribute to the earlier diagnosis of traumatic myocardial infarction. Interventional methods of treatment have shown their effectiveness among these patients. The presented clinical case demonstrated the effectiveness of hybrid technologies in the treatment of patients with combined trauma, characterized by a high risk of bleeding. However, the long-term effects of such interventions remain unclear, requiring further research.

**Acknowledgments:** *The authors express their gratitude to all the employees of the Semey city Emergency Hospital.*

**Conflict of Interest:** *The authors declare no conflict of interest.*

**Author Contributions:** *All authors participated equally in the writing of this article, read and approved the final manuscript, and agreed to take responsibility for all aspects of the work.*

**Funding:** *This article was funded via a local grant provided by the "MUS" NCJSC (No. 379 dated 12.09.2022).*

#### References:

1. Thygesen K, Alpert J.S., Jaffe A.S., Chaitman B.R., Bax J.J., Morrow D.A. et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018) // *European Heart Journal*. 2019. № 40(3). P. 237–69. doi: 10.1016/j.jacc.2018.08.1038

2. Sandoval Y, Jaffe A.S. Type 2 Myocardial Infarction: JACC Review Topic of the Week // Journal of the American College of Cardiology. 2019. № 73(14). P. 1846–60. doi: 10.1016/j.jacc.2019.02.018
3. Bellister S.A., Dennis B.M., Guillaumondegui O.D. Blunt and Penetrating Cardiac Trauma // Surgical Clinics of North America. 2017. № 97. P. 1065–76.
4. Bock J.S., Benitez R.M. Blunt Cardiac Injury // Clinical Cardiology. 2012. №30(4). P.545–55 doi:10.1016/j.ccl.2012.07.001
5. Bjornstad J.L., Pillgram-Larsen J., Tonnessen T. Coronary artery dissection and acute myocardial infarction following blunt chest trauma // World Journal of Emergency Surgery. 2009. № 4(1). P. 14. doi: 10.1186/1749-7922-4-14.
6. Christensen M.D., Nielsen P.E., Sleight P. Prior blunt chest trauma may be a cause of single vessel coronary disease; hypothesis and review // International Journal of Cardiology. 2006. № 108(1). P. 1–5. doi: 10.1016/j.ijcard.2005.04.010
7. Colombo F., Zuffi A., Lupi A. Left main dissection complicating blunt chest trauma: Case report and review of literature // Cardiovascular Revascularization Medicine. 2014. № 15(6–7). P. 354–6. doi: 10.1016/j.carrev.2014.04.004
8. Clancy K., Velopulos C., Bilaniuk J.W., Collier B., Crowley W., Kurek S. et al. Screening for blunt cardiac injury: An eastern association for the surgery of trauma practice management guideline // Journal of Trauma and Acute Care Surgery. 2012. № 73 (5 SUPPL.4). P. 301–6. doi: 10.1097/TA.0b013e318270193a.
9. Malbranche G., Serfaty J.M., Himbert D., Steg P.G., Laissy J.P. Myocardial infarction after blunt chest trauma: Usefulness of cardiac ECG-gated CT and MRI for positive and aetiologic diagnosis // Emergency Radiology. 2011. № 18(3). P. 271–4. doi: 10.1007/s10140-010-0925-4
10. Urban P., Meredith I.T., Abizaid A., Pocock S.J., Carrié D., Naber C. et al. Polymer-free Drug-Coated Coronary Stents in Patients at High Bleeding Risk // The New England Journal of Medicine. 2015. № 373(21). P. 2038–47. doi: 10.1056/NEJMoa1503943

**Corresponding Author:**

**Orekhov Andrey** – PhD student, Department of therapy, NC JSC “Semey Medical University”, Semey city Emergency Hospital, Semey, the Republic of Kazakhstan.

**Mailing Address:** 071400, Republic of Kazakhstan, Semey city, Abaya st. 103.

**E-mail:** orekhov-andrei@list.ru

**Phone:** +7 777 414 14 76.

Received: 17 January 2023 / Accepted: 06 April 2023 / Published online: 30 April 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.2.038

UDC 616.71-007.234

## SURGICAL CORRECTION OF PENILE HYPOSPADIAS IN BOYS WITH INCOMPLETE URETHRAL DUPLICATION

**Almira D. Zharkimbayeva**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3487-0170>

**Zhalgaskan K. Kanapiyanov**<sup>1</sup>,

**Maratbek T. Aubakirov**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8650-2225>

**Azat A. Dyussebayev**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3398-7329>

**Yury V. Ten**<sup>2</sup>, **Vasily M. Lozovoy**<sup>3</sup>,

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

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

<sup>2</sup> Altai State Medical University, Barnaul c., Altai Krai, Siberian Federal District, Russian Federation.

