

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Science & Healthcare
PEER-REVIEWED MEDICAL JOURNAL

**Ғылым және
Денсаулық Сақтау
Наука и
Здравоохранение**



4, 2022

Volume 24

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 контролю 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, Russian Science Citation
Index на платформе Web of Science

Подписной индекс 74611

в каталоге «Казпочта»

Цена свободная

Сайт <http://newjournal.ssmu.kz>

e-mail: selnura@mail.ru

Адрес редакции:

071400, г. Семей

ул. Абая Кунанбаева, 103

контактный телефон:

(7222) 56-42-09 (вн. № 1054)

факс: (7222) 56-97-55

Выпускающий редактор:

Э.Ф. Сапаргалиева

Переводчики:

С.А. Жаукенова, Н.А. Шумский

Перепечатка текстов без разрешения
журнала запрещена.

При цитировании материалов
ссылка на журнал обязательна.

Отпечатано в типографии

Медицинского университета Семей

Подписано в печать: 31.08.2022г.

Формат 60x90/8.

Печать цифровая. Усл.п.л 31,5

Тираж 500 экз., зак.170

ISSN 2410 - 4280

НАУКА И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

4 (Том 24), 2022

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 Дживанни 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)

Редакционная коллегия: Аймагамбетов М.Ж., Ахметова А.К.,

Дюсупов Алм.А., Еспенбетова М.Ж., Жанаспаев М.А., Казымов М.С.,

Каражанова Л.К., Нуртазина А.У., Пак Л.А., Танышева Г.А., Токанова

Ш.Е., Хайбуллин Т.Н., Чайжунусова Н.Ж., Шабдарбаева Д.М.

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 by the State Control Committee in the sphere of communication, informatization and media. Certificate of registration of a periodical printed publication № 17773-Ж.

The journal is included in the list of scientific publications recommended by Committee for control of Education and Science of Ministry of Education and Science of the Republic of Kazakhstan for publishing basic 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, Russian Science Citation Index on the Web of Science platform

Subscription index in catalogue of "Kazpost" 74611

Open price.

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

e-mail: selnura@mail.ru

Address of editor office and publisher:

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

Publishing editor:

E.F. Sapargaliyeva

Translators:

S.A. Zhaukenova,

N.A. Shumskiy

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 31 August, 2022
Format 60x90/8, 31,5 Digital printing.
Circulation 500 copies, ord. 170

ISSN 2410 - 4280

SCIENCE & HEALTHCARE

PEER-REVIEWED MEDICAL JOURNAL

2022, (Volume 24) 4

«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)

Editorial staff:

Aimagambetov M.Zh., Akhmetova A.K., Dyussupov Alm.A.,

Espenbetova M.Zh., Zhanaspaev M.A., Kazymov M.S., Karazhanova L.K.,

Nurtazina A.U., Pak L.A., Tanysheva G.A., Tokanova Sh.Ye.,

Khaibullin T.N., Chaizhunossova N.Zh., Shabdarbaeva D.M.

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

Журнал Қазақстан Республикасының ақпарат және коммуникация министрлігі байланыс, ақпараттандыру және бұқаралық ақпарат құралдары саласындағы мемлекеттік бақылау комитеті тіркелген. Мерзімді баспасөз басылымын есепке қою туралы куәлігі № 17773-Ж

Журнал ғылыми қызметтің негізгі нәтижелерін жариялау үшін Қазақстан Республикасының БҒМ білім және ғылым саласындағы бақылау бойынша Комитетімен ұсынылған ғылыми басылымдар Тізімдемесіне 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, Web of Science платформасында Russian Science Citation Index енгізілді.

Каталогтағы жазылу индексі
«Казпочта» 74611

Бағасы еркін

Сайт <http://newjournal.ssmu.kz>

e-mail: selnura@mail.ru

Баспаның және баспагердің мекен-жайы:

071400, Семей қаласы,
Абай көшесі, 103.

тел. (87222) 56-42-09 (ішкі 1054);

факс: (7222) 56-97-55

Баспа редакторы:

Э.Ф. Сапарғалиева

Аудармашылар:

С.А. Жаукенова, Н.А. Шумский

Журналдың рұқсатынсыз мәтіндерді қайта басуға тиым салынады.

Материалдарды дәйектеу кезінде журналға сілтеме жасау міндетті.

Семей медицина университетінің баспаханасында басылған

Баспаға қол қойылды 31.08.2022.

Формат 60x90/8. Баспа сандық.

Шартты-баспа парағы 31,5

Таралуы 500 дана. Зак.170

ISSN 2410 - 4280

ҒЫЛЫМ ЖӘНЕ ДЕНСАУЛЫҚ САҚТАУ РЕЦЕНЗИЯЛАНАТЫН МЕДИЦИНАЛЫҚ ҒЫЛЫМИ-ПРАКТИКАЛЫҚ ЖУРНАЛ

4(Том 24), 2022

«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)

Редакциялық алқа:

Аймагамбетов М.Ж., Ахметова А.К., Дюсупов Алм.А., Еспенбетова М.Ж.,

Жанаспаев М.А., Жумадилова З.К., Казымов М.С., Каражанова Л.К.,

Нуртазина А.У., Пак Л.А., Танышева Г.А., Токанова Ш.Е., Хайбуллин Т.Н.,

Чайжунусова Н.Ж., Шабдарбаева Д.М.

Содержание

COVID-19 - АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

Madiyeva M.R., Mansurova J.A.

Radiological method for the diagnosis of Covid-19 pneumonia

Tanabayeva A.S., Gubonina I.V., Grinevich V.B., Kolodin T.V., Zhumadilova Z.K., Zhanabayeva A., Agzamova Z.Kh., Amirova A.M., Ualiev A.E., Nersesov A.V., Kaibullayeva Ja.A.

Impact of COVID-19 on inflammatory bowel disease: course and outcome

Аимбетова Г.Е., Байсугурова В.Ю., Канушина М.А., Кашафутдинова Г.Т., Аймаханова А.Ш., Шаки Д.Т. Телемедицина в период пандемии COVID-19

Куандыков Т.К., Мутагиров В.В., Сейдуанова Л.Б. Организация реаниматологической помощи пациентам с COVID-19 в условиях пандемии в городе Алматы

Мамырқұл М.Б., Абикулова А.К., Рамазанов М.Е., Болатов А.К., Ауезова А.М., Смаилова Д.С.

Организация деятельности медицинских организаций в условиях пандемии COVID-19. Обзор литературы

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ахмалтдинова Л.Л., Колесниченко С.И., Лавриненко А.В., Жұмаділова Ж.А., Авдиенко О.В., Панибратец Л.Г., Виноградская Е.В.

Маркеры воспаления при неонатальном сепсисе

Inoue K., Fujita Ya., Takeshita H., Kamura M.

Effects of lifestyles in elementary and junior high school students that warrant considerable attention

Abenova N.A., Karimsakova B.K., Seipenova A.N., Sakhipova G.Zh., Zhamaliyeva, L.M., Koshmaganbetova G.K.