<sup>3</sup> NCJSC «Astana Medical University», Astana c., Republic of Kazakhstan.

### Abstract

**Relevance of the problem.** Hypospadias is a congenital anomaly of the male urinary system. The prevalence of hypospadias varies worldwide. The combination of hypospadias with incomplete duplicated urethra is less common.

**Aim:** We present a case of surgical correction of urethral anomaly in a boy with hypospadias and incomplete duplicated urethra.

**Materials and methods:** Patients with hypospadias and congenital incomplete duplicated urethra who underwent urethroplasty with excision of the interurethral septum were reviewed.

**Results:** From 2016 to 2023, six patients with incomplete duplicated urethra and different forms of primary and secondary hypospadias were operated on. In all patients, the septum between the urethras was excised, creating a common urethral tube with stenting with a Nelaton catheter. To prevent postoperative complications, urine was diverted using an epicystostomy tube and urethral catheter. No complications were observed in any of the six patients in the early and delayed postoperative period.

**Conclusion:** The form of hypospadias is often determined intraoperatively. Hypospadias can be accompanied by various developmental anomalies of the external genitalia and urethra.

**Keywords:** urethrocutaneous fistula, hypospadias in boys, incomplete duplication of the urethra.

### Резюме

## ХИРУРГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ СТВОЛОВОЙ ФОРМЫ ГИПОСПАДИИ У МАЛЬЧИКОВ С НЕПОЛНЫМ УДВОЕНИЕМ УРЕТРЫ

**Альмира Д. Жаркимбаева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3487-0170>

**Жалгаскан К. Кананиянов**<sup>1</sup>,

**Маратбек Т. Аубакиров**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8650-2225>

**Азат А. Дюсембаев**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3398-7329>

**Юрий В. Тен**<sup>2</sup>, **Василий М. Лозовой**<sup>3</sup>,

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

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

<sup>2</sup> «Алтайский государственный медицинский университет», г. Барнаул, Алтайский край, Сибирский федеральный округ, Российская Федерация;

<sup>3</sup> НАО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан;

**Актуальность.** Гипоспадия - врожденная аномалия развития мочевыделительной системы у мальчиков. Распространенность гипоспадии в мире различна. Сочетание гипоспадии с удвоением мочевыделительной трубки встречается реже.

**Цель:** мы представляем случай хирургической коррекции устранения аномалии развития уретры у мальчика с гипоспадией и неполной удвоенной уретрой.

**Материалы и методы:** рассмотрены пациенты с гипоспадией с сочетанием врожденной неполной удвоенной уретрой, которым проведена уретропластика с иссечением межуретральной перегородки.

**Результаты:** С 2016-2023 годы нами были прооперированы 6 пациентов с неполной удвоенной уретрой с различными формами первичной и вторичной гипоспадии. У всех пациентов перегородка между уретрами была иссечена с созданием общей уретральной трубки со стентированием катетером Нелатона. Во избежание развития послеоперационных осложнений было использовано отведение мочи с помощью эпицистостомической трубки и уретрального катетера. У всех шести пациентов в раннем и отсроченном послеоперационном периоде осложнения не наблюдались.

**Заключение:** Форма гипоспадии определяется зачастую интраоперационно. Гипоспадия может сопровождаться различными аномалиями развития со стороны наружных половых органов и уретры.

**Keywords:** urethrocutaneous fistula, hypospadias in boys, incomplete duplication of the urethra.

Түйіндеме

## ҰЛ БАЛАЛАРДАҒЫ УРЕТРАНЫҢ ТОЛЫҚ ЕМЕС ЕКІ ЕСЕЛЕНУІМЕН ҚАТАР КЕЗДЕСЕТІН ГИПОСПАДИЯНЫҢ БАҒАНАЛЫ ФОРМАСЫНЫҢ ХИРУРГИЯЛЫҚ КОРРЕКЦИЯСЫ

**Альмира Д. Жаркимбаева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3487-0170>

**Жалгаскан К. Канапиянов**<sup>1</sup>,

**Маратбек Т. Аубакиров**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8650-2225>

**Азат А. Дюсембаев**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3398-7329>

**Юрий В. Тен**<sup>2</sup>, **Василий М. Лозовой**<sup>3</sup>,

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

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

<sup>2</sup> Алтай Мемлекеттік Медицина Университеті, Барнаул қ., Алтай өңірі, Сібір Федералды Округі, Ресей Федерациясы.

<sup>3</sup> КеАҚ "Астана медицина университеті", Астана қ., Қазақстан Республикасы.

**Мәселенің өзектілігі.** Гипоспадия – ер балалардың зәр шығару жүйесінің туа біткен ақауы. Әлем бойынша гипоспадияның таралуы жиілігі әртүрлі. Гипоспадияның несеп шығару түтігінің екі еселенуімен үйлесуі сирек кездеседі.

**Мақсаты:** ер балалардағы уретраның даму ақаулары гипоспадия және несепардың толық емес екі еселенуін хирургиялық түзету жағдайларын ұсынамыз.

**Материалдар мен әдістер:** гипоспадия мен уретраның туа біткен толық емес екі еселенуі қатар кездесетін науқастарға уретра аралық пердені алып тастау операциясы жүргізілген жағдайлар қарастырылды.

**Нәтижелер:** 2016-2023 жылдар аралығында біз уретраның толық емес екі еселенуі қатар кездесетін біріншілік және екіншілік әртүрлі формадағы гипоспадиясы бар 6 науқасқа операция жасадық. Барлық науқастарда уретрааралық пердені алып тастау арқылы жалпы уретралық түтік қалыптастырылып, Нелатон катетерімен стенттеу жүргізілді. Операциядан кейінгі асқынулардың дамуын болдырмау үшін эпицистостомиялық түтік пен уретралды катетерді қолдану арқылы зәр шығару әдісі қолданылды. Барлық алты науқаста операциядан кейін ерте және кеш кезеңде асқынулар байқалмады.

**Қорытынды:** Гипоспадияның формасы көбінесе операция кезінде анықталады. Гипоспадия сыртқы жыныс мүшелері мен уретраның әртүрлі даму аномалияларымен бірге жүруі мүмкін.

**Түйінді сөздер:** *тері-уретральді жыланкөз, ер балалардағы гипоспадия, уретраның толық емес екі еселенуі.*

### Bibliographic citation:

Zharkimbayeva A.D., Kanapiyanov Zh.K., Aubakirov M.T., Dyussebayev A.A., Ten Yu.V., Lozovoy V.M., Madiyeva M.R. Surgical correction of penile hypospadias in boys with incomplete urethral duplication // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 2, pp. 293-296. doi 10.34689/SH.2023.25.2.038

Жаркимбаева А.Д., Канапиянов Ж.К., Аубакиров М.Т., Дюсембаев А.А., Тен Ю.В., Лозовой В.М., Мадиева М.Р. Хирургическая коррекция стволовой формы гипоспадии у мальчиков с неполным удвоением уретры // *Наука и Здравоохранение*. 2023. 2(Т.25). С. 293-296. doi 10.34689/SH.2023.25.2.038

Жаркимбаева А.Д., Канапиянов Ж.К., Аубакиров М.Т., Дюсембаев А.А., Тен Ю.В., Лозовой В.М., Мадиева М.Р. Ұл балалардағы уретраның толық емес екі еселенуімен қатар кездесетін гипоспадияның бағаналы формасының хирургиялық коррекциясы // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2023. 2 (Т.25). Б. 293-296. doi 10.34689/SH.2023.25.2.038

### Relevance.

Hypospadias is one of the most complex pathologies in children, requiring multiple surgeries to address postoperative complications. Various types of complications are encountered in the early and late postoperative periods. The overall frequency of combined complications is 32% - 49%, as described in the works of authors who used different surgical methods such as Onlay urethroplasty, Bracka 2 stages repair, Duckett's tubularized flaps urethroplasty, and Koyanagi repair. The frequency of urethral fistula after the Bracka 2 stages repair was 23% [1]. Within 2 years of postoperative follow-up, complications such as suture dehiscence and urethral fistula developed in 10% of cases in patients who underwent stage 2 surgery using foreskin [5]. Various types of postoperative complications have been described in the literature for addressing this anomaly,

including urethrocutaneous fistula, urethral diverticulum, neomeatal stenosis, and glans dehiscence [3].