Analysis of the perception of medical professionalism by students and residents of family medicine in Kazakhstan

Айдарбек А.-Б.Е., Ерлан А.Е., Рахимова И.Р., Чункаева Д.Д.

Эпидемиологические аспекты туберкулеза у подростков

Тарабаева А.С., Битанова Э.Ж., Абилябаева А.А., Абубакиров А.Я., Крыкпаева А.С., Жуманбаева Ж.М.

Особенности антиген-специфической продукции IFN- γ и IL-2 при рецидиве туберкулеза

Kossumov A.K.

Prevalence of depression and level of cognitive disorders in elderly in Nur-Sultan city and Akmol village

Саруаров Е.Ф., Нускабаева Г.О., Шалхарова Ж.Н., Мусина А.А.

Түркістан қаласы тұрғындарының мінез-құлықтық қауіп факторларына байланысты өмір сүру сапасының бағалану деңгейі

Кошербаева Л., Самамбаева А., Boquete Yolanda Pena, Imammatdinova A.

Методология расчета предотвратимой смертности на примере сердечно-сосудистых заболеваний в Казахстане

Шукимбаева А.М., Прилуцкая М.В., Мансурова Д.А., Каирханов Е.К., Кененбаева Б.Е.

Сердечно-сосудистые нарушения при различных видах современных химических зависимостей: сравнительный анализ рутинных лабораторно-инструментальных показателей

Мукашева Г.Д., Булегенов Т.А., Омаров Н.Б., Жусупов С.К., Ван О.Т.

Жүрек-қан тамырлар аурулары бар жастардың емге тұрақтылық ерекшеліктері

Table Of Contents

COVID-19 - TOPICAL SUBJECT

6-11 Мадиева М.Р., Мансурова Д.А.

Рентгенологический метод в диагностике Covid-19 пневмонии

12-18 Танабаева А.С., Губонина И.В., Гриневич В.Б., Колодин Т.В., Жумадилова З.К., Жанабаева А., Агзамова З.Х., Амирова А.М., Уалиева А.Е., Нерсесов А.В., Кайбуллаева Д.А.

Влияние COVID-19 на воспалительные заболевания кишечника: течение и исходы

19-26 Aimbetova G.E., Baysugurova V.Yu., Kanushina M.A., Kashaftudinova G.T., Aimahanova A.Sh., Shaki D.T.

Telemedicine during the COVID-19 pandemic

27-32 Kuandykov T., Mutagirov V., Seiduanova L.

Organization of intensive care service for patients with COVID-19 during pandemic in Almaty City

33-43 Mamyrkul M.B., Abikulova A.K., Ramazanov M.E., Bolatov A.K., Auyezova A.M., Smailova D.S.

Organization of the activities of medical organizations in the context of the COVID-19 pandemic. Literature review

ORIGINAL ARTICLES

44-50 Akhmaltidinova L.L., Kolesnichenko S.I., Lavrinenko A.V., Zhumadilova Zh.A., Avdienko O.V., Panibratets L.G., Vinogradskaya E.V.

Inflammatory markers in neonatal sepsis

51-60 Иноуе К., Фуджита Я., Такешита Х., Камура М.

Влияние образа жизни на учащихся начальной и средней школы, требующих значительного внимания

61-69 Abenova N.A., Karimsakova B.K., Seipenova A.N., Sakhipova G.Zh., Zhamaliyeva L.M., Koshmaganbetova G.K.

Анализ восприятия медицинского профессионализма студентами и резидентами семейной медицины в Казахстане

70-78 Aidarbek A.-B.E., Yerlan A.Ye., Rakhimova I.R., Chunkayeva D.D.

Epidemiological aspects of tuberculosis in adolescents

79-85 Tarabayeva A.S., Bitanova E.Zh., Abilbayeva A.A., Abubakirov A.Ya., Krykpaeva A.S., Zhumanbayeva Zh.M.

Features of antigen-specific production of IFN- γ and IL-2 in recurrent tuberculosis

86-93 Косумов А.К.

Распространенность депрессии и уровень когнитивных расстройств у лиц пожилого возраста в г. Нур-Султан и с.Акмол

94-100 Saruarov Y.G., Nuskabaeva G.O., Shalkharova Zh.N., Mussina A.A.

Evaluation the quality of life of the residents of Turkistan in connection with behavioral risk factors

101-107 Kosherbayeva L., Samambaeva A., Boquete Yolanda Pena, Imammatdinova A.

Methodology for calculation of avoidable mortality on the example of cardiovascular diseases in Kazakhstan

108-114 Shukimbayeva A.M., Prilutskaya M.V., Mansurova J.A., Kairkhanov E.K., Kenenbayeva B.E.

Cardiovascular disorders in various types of modern chemical dependencies: comparative analysis of routine laboratory and instrumental indicators

115-124 Mukasheva G.D., Bulegenov T.A., Omarov N.B., Zhussupov S.M., Van O.T.

Features of adherence to treatment of young persons with cardiovascular diseases

Мусабеков А.С., Жунусов Е.Т., Жумақан М.С., Тлемисов А.С., Токтаров Е.Н., Джунусов Т.Г., Бокембаев Н.А., Касымов Ж.М.

Эпидемиология и отдаленные результаты хирургического лечения переломов проксимального отдела плечевой кости по городу Семей: ретроспективное исследование
Kozykenova Zh., Madiyeva M.R., Shalgimbayeva G.S., Mussazhanova Zh.B.

Genomic instability in oncocytic follicular adenoma of the thyroid

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Petrova Yu.V., Ivanova R.L., Tugelbayeva A.M., Zonova E.V., Lobanov Yu.F., Goremykina M.V.

The role of the intestinal microbiota in the development of autoimmune rheumatic diseases

Хощанов Е.Е., Айнабекова Б.А., Исильбаева А.А., Мейрамова А.М., Чуленбаева Л.Е.

Иммунотмаркеры ревматоидного артрита

Muratova F., Mussabekova Zh., Kazymov M., Sturov V.
Hemostasis disorders in hematomesenchymal dysplasia syndrome. Literature review

Мурзахметова А.О., Азимбаева И.М., Мейрамова А.М., Воробьев П.А., Айнабекова Б.А.

Клинико-функциональное состояние почек у больных с острым лейкозом после трансплантации костного мозга

Aimagambetov M.Zh., Masalov A.E., Lubyansky V.G., Omarov N.B., Abdрахmanov S.T., Auyenov M.A., Zhussupov S.M., Bokin D.S.

Etiopathogenesis and surgical treatment of biliary pancreatitis. Review

Kairambayev Ye.M., Bulegenov T.A., Kuderbayev M.T., Zhussupov S.M., Messova A.M., Юрковская О.А., Юрковский А.

Modern approaches for diagnostics and treatment of urethral strictures after adenectomy: review

Нуспекова Д., Джумабеков А., Доскалиев А., Глушкова Н., Кемелханов Н.