### Case Report.

From 2016 to 2023, six patients with incomplete duplicated urethra with various forms of primary and secondary hypospadias were operated on by us. One of these cases from our practice is presented below.

Patient S. was admitted to the hospital for planned treatment with a diagnosis of Congenital anomaly of the urinary system. Hypoplasia of the penile shaft form of hypospadias.

**Complaints on admission:** dystopia of the urethral opening, bending of the head of the penis downwards.

**Medical history:** According to the patient's mother, the abnormality was congenital and they had not sought medical help before. The patient was examined on an outpatient basis and was admitted for planned surgical treatment at the

Department of Pediatric Surgery of the Semey Medical University.

**Life history:** The patient grew and developed in accordance with their age. They are not registered with any medical facilities. They received preventive vaccinations according to the schedule. The patient had a history of common colds. There were no surgeries, traumas, or blood transfusions.

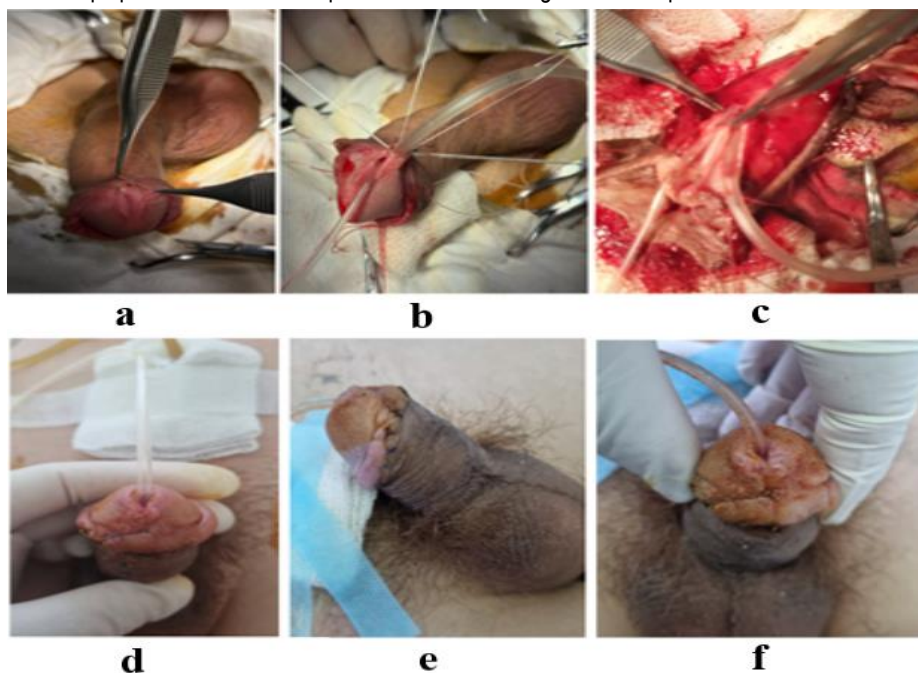
**Allergological history:** not significant.

**Objective data:** The overall condition is of moderate severity due to the existing pathology. Body temperature is 36.6°C. Consciousness is clear. Skin and visible mucous membranes are clean, pink in color. Subcutaneous tissue is moderately developed. The musculoskeletal system shows no visible abnormalities. Respiratory system: breathing is free through the nose. The chest is conical in shape. Both halves of the chest participate equally in the act of breathing. Clear pulmonary sound is heard over all areas on percussion. Auscultation over the lungs reveals vesicular breathing. No wheezing is heard. Respiratory rate is 19 breaths per minute. Cardiovascular system: visible pulsation is absent in the area of the heart and large vessels. Heart sounds are clear and no murmurs are heard. Heart rhythm is regular. Heart rate is 88 beats per minute. Blood pressure is 110/70. Digestive system: Tongue is clean, moist, mucous membranes are pink. Swallowing is free. The abdomen has a normal shape. The abdomen is soft and painless on palpation. The liver is painless on

palpation. The lower edge is along the costal arch. The spleen is not palpable. Bowel movements are normal. Urinary system: Kidneys are not palpable. The percussion test is negative on both sides.

**St.localis:** On visual examination, the penis is curved ventrally. The foreskin is underdeveloped on the ventral surface and hangs like a "hood". The urethral opening is located below the coronal sulcus by 1.0 cm with a diameter of up to 0.3 cm. The patient urinates standing up. Urination is free and painless.

The laboratory and instrumental test results are within the age norms. The ultrasound of the penis vessels showed a dorsal artery of the penis with a diameter of 1.5 mm on the right and 1.1 mm on the left. The renal and bladder ultrasound showed diffuse changes in the kidney parenchyma, right calicopieloectasia, left calicoectasia, and thickening of the left urinary bladder wall. The intravenous urography showed a preserved secretion and excretion function of the kidneys. The panoramic urography did not detect any radiopaque stone shadows in the urinary system. The patient underwent a simultaneous urethroplasty with trocar epicystostomy under combined intubation general anesthesia with extended epidural anesthesia (L1-Th12-bupivacaine) and total intravenous anesthesia (propofol+keta). After twice treating the operation area with povidone, a Nelaton catheter was inserted into the bladder through the distopiated meatus of the urethra (Pict. 1).



**Picture 1. Incomplete duplication of the urethra in hypospadias.**

- a- Atypical location of the meatus
- b- The catheter is inserted into the orifices of the double urethra
- c- Incomplete doubling of the urethra in the section to the middle third of the body of the penis
- d- Typical location of neomeatus - result 2 weeks after urethroplasty
- e- Straight body of the penis-result 4 weeks after urethroplasty
- f- Typical location of neomeatus-result 4 weeks after urethroplasty

The penis head and foreskin were held by clamps. A ventral skin incision was made 0.5 cm away from the coronal sulcus with a border of the hypospadiac urethra meatus. The chord was excised, and the embryonic spikes were severed. An erection test was conducted using a 0.9% sodium chloride solution. The penis stem was straight. An additional meatus of an incomplete urethra was detected in the projection of the

lower angle of the sternum fossa, a catheter was inserted, and the urethra was found to run longitudinally along the midline and intimately about the hypospadiac urethra, blindly ending in the lower third of the penis stem. The urethra's underdeveloped wall was opened along the 1/3 of the stem by the catheter. The urethral wall was opened above the catheter #12. The partition between the urethral walls was excised, and hemostasis was



performed. A flap on the "feeding leg" of the inner layer of the foreskin was mobilized on the right and laid on the urethral area. An "end-to-end" anastomosis of the urethral wall was performed along the entire length, sutured with a continuous intradermal stitch. A protective layer of the neo-urethra stitch was made from the remnants of the fleshy membrane of the foreskin on the left. The meatus was moved to the head, and the incision was sutured.

#### Discussion.

The choice of the surgical method is based on the classification of hypospadias. The authors proposed a new classification system based on the assessment of the location of the bifurcation of the corpus spongiosum relative to the penile shaft as an indicator of hypospadias severity, to facilitate the selection of the urethroplasty method. The urethral defect ratio (UDR) was calculated by dividing the length of the urethral defect (distance between the glandular knobs and BCS) by the stretched penile length (SPL). Then, the severity of hypospadias was divided into three separate degrees (UDR <0.5, 0.5-0.99, > 1.0). In order to increase the urethral plate for tubularized incised plate urethroplasty (TIPU) inlay graft surgery, a free preputial graft was used from the dorsal surface, which was placed on the incised plate. To prevent the development of a urethral fistula, a Buck's fascia flap was applied as a protective layer over the neourethra. Other authors in a meta-analysis study showed that compared to dartos fascia (DF), tunica vaginalis fascia (TVF) is a better transplant as a protective layer after tubularized incised plate surgery for primary hypospadias. In our case, we used a newly developed method of urethroplasty with a vascularized graft on a vascular pedicle from the inner leaf of the prepuce with the creation of an end-to-end anastomosis after excision of the wall of the underdeveloped urethra and mobilization of the distopiated meatus. As a protective layer over the neourethra suture, we used a flap of the fleshy sheath of the foreskin, moved from the left to the ventral surface of the shaft.