Возможности оптимизации тактики периоперационного ведения пациентов с хроническим геморроем на основе программ ускоренного восстановления. Обзор литературы

Полукчи Т.В., Славко Е.А., Абуова Г.Н., Касымова Т.В.

Тревожно-депрессивные расстройства при хронических вирусных гепатитах. Обзор литературы

Smagulova A.A., Khismetova Z.A., Kamaliyeva A.K., Sagdatbek N.S.

Bacterial vaginosis and desquamative inflammatory vaginitis: choice of an effective therapy method. Review

Rash A.R., Khismetova Z.A., Anissova A.T., Yermagambetov K.A., Iskakova N.S.

Preeclampsia: new information about the pathogenesis, definitions and recommendations. Review

Ygiyeva D.G., Pivina L.M., Abilov G.N., Messova A.M., Dyussupov A.A., Batenova G.B., Zhussupov S.M., Akhmetova A.E., Pivin M.R., Zhumagaliyev A.G., Yurkovskaya O.A.

Comparative analysis of medical technician service systems in foreign countries and the Republic of Kazakhstan. Literature review

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Жанкина Р.А., Жанбырбекұлы У., Тамадон А., Аскарлов М.Б., Сайпиева Д.Т., Шерханов Р.Т., Ахметов Д.Э., Кеулимжаев Н.М.

Лечение необструктивной азооспермии с помощью мезенхимальных стволовых клеток. Клинический случай
Kavak N., Seki A., Kavalci S.

Adrenal Injury in Patient after Blunt Abdominal Trauma. Case report

125-132 Mussabekov A.C., Zhunussov Ye.T., Zhumakan M.S., Tlemisov A.S., Toktarov E.N., Dzhunusov T.G., Bokembaev N.A., Kassymov Zh.M.

Epidemiology and long-term results of surgical treatment of the proximal humerus fractures in the Semey city: a retrospective study

133-136 Козыкенова Ж.У., Мадиева М.Р., Шалгимбаева Г.С., Мусажанова Ж.Б.

Геномная нестабильность при онкоцитической фолликулярной аденоме щитовидной железы

REVIEWS

137-145 Петрова Ю.В., Иванова Р.Л., Тугелбаева А.М., Зонова Е.В., Лобанов Ю.Ф., Горемыкина М.В.

Роль кишечной микробиоты в развитии аутоиммунных ревматических заболеваний

146-156 Khochshananov Ye.Y., Ainabekova B.A., Issilbayeva A.A., Meiramova A.M., Chulenbayeva L.Y.

Immunomarkers of rheumatoid arthritis

157-164 Муратова Ф.К., Мусабекова Ж.А., Казымов М.С., Стуров В.Г.

Нарушения системы гемостаза при синдроме гематомезенхимальной дисплазии. Обзор литературы

165-175 Murzakhmetova A.O., Azimbayeva I.M., Meiramova A.M., Vorobyev P.A., Ainabekova B.A.

Clinical and functional state of the kidneys in patients with acute leukemia after bone marrow transplantation

176-187 Аймагамбетов М.Ж., Масалов А.Е., Лубянский В.Г., Омаров Н.Б., Абдрахманов С.Т., Эуенов М.Э., Жусупов С.М., Бокин Д.С.

Этиопатогенез и хирургическое лечение билиарного панкреатита. Обзор литературы

188-195 Кайрамбаев Е.М., Булегенов Т.А., Кудербаев М.Т., Жусупов С.К., Месова А.М., Юрковская О.А., Юрковский А.

Современные подходы к диагностике и лечению стриктур уретры после аденомэктомии: обзор литературы

196-205 Nuspekova D., Dzhumabekov A., Doskaliev A., Glushkova N., Kemelkhanov N.

Opportunities to optimize the tactics of perioperative management of patients with chronic hemorrhoids based on accelerated recovery programs. Literature review

206-215 Polukchi T.V., Slavko Ye.A., Abuova G.N., Kasymova T.V.

Anxiety-depressive disorders in chronic viral hepatitis. Literature review

216-223 Смагулова А.А., Хисметова З.А., Камалиева А.К., Сағдатбек Н.С.

Бактериальный вагиноз и десквамативный воспалительный вагинит: выбор эффективного метода терапии. Обзор литературы

224-230 Раш А.Р., Хисметова З.А., Анисова А.Т., Ермагамбетов К.А., Искакова Н.С.

Преэклампсия: новые сведения о патогенезе, определениях и рекомендациях. Обзор литературы

231-239 Ыгіева Д.Г., Пивина Л.М., Абилов Г.Н., Месова А.М., Дюсупов А.А., Батенова Г.Б., Жусупов С.М., Ахметова А.Е., Пивин М.Р., Жумағалиев А.Г., Юрковская О.А.

Сравнительный анализ систем службы медицинских техников в зарубежных странах и Республике Казахстан. Обзор литературы

CLINICAL CASE

240-245 Zhankina R.A., Zhanbyrbekuly U., Tamadon A., Askarov M.B., Saipieva D.T., Sherkhanov R.T., Akhmetov D.E., Keulimzhaev N.M.

Treatment of non-obstructive azoospermia with mesenchymal stem cells. Clinical case

246-249 Кавак Н., Секи А., Кавальчи Ч.

Повреждение надпочечника у пациента после тупой травмы живота: описание случая

Received: 13 May 2022 / Accepted: 16 August 2022 / Published online: 31 August 2022

DOI10.34689/SH.2022.24.4.001

UDK 616-079.1-24-002:578.834.1

RADIOLOGICAL METHOD FOR THE DIAGNOSIS OF COVID-19 PNEUMONIA

Madina R. Madiyeva¹, <https://orcid.org/0000-0001-6431-9713>

Jamilya A. Mansurova², <https://orcid.org/0000-0003-2439-2056>

¹NCJSC «Semey Medical University», Department of Radiology, Semey city, Republic of Kazakhstan.

²NCJSC «Semey Medical University», Department of Therapy, Semey city, Republic of Kazakhstan.

Abstract

Background. Pneumonia is an acute infectious disease in which the respiratory sections of the lungs are affected with obligatory interalveolar exudation and infiltration of the parenchyma in response to the introduction of microorganisms. It is known that pneumonia is a clinical and radiological diagnosis. Chest CT scans are emerging as a useful tool in the diagnostic process of viral pneumonia cases associated with COVID-19. The CT manifestation of this viral pneumonia is non-specific but it has characteristic features based on which experienced radiologists can diagnose the disease. Findings are similar to other viral pneumonias but the localization of the signs is rather typical.

Aim: to present the main radiological findings of various types of pneumonia and COVID-19 pneumonia.

Methods. Generalized analysis of diagnosis of various types of pneumonia by the radiological method.

Results. The study shows the main radiological signs of pneumonia, including Covid-19. A description scheme of chest radiography and an algorithm for diagnosing the main types of pneumonia were also shown.

Conclusion. This article presents criteria for determining the severity of the condition of patients with coronavirus infection in accordance with radiological changes in the lung tissue.

Keywords: pneumonia, Chest CT scans, Chest X-ray, radiographic findings.

Резюме

РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИЙ МЕТОД В ДИАГНОСТИКЕ COVID-19 ПНЕВМОНИИ

Мадина Р. Мадиева¹, <https://orcid.org/0000-0001-6431-9713>

Джамиля А. Мансурова², <https://orcid.org/0000-0003-2439-2056>

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

²НАО «Медицинский университет Семей», Кафедра терапии, г. Семей, Республика Казахстан.

Актуальность. Пневмония - острое инфекционное заболевание, при котором поражаются дыхательные отделы легких с обязательной межальвеолярной экссудацией и инфильтрацией паренхимы в ответ на внедрение микроорганизмов. Известно, что пневмония - это клинический и рентгенологический диагноз. Компьютерная томография грудной клетки становится полезным инструментом в процессе диагностики случаев вирусной пневмонии, связанных с COVID-19. КТ-проявление этой вирусной пневмонии неспецифично, но имеет характерные признаки, на основании которых опытные рентгенологи могут диагностировать заболевание. Результаты похожи на другие вирусные пневмонии, но локализация признаков довольно типична.

Цель: представить основные рентгенологические признаки различных типов пневмонии и пневмонии COVID-19.

Методы. Обобщенный анализ диагностики различных видов пневмонии рентгенологическим методом.

Результаты. В исследовании показаны основные рентгенологические признаки пневмонии, включая Covid-19. Также была показана схема описания рентгенографии грудной клетки и алгоритм диагностики основных видов пневмонии.

Заключение. В данной статье представлены критерии определения тяжести состояния пациентов с коронавирусной инфекцией в соответствии с рентгенологическими изменениями в легочной ткани.

Ключевые слова: пневмония, компьютерная томография грудной клетки, рентгенография грудной клетки, рентгенологические данные.

Түйіндемe

COVID-19 ПНЕВМОНИЯСЫН ДИАГНОСТИКАЛАУДАҒЫ РАДИОЛОГИЯЛЫҚ ӘДІС

Мадина Р. Мадиева¹, <https://orcid.org/0000-0001-6431-9713>

Джамиля А. Мансурова², <https://orcid.org/0000-0003-2439-2056>

¹«Семей медицина университеті» КеАҚ, Радиология кафедрасы, Семей қ., Қазақстан Республикасы;

²«Семей медицина университеті» КеАҚ, Терапия кафедрасы, Семей қ., Қазақстан Республикасы.

Өзектілігі. Пневмония - жедел инфекциялық ауру, онда микроорганизмдердің енгізілуіне жауап ретінде өкпенің тынысалу бөлімдері міндетті түрде альвеолярлы экссудациямен және паренхиманың инфильтрациясымен әсеретеді. Пневмония клиникалық және рентгенологиялық диагноз екені белгілі. Кеуде қуысының компьютерлік томографиясы COVID-19-мен байланысты вирустық пневмония жағдайларын диагностикалау процесінде пайдалы құралға айналады. КТ - бұл вирустық пневмонияның көрінісі ерекше емес, бірақ тән белгілері бар, соның негізінде тәжірибелі рентгенологтар ауруды анықтай алады. Нәтижелер басқа вирустық пневмонияға ұқсас, бірақ белгілердің локализациясы өте тән.

Мақсаты: пневмониямен COVID-19 пневмониясының әртүрлі түрлерінің негізгі рентгенологиялық мәліметтерін ұсыну.

Әдістері. Рентгенологиялық әдіспен пневмонияның әртүрлі түрлерін диагностикалауды жалпыланған талдау.

Нәтижелері. Зерттеу пневмонияның негізгі рентгенологиялық белгілерін, соның ішінде Covid-19 көрсетеді. Сондай-ақ, кеуде қуысының рентгенографиясын сипаттау схемасы және пневмонияның негізгі түрлерін диагностикалау алгоритмі көрсетілді.

Қорытынды. Бұл мақалада өкпетіндегі рентгенологиялық өзгерістерге сәйкес коронавирустық инфекциясы бар пациенттердің жағдайының ауырлығын анықтау критерийлері берілген.

Түйінді сөздер: пневмония, кеуде қуысының компьютерлік томографиясы, кеуде қуысының рентгенографиясы, рентгенологиялық мәліметтер.

Bibliographic citation:

Madiyeva M.R., Mansurova J.A. Radiological method for the diagnosis of Covid-19 pneumonia // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2022, (Vol.24) 4, pp. 6-11. doi 10.34689/SH.2022.24.4.001

Мадиева М.Р., Мансурова Д.А. Рентгенологический метод в диагностике Covid-19 пневмонии // *Наука и Здравоохранение*. 2022. 4(Т.24). С. 6-11. doi 10.34689/SH.2022.24.4.001

Мадиева М.Р., Мансурова Д.А. Covid-19 пневмониясын диагностикалаудағы радиологиялық әдіс // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2022. 4 (Т.24). Б. 6-11. doi 10.34689/SH.2022.24.4.001

Introduction

According to official statistics, respiratory diseases are the most common conditions among children and adolescents in Kazakhstan [1]. The worldwide prevalence also remains at a fairly high level [4]. Diagnostic imaging plays a significant role in both the diagnosis and treatment of complications of pneumonia in adults and children.

Pneumonia is an acute infectious disease in which the respiratory sections of the lungs are affected with obligatory interalveolar exudation and infiltration of the parenchyma in response to the introduction of microorganisms.

According to the etiology, pneumonia is divided into bacterial, viral, and fungal. According to the Kazakh protocol for the diagnosis and treatment of pneumonia in adults (2013), the clinical classification is based on the development of the disease and the patient's immunological status [3]. The pneumonia protocol (2020) has been expanded with data on Covid-19 pneumonia [2].

It is known that pneumonia is a clinical and radiological diagnosis. X-Ray diagnostics is the most widely used approach, but its value is limited in mild forms of disease, as well as for prediction of clinical outcomes, and for differential diagnostics between viral and bacterial infections. Other methods such as CT and MRI are more informative, but their value in an uncomplicated disease is questionable. Limitation of the CT is related to the irradiation dose.

Radiological methods should confirm the diagnosis, fix the prevalence of the process, and identify complications and concomitant processes (bronchiectasis, tumors, previous lung diseases). Here we review the role of radiology in the diagnosis of pneumonia.

Aim: to present the main radiological findings of various types of pneumonia and COVID-19 pneumonia.

Methods. The analysis of the main radiological signs of pneumonia was carried out. Based on the analysis, an algorithm for diagnosing different types of pneumonia and a scheme for describing radiological images was formed. The Radiological Semiotics of pneumonia COVID-19 is presented.

Inclusion criteria: clinical and radiological signs of various types of pneumonia and COVID-19 pneumonia.

Exclusion criteria: radiological signs of other lung diseases.

Key queries included: pneumonia, chest X-ray, lung CT, COVID-19 pneumonia.