In the study, the authors used a stent placed in a short silicone catheter for up to 7 days to divert urine, which was later used as a bougie after removing the stent for up to 4 weeks to eliminate urethral stricture. Urethral fistula complication was observed in 6% of cases. In our study, a trocar cystostomy was applied to divert urine, and a Nelaton catheter No. 12 was used to drain the urethra, which was removed after 10 days.

According to the authors, the use of feeding catheters and silicone Foley catheters for urine diversion as a stent after urethral plastic surgery resulted in fistula in 4.5% and 31.3% of cases, respectively. According to the results of the authors' meta-analysis, after Mathieu surgery with plate incision and standard TIP technique for correcting distal hypospadias, complications included meatus stenosis, narrow urine stream, and cutaneous-urethral fistula. In our case, during the observation period of 3-36 months, complications such as glans dehiscence, neomeatus and urethral stricture, neourethral diverticulum, and cutaneous-urethral fistula were not observed.

**Conclusion:** The form of hypospadias is often determined intraoperatively. Hypospadias can be accompanied by various developmental anomalies of the external genitalia and urethra.

**Outcome:** Prolonged epidural anesthesia did not cause postoperative complications. Trocaric epicycstostomy improves urine drainage in the early postoperative period and contributes to creating conditions for rapid healing of the neourethra after removal of the urethral catheter. The use of foreskin as a graft yielded good results. Considering the complexity and rarity of congenital urethral anomalies, this article is useful for general practitioners, pediatric surgeons, urologists-andrologists, and anesthesiologists.

**Authors' contribution:** All authors participated in collecting, processing information, directly diagnosing, and treating patients with this developmental pathology.

**Conflict of interest:** None. **Funding:** Not conducted.

The article is an original manuscript. The material has not been submitted to other publishers before.

#### Literature:

1. Cousin I., De Vires P., et al. Complication rates of proximal hypospadias: meta-analyses of four surgical repairs // *Journal of Pediatric Urology*, Volume 18, Issue 5, October 2022, Pages 587-597 <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2022.08.005> (Accessed 05.01.2023)
2. Jamhari M., Rahman I., et al., Postoperative complications of Mathieu incised plate versus standard tubularized incised plate urethroplasty for distal hypospadias: a systematic review and meta-analysis // *Bali Medical Journal* 2023, Volume 12, Number 1: 306-311, doi: 0.15562/bmj.v12i1.4058
3. Magdi M., Anwar A. Experience with modified two stage inner preputial flap for repair of proximal hypospadias with chordee: A single institution study with intermediate follow up // *Journal of Pediatric Surgery*, Volume 57, Issue 7, July 2022, Pages 1404-1408 <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2021.05> (Accessed 05.01.2023)
4. Sarac M., Bakal U., et al., Is Stent Type Used in Snodgrass Method a Factor in Fistula Formation? // *Nigerian Journal of Clinical Practice* 2018, Volume 21, Issue 9: 1198-1201 eISSN: 2229-7731
5. Snodgrass W., Bush N. Stages Tubularized Autograft Repair for Primary Proximal Hypospadias with 30- Degree or Greater Ventral Curvature // *The Journal of Urology*, Volume 198, Issue 3, September 2017, Pages 680-686 <https://doi.org/10.1016/j.juro.2017.04.019> (Accessed 05.01.2023)
6. Tarig J. Abbas, An objective hypospadias classification system // *Journal of Pediatric Urology*, Volume 18, Issue4, August 2022, Pages 481.e1-481.e8 <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2022.05> (Accessed 05.01.2023)
7. Ting Zhan, Xu Cao, et al. Spongioplasty with Buck's fascia covering dorsal inlay graft urethroplasty for primary hypospadias repair // *Journal of Pediatric Urology*, <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2023.02>. (Accessed 05.01.2023)
8. Yang H., Xuan Xx., Hu Di. et al. Comparison on effect between dartos fascia and tunica vaginalis fascia in TIP urethroplasty: a meta-analysis of comparative studies // *BMC Urol* 20, 161. 2020. <https://doi.org/10.1186/s12894-020-00737-9> (Accessed 05.01.2023)

#### Corresponding Author:

**Zharkimbayeva Almira Dalelevna**, - child surgeon, urologist, master of medical sciences, assistant of the Department of Traumatology and Pediatric Surgery, Non-Commercial Joint Stock Company «Semey Medical University»,