Results

Radiologists use systematic approach to the description of Chest Radiography. For the successful conclusion of any study in radiology, knowledge of the norm and a systematic approach are necessary. In order not to miss important information in the picture, a description should be carried out according to the same scheme (table 1, figure 1).

Table 1.

Scheme of Chest X-ray description.

Stages	Description
1. Identification	Checking the compliance of the patient information (name, date of birth and date of imaging), make sure that the image of the patient
2. Imagequality	«Soft”/“ Hard ”, correct patient installation, right / left side are indicated on the X-ray
3. Description	Explore the following structures: Trachea and anterior neck Pulmonary fields Sign of contour loss Mediastinum and heart Interlobar fissures Lung roots Aperture and the area below it Bones and soft tissue Artifacts Opacity and Lucency Syndromes
4. Conclusion	

The algorithm for the radiological conclusion of the main types of pneumonia is presented in the figure 1.

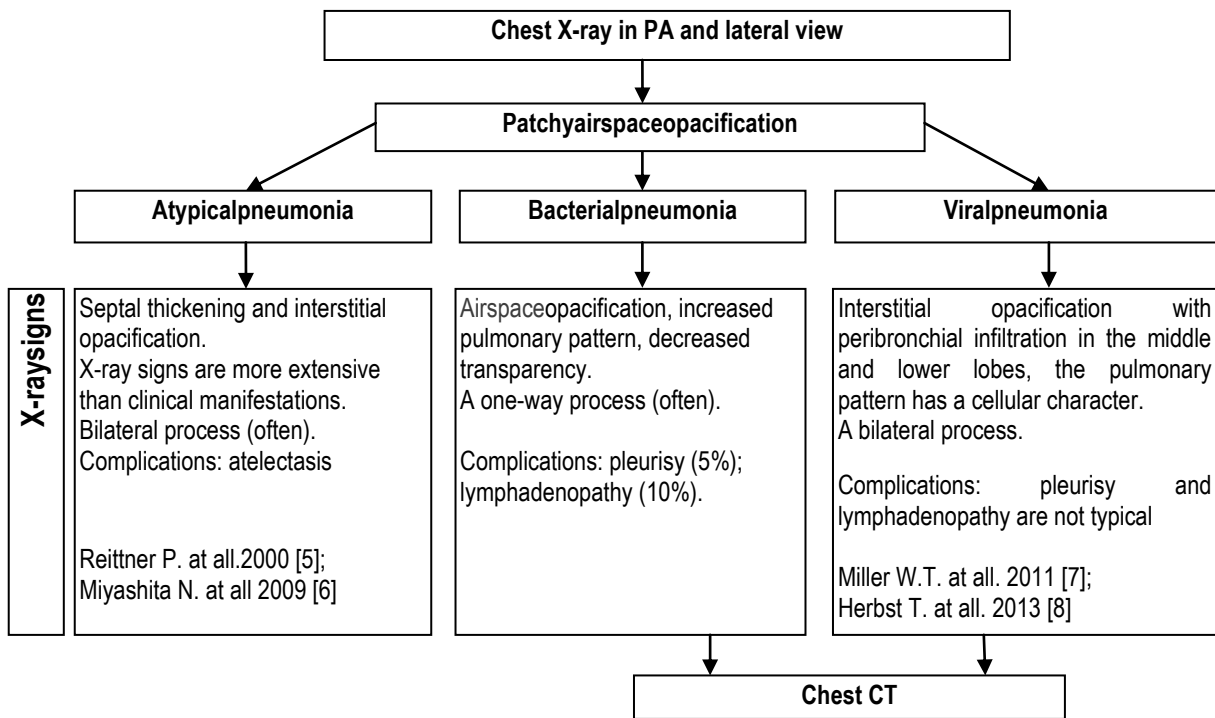


Figure 1. Algorithm of the main types of pneumonia.

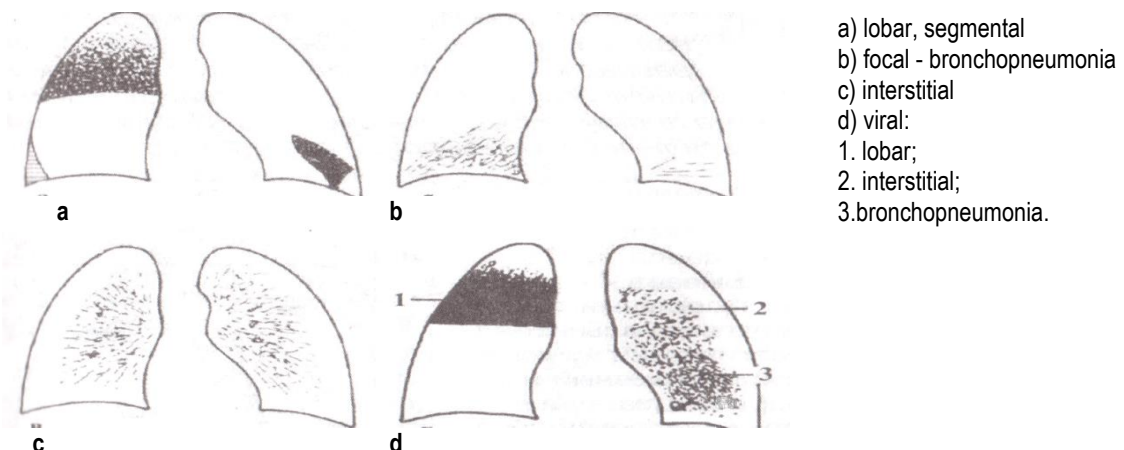


Figure 2. The main types of pneumonias.

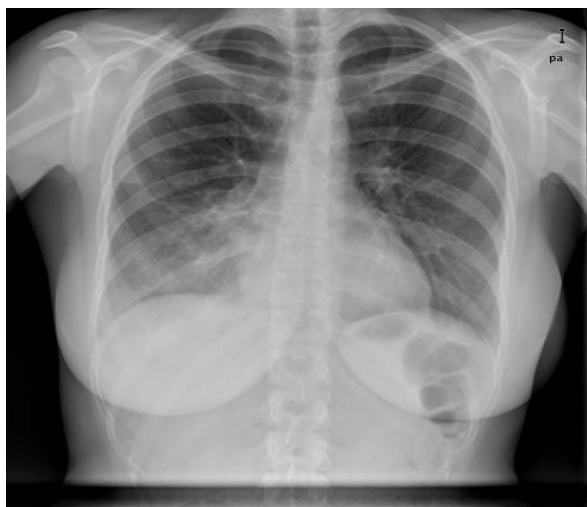
The most common way to examine the thorax is by radiography in the direct (PA) and lateral view. Special views are used for detailed study of localization of changes and observation of diaphragm excursion. Figure 2 shows the main types of pneumonias depending on the extent of the pathological process

Radiological Semiotics of pneumonia COVID-19. The diagnostics of COVID-19 includes epidemiological history, clinical picture, results of radiation and laboratory tests.

Chest x-ray. Chest x-ray (CXR) is performed in the posterior-anterior and lateral view. When conducting CXR, the main radiological manifestations of viral pneumonia (including COVID-19) are: interstitial changes with peribronchial infiltration, numerous seals of "ground glass

opacity" with a rounded shape and various lengths (usually subpleural peripheral or basal location); infiltrative opacities. The bilateral lesion is more often. The volume of damages of lung segments correlates with the severity of the disease.

Not typical for COVID-19 manifestations of CXR is: unilateral "ground glass opacity" of central and basal localization, pleural effusion, lymphadenopathy, segmental atelectasis, signs such as mild foci of the "ground glass opacity effect" and foci such as nodules may correspond to another disease. Figures 3 (a, b, c) show CXR of COVID-19 pneumonia in patients with various degrees of severity of pneumonia.



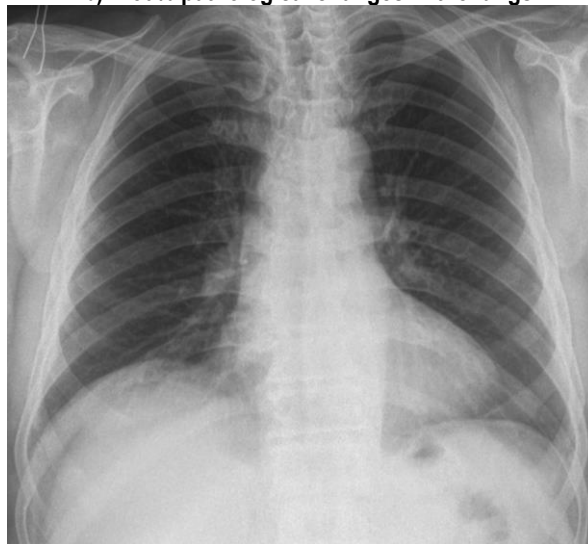
a) 25% pathological changes in the lungs



b) 50% pathological changes in the lungs



c) 75% pathological changes in the lungs.



d) No pathological changes in the lungs

Figure 3. Various degrees of severity of COVID-19 pneumonia (CXR).

Computed tomography of the Chest (CT) is performed using the standard Chest CT protocol. Typical radiological signs of viral pneumonia (including COVID-19) include:

- Numerous opacification "ground glass opacity" (GGO), mainly rounded, of various lengths;
- localization of peripheral, multilobar;

- the lesion is often bilateral (unilateral lesion is not often).

If there are clinical symptoms and one of the following radiological signs, says to *additional* signs:

- single or multiple foci of the type of GGO, thickening of the blood vessels of the lungs, a possible thickening of the interlobular septum ("crazy-paving" sign);

- airbronchography;
- the number of visible lung injuries exceeds two and is progressive;

- perilobular seals;

Radiological signs on Chest CT that are not typical for COVID-19:

- GGO of the central localization;
- single solid nodules;
- the presence of cavitation;
- pleural effusion;
- lymphadenopathy
- focal dissemination;
- symptom "tree in the kidneys";
- pneumosclerosis / pneumofibrosis;
- one-way localization.

When pneumonia COVID-19 has common symptoms with other viral, eosinophilic pneumonias, then during the

visualization process, it is difficult to identify. In this case, an epidemiological history, clinical symptoms and laboratory tests are needed, which can help in identification. Compared with acute respiratory viral infections and Bird Flu, in patients with pneumonia COVID-19, the disease will progress relatively slowly in the absence of other infections and complications. The disease mainly progresses within 7-10 days with an increase in the density of lesions compared to previous images and consolidated lesions with a symptom of air bronchogram. In critical cases, a further increase in compaction may be observed, with an even greater opaque decrease in the transparency of the lung tissue, which is sometimes described as a "white lung". Figure 4 presents Chest CT in patients with COVID-19 pneumonia.

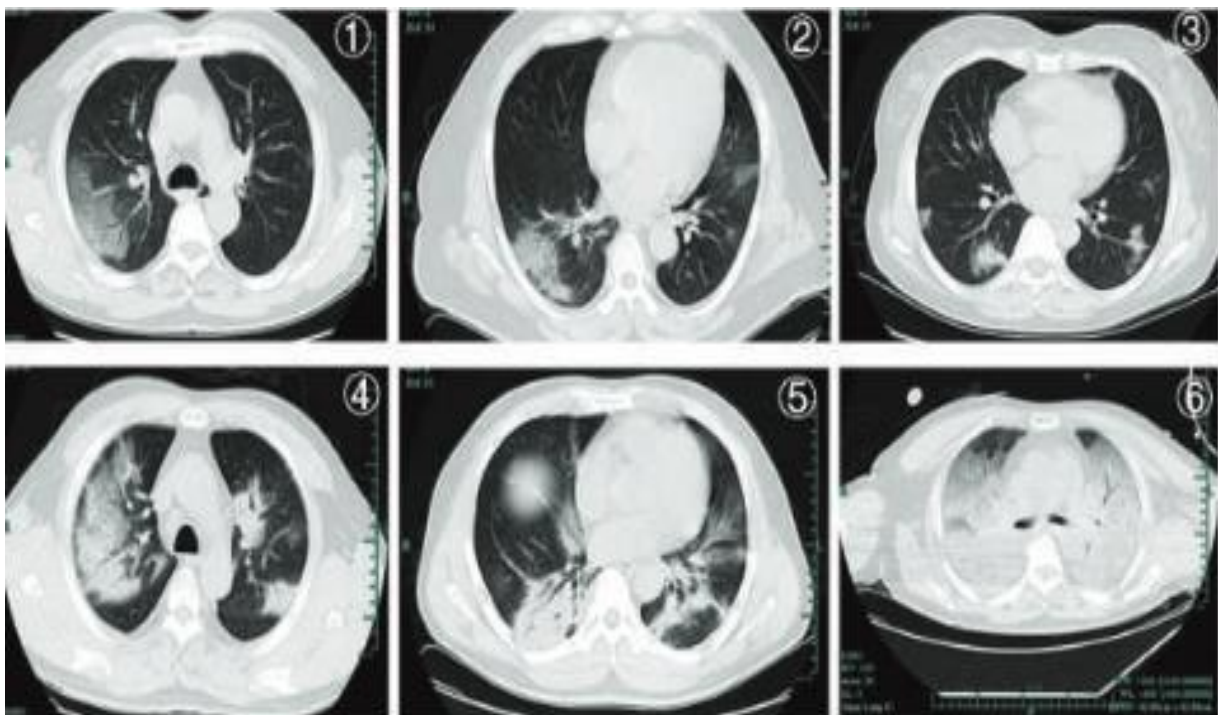


Figure 4. Typical Chest CT signs in patients with coronavirus infection [11].

- 4.1, 4.2 - Ground glass opacity;
- 4.3 - Nodules and focal exudation;
- 4.4, 4.5 – Consolidation;
- 4.6 - Diffuse consolidation "white lung".

Typical CT signs for each of the stages are shown in table 2. Assessment of severity is carried out by a cumulative assessment of the severity of general clinical data, X-ray picture, and laboratory tests.

Table 2.

COVID-19 pneumonia course.

Progress	Stages	CT signs
0-4 days	early	No signs, minimal changes in the type of ground glass opacity in the lower and subpleural regions
5-8 days	progression	Sealing long (the beginning of consolidation) Symptom of ground glass opacity, "quilt", reticular changes, in both lower lobes, the long axis of the lesion is mainly parallel to the pleura
8-14 days	late	Symptom of frosted glass diffuse arrangement, symptom of air bronchography, reticular changes, multiple consolidation ("white lung")
>14 days	Resolution	Partial or full resolution

The severity of CT correlates with the severity of the disease, so it seems rational to estimate the pathological involvement of the lungs. The essence of the method is to calculate the percentage involvement in the pathological process of each of the five lobes of the lung. The degree of involvement in the pathological process is expressed as a percentage: CT1-25%; CT2-50%; CT3-75%; CT4->75%.

Radiological signs of pneumonia may be absent in 18% of patients with a mild course of the disease and in 3% with a moderate/severe course.

Differential diagnosis

Viral pneumonia caused by COVID-19 does not have specific pathognomonic CT signs. Therefore, differential diagnosis (medical history, clinical, laboratory data) must be carried out with other types of pneumonia: other viral infections (influenza A and B viruses, parainfluenza viruses, adenovirus, respiratory syncytial virus, cytomegalovirus, SARS or MERS, etc.); non-infectious lung lesions: organized and eosinophilic pneumonia.

High sensitivity (67-100%) and relatively low specificity (25-80%) was reported [9,10] for the CT scans. In such cases, it is necessary to combine all the clinical symptoms, data on the patient's contact history, laboratory and Radiological studies.

Conclusion

This article presents criteria for determining the severity of the condition of patients with coronavirus infection in accordance with radiological changes in the lung tissue.

Authors' Contributions: All authors were equally involved in the research and writing of this article.

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

Funding: There is no financial support and sponsorship.

Publication Information: The results of this study have not been previously published in other journals and are not pending review by other publishers

Литература:

1. Кулманова Н.К., Доновбаева Б.К., Молдакулова Г.М. Здоровье подростков и молодежи как общественная ценность Казахстана. Аналитический отчет о положении семьи в Казахстане. Алматы, 2009. – 48 с.

2. Второй этап (продолженный) медицинской реабилитации, «Внебольничная пневмония, в том числе COVID-19 - пневмония» (взрослые), 2020 г. <http://surl.li/bzzob> (Дата обращения: 10.09.2020.)

3. Пневмония у взрослых, 2013 г. <http://surl.li/bzzoe> (Дата обращения: 10.07.2022.)

4. Walker C.L., Rudan I., Liu L., Nair H., Theodoratou E., Bhutta Z.A., et al. Global burden of childhood pneumonia and diarrhea // *Lancet*. 2013;381(9875):1405–16. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

5. Reittner P., Müller N.L., Heyneman L. et al. Mycoplasma pneumoniae pneumonia: radiographic and high-resolution CT features in 28 patients // *AJR Am J Roentgenol*. 2000. 174 (1): 37-41. doi:10.2214/ajr.174.1.1740037

6. Miyashita N., Sugiu T., Kawai Y. et al. Radiographic features of Mycoplasma pneumoniae pneumonia: differential diagnosis and performance timing // *BMC Med Imaging* 2009. 9 (1): 7. BMC Med Imaging (full text) - doi:10.1186/1471-2342-9-7

7. Miller W.T., Mickus T.J., Barbosa E. et al. CT of viral lower respiratory tract infections in adults: comparison among viral organisms and between viral and bacterial infections // *AJR Am J Roentgenol*. 2011. 197 (5): 1088-95. doi:10.2214/AJR.11.6501

8. Herbst T., Van Deerlin V.M., Miller W.T. The CT appearance of lower respiratory infection due to parainfluenza virus in adults // *AJR Am J Roentgenol*. 2013;201 (3): 550-4. doi:10.2214/AJR.12.9613

9. Kovacs A., Palasti P., Vereb D., Bozsik B. et al. The sensitivity and specificity of chest CT in the diagnosis of COVID-19 // *Eur Radiol*. 2021. 31(5): 2819–2824. doi:10.1007/s00330-020-07347-x

10. Wu J., Wu X., Zeng W. et al. Chest CT findings in patients with coronavirus disease 2019 and its relationship with clinical features // *Invest Radiol*. 2020. 55(5):257–261.

References: [1-3]

1. Kulmanova N.K., Donobaeva B.K., Moldakulova G.M. Zdorov'e podrostkov i molodezhi kak obshchestvennaya tsennost' Kazakhstana. Analiticheskii otchet o polozhenii sem'i v Kazakhstane [Health of adolescents and youth as a public value of Kazakhstan. Analytical report on the situation of the family in Kazakhstan]. Almaty, 2009. – 48 p. [in Russian]

2. Vtoroi etap (prodolzhennyi) meditsinskoi reabilitatsii, «Vnebol'nichnaya pnevmoniya, v tom chisle COVID-19 - pnevmoniya» (vzroslye), 2020 g. [The second stage (continued) of medical rehabilitation, "Community-acquired pneumonia, including COVID-19 - pneumonia" (adults)], 2020 <http://surl.li/bzzob> (Accessed: 10.09.2020)

3. Pnevmoniya u vzroslykh, 2013 g. [Pneumonia in adults], 2013 g. <http://surl.li/bzzoe> (Accessed: 10.07.2022)

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, Karmenovast. 61-3.

E-mail: m.madiyeva@mail.ru; madina.madiyeva@nao-mus.kz

Phone: 87085244745

Received: 27 June 2022 / Accepted: 15 August 2022 / Published online: 31 August 2022

DOI 10.34689/SH.2022.24.4.002

UDC 616.34-002-039.3:578.834.1

IMPACT OF COVID-19 ON INFLAMMATORY BOWEL DISEASE: COURSE AND OUTCOME

Ainash S. Tanabayeva¹, <https://orcid.org/0000-0003-3228-9796>

Irina V. Gubonina², <https://orcid.org/0000-0002-6302-7767>

Vladimir B. Grinevich², <https://orcid.org/0000-0002-1095-8787>

Timur V. Kolodin²,

Zauresh K. Zhumadilova⁶, <https://orcid.org/0000-0001-6211-6154>

Aizhan Zhanabayeva³, <https://orcid.org/0000-0001-6852-9179>

Zukhra Kh. Agzamova³, <https://orcid.org/0000-0002-4311-9314>

Alfiya M. Amirova¹, <https://orcid.org/0000-0002-4778-5488>

Aliya E. Ualiev⁴, <https://orcid.org/0000-0002-4776-1988>

Alexander V. Nersesov¹, <https://orcid.org/0000-0002-8601-3966>

Jamilya A. Kaibullayeva^{1,5}, <https://orcid.org/0000-0002-0783-4441>

¹ NCJSC "Asfendiyarov kazakh national medical university", Almaty c., Republic of Kazakhstan;

² Military Medical Academy named after S.M. Kirov, St. Petersburg c., Russian Federation;

³ Research Institute of cardiology and Internal diseases, Almaty c., Republic of Kazakhstan;

⁴ NCJSC "Al-Farabi kazakh national university", Almaty c., Republic of Kazakhstan;

⁵ Gastrohepatocenter, Almaty c., Republic of Kazakhstan;

⁶ NCJSC "Semey Medical University", Semey c., Republic of Kazakhstan.

Abstract

Introduction. Coronavirus infection is an acute viral disease with a primary lesion of the upper respiratory tract, caused by an RNA-virus of the Betacoronavirus genus of the Coronaviridae family. The course of a viral infection varies from asymptomatic to a wide range of clinical manifestations, including fever, chills, gastrointestinal manifestations, pneumonia, respiratory distress, and death.

Ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD) are chronic immune-mediated diseases with intestinal and systemic symptoms, which are based on an impairment of the intestinal microbiota and dysregulation of the immune system in genetically predisposed individuals. In the Kazakh population, risk factors also include irregular food intake ($p=0.043$; OR=3.61 [95% CI: 1.04–12.51]), consumption of fish and seafood ($p=0.000$; OR= 15.77 [95% CI: 4.56-54.59]), consumption of frozen processed foods ($p = 0.018$; OR = 4.62 [95% CI: 1.3-16.4]), diet based on meat dishes ($p=0.029$; OR=3.2 [95% CI: 1.13-9.2]), use of NSAIDs other than aspirin ($p=0.031$; OR=3.79 [1.13-12.69]) and smoking ($p=0.008$; OR=4.93 [95% CI: 1.52-15.98]) [26].

The suppression of the immune response is associated with the risk of infection with viral or bacterial pathogens, including potentially the SARS-CoV-2 virus. On the other hand, SARS-CoV-2 infection as a potential trigger factor for de novo occurrence of inflammatory bowel disease is currently being discussed [22, 25].

The aim of this study was to assess the characteristics of the course of COVID-19 during the treatment of inflammatory bowel diseases (IBD), risk factors and outcomes of COVID-19, as well as the activity of IBD before and after a coronavirus infection.

Materials and methods. A longitudinal descriptive study included 158 patients with IBD who applied on an outpatient basis (including via remote consultation) or inpatient with SARS-Cov2 or COVID-19 infection in the academic centers of Almaty (Kazakhstan) $n=54$ and St. Petersburg (Russia), $n= 104$. The observation period was from May 2020 to May 2022.

The median and interquartile range were used to describe quantitative data (age), and absolute frequencies and percentages were used for qualitative data. The Mann-Whitney U-test was used for intergroup comparison of quantitative data (age), for the remaining indicators, the likelihood ratio test (Likelihood ratio test), and in the case of 2X2 tables, Fisher's exact test.

Results. There was no association between IBD type/activity or drugs taken and the severity of COVID-19. However, the severity of COVID-19 affected the activity of IBD. We've identified the same risk factors for the development of a more severe course of COVID-19 were as in the world literature: cardiovascular pathology, arterial hypertension and chronic liver pathology.

Conclusion. Thus, inflammatory bowel disease and current therapy do not affect the risk of SARS-Cov-2 infection and/or the severity of COVID-19, while infection associated with severe COVID-19 affects the activity or outcomes of IBD.

Keywords: *Inflammatory bowel disease, COVID-19, SARS-CoV-2, ulcerative colitis, Crohn's disease.*

Резюме

**ВЛИЯНИЕ COVID-19 НА ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ
ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА: ТЕЧЕНИЕ И ИСХОДЫ****Айнаш С. Танабаева**¹, <https://orcid.org/0000-0003-3228-9796>**Ирина В. Губонина**², <https://orcid.org/0000-0002-6302-7767>**Владимир Б. Гриневич**², <https://orcid.org/0000-0002-1095-8787>**Тимур В. Колодин**²,**Зауреш К. Жумадилова**⁶, <https://orcid.org/0000-0001-6211-6154>**Айжан Жанабаева**³, <https://orcid.org/0000-0001-6852-9179>**Зухра Х. Агзамова**³, <https://orcid.org/0000-0002-4311-9314>**Альфия М. Амирова**¹, <https://orcid.org/0000-0002-4778-5488>**Алия Е. Уалиева**⁴, <https://orcid.org/0000-0002-4776-1988>**Александр В. Нерсесов**¹, <https://orcid.org/0000-0002-8601-3966>**Джамиля А. Кайбуллаева**^{1,5}, <https://orcid.org/0000-0002-0783-4441>¹ НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, Республика Казахстан;² Военно-медицинская Академия имени С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация³ Научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней, г. Алматы, Республика Казахстан;⁴ НАО «Казахский национальный университет им. Аль-Фараби», г. Алматы, Республика Казахстан;⁵ Гастрогепатоцентр, г. Алматы, Республика Казахстан;⁶ НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.

Актуальность. Коронавирусная инфекция – острое вирусное заболевание с преимущественным поражением верхних дыхательных путей, вызываемое РНК-геномным вирусом рода Betacoronavirus семейства Coronaviridae. Заражение вирусом варьируется от бессимптомного до широкого спектра клинических проявлений, включая лихорадку, озноб, желудочно-кишечные проявления, пневмонию, респираторный дистресс и смерть.

Язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК) – хронические иммуноопосредованные заболевания с кишечной и системной симптоматикой, в основе которых лежат нарушение микробиоты кишечника и дисрегуляция иммунной системы у генетически-предрасположенных лиц. У лиц казахской популяции к факторам риска также можно отнести нерегулярный прием пищи ($p=0,043$; ОШ=3,61 [95% ДИ: 1,04-12,51]), потребление рыбы и морских продуктов ($p=0,000$; ОШ=15,77 [95% ДИ: 4,56-54,59]), потребление замороженных полуфабрикатов ($p=0,018$; ОШ=4,62 [95% ДИ: 1,3-16,4]), питание, основанное на мясных блюдах ($p=0,029$; ОШ=3,2 [95% ДИ: 1,13-9,2]), применение НПВС, кроме аспирина ($p=0,031$; ОШ=3,79 [1,13-12,69]) и курение ($p=0,008$; ОШ=4,93 [95% ДИ: 1,52-15,98]) [26].

Подавление иммунного ответа ассоциировано с риском инфицирования вирусными или бактериальными патогенами, в том числе, потенциально вирусом SARS-CoV-2. С другой стороны, в настоящее время обсуждается SARS-Cov2 в качестве триггера de-novo ВЗК случаев [22, 25].

Цель проведенного исследования: оценить особенности течения COVID-19 на фоне терапии воспалительных