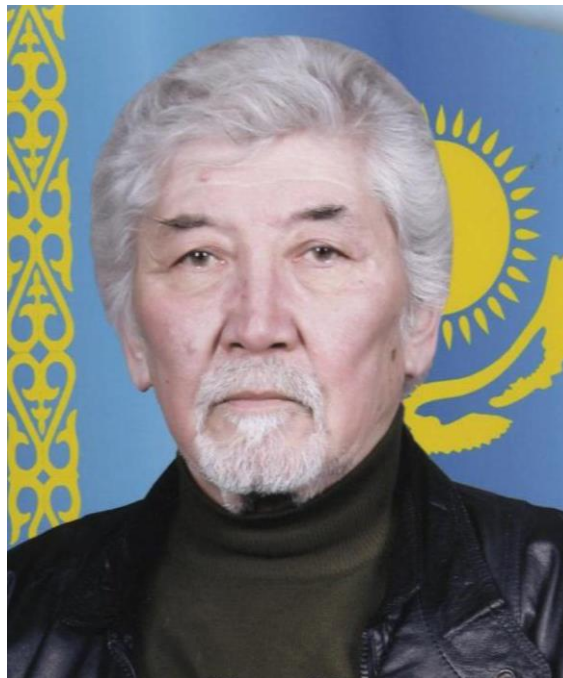
**Mailing Address:** 071400, Republic of Kazakhstan, Semey city, Abaya st. 103.

**E-mail:** zhar\_77@mail.ru, **Phone:** +77783399209

## **УРАЗАЛИН МАРАТ МАУТКАНОВИЧ к 80-летию со дня рождения!!!**

*Медицинский университет города Семей имеет богатую историю и славится достижениями в области медицины. В этом особую роль сыграли выпускники университета, многие из которых внесли лепту в развитие альма-матер и выводили его на совершенно новые уровни.*

*Одним из таких выдающихся профессионалов является, один из первых председателей областного отделения антиядерного движения «Невада — Семипалатинск», известный ученый в Казахстане и за его пределами, заслуженный профессор Уразалин Марат Маутканович. В прошлом году Уразалин Марат Маутканович отметил особую дату – свое 80-летие!*



Уразалин Марат Маутканович — пример трудолюбия, эталон профессионализма. Это человек, опережающий свое время прогрессивными решениями и реформами, которые кардинально изменили вектор развития университета и открыли новые возможности для будущих поколений. Несмотря на то, что Марат Маутканович завершил свою профессиональную деятельность в стенах ВУЗа, он продолжает вносить лепту и трудиться на благо Казахстана, передает бесценный накопленный опыт и знания молодым поколениям, просвещает и наставляет амбициозных и подающих надежды начинающих специалистов в сфере медицины.

Уразалин Марат Маутканович имеет богатую биографию, уникальный профессиональный опыт, его жизненный путь отражает непостижимую силу воли, непоколебимую веру в людей, любовь к знаниям, вечную службу выбранному призванию.

Родился выдающийся ученый 15 октября 1942 года в селе Кокпекты. Окончив среднюю школу в селе Аксуат в 1959 году, поступил в медицинский институт города Семипалатинск. С 1959 по 1965 год был студентом СМи. Сразу после окончания ВУЗа, ему, как способному студенту, который еще в студенческие годы показал склонность к научным исследованиям, предложили работу на кафедре микробиологии. Вскоре он поступил в аспирантуру при Харьковском медицинском институте.

После, на протяжении 4 лет, был ассистентом кафедры микробиологии СМи. С 1975 по 1982 работал доцентом кафедры микробиологии СМи, одновременно занимая должность председателя профкома СМи. С 1982 года по 1984 год был старшим научным сотрудником института иммунологии г. Москвы. Закончив аспирантуру, защитил диссертацию по иммунологии и вернулся в родной институт, где стал доцентом кафедры микробиологии и деканом педиатрического факультета СМи.

С 1985 года по 1991 был секретарем парткома СМи. С 1991 по 1995 занимал должность проректора по учебно-воспитательной работе СМи. После чего в течение 4 лет работал на должности зав. кафедры микробиологии СМи. С 4 апреля 2002 года является профессором СМУ.

Под руководством Марата Мауткановича подготовлен 1 кандидат медицинских наук, 1 доктор медицинских наук. С целью оказания помощи практическому здравоохранению ежегодно, на

протяжении нескольких лет, проводил занятия на курсах повышения квалификации для врачей-бактериологов.

Кроме научно-педагогической деятельности Марат Маутканович много времени уделял общественной деятельности. Долгие годы он был председателем антиядерного движения «Невада – Семей»; принимал участие в «Марше Мира» на Соловецких островах наряду с представителями других стран. Неоднократно посещал Японию с просветительской деятельностью в школах города Нагасаки, работал в США, Швеции, Голландии, Словении, Венгрии, Индии.

Марат Маутканович является инициатором запуска программ международного академического обмена, приглашал иностранных студентов для обучения в СГМУ из таких стран как Индия и Пакистан. Во время трудовой деятельности Марата Мауткановича осуществлялся академический обмен студентами между Америкой и Японией. Благодаря работе Марата Мауткановича институт осуществлял работу с международными партнерами и иностранными организациями Америки, Швеции, Японии. Крайне важно отметить, что программы международного обмена в ВУЗе активно действуют и по сей день.

Научные труды и исследования Марата Мауткановича неоднократно публиковывались в зарубежных научных изданиях и журналах. Марат Маутканович занесен в книги «Элита Казахстана» и «Элита ВКО».

Уразалин Марат Маутканович имеет большой список наград и достижений, в рамках данного очерка мы хотели бы указать лишь небольшую их часть: Медаль за работу в студенческих строй отрядах «За освоение целинных земель»; Медаль «Победитель соц.соревнований»; «Отличник здравоохранения»; «Отличник образования Республики Казахстан»; Медаль «Денсаулық сақтау ісіне қосқан үлесі үшін»; Медаль «20 лет Независимости РК»; Грамота «Индекс цитируемости более 100»; Медаль «Адал еңбегі үшін»; Медаль «25 лет антиядерному движению «Невада – Семей»; Орден «Құрмет»; Медаль «25 лет независимости РК»; 60-летие СГМУ Медаль «Еңбегі сіңірген үшін»; Благодарственные письма: от Министерства Здравоохранения Республики Казахстан «За добросовестный труд»; за «Внедрение обучения на английском языке за все 60 лет истории СГМУ». Неоднократно побеждал в номинации «Лучший ученый года» и 1 место за высокий индекс цитируемости за 5 лет по научно-исследовательской работе;

Однако кроме блистательной карьеры и вклада в развитие нашего ВУЗа, который трудно переоценить, нам хотелось бы отметить и другое. Уразалин Марат Маутканович, найдя отражение стремления к развитию и бесконечному совершенствованию в ценностях своей супруги – врач-педиатре Уразалиной Латипе Нураллиновне, построили крепкую семью, в которой культивировали любовь к науке и людям, именно поэтому семья Уразалиных является врачебной династией. Двое детей заслуженного профессора также нашли свое призвание в медицине. На сегодняшний день в семье растет третье поколение врачей.

*Мы хотели бы выразить глубочайшее уважение и искреннюю благодарность Марату Мауткановичу за его заслуги и за вклад в развитие нашего ВУЗа.*

*Уважаемый Марат Маутканович, Вы – выдающийся профессионал и мастер своего дела, живой пример неиссякаемого трудолюбия, пытливого ума и феноменального интеллекта. Родившись в непростой исторический период времени, Вы добились колоссальных успехов, несмотря на все трудности, сумели реализовать весь свой потенциал, внести вклад в науку и медицину Казахстана, положили начало новой успешной главы университета. Вместе с тем, Вы стали достойным мужем, отцом и дедушкой. Ваши дети и внуки берут с Вас пример и впитывают каждое слово, сказанное Вами, любят и почитают Вас. Мы бесконечно благодарны Вам за Ваш труд, ум и силу. Мы желаем Вам крепкого здоровья, благополучия, душевного спокойствия и гармонии в семье!*

**Семья Уразалиных и коллектив кафедры микробиологии,  
НАО «Медицинский университет Семей»**

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) – 0,321**

**Импакт-фактор по КАЗ БЦ (Республика Казахстан) – 0,161**

**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 30.04.2023 г.**  
**Формат 60x90/8. Печать цифровая.**  
**Усл. п. л. 37,5.**  
**Тираж 500 экз.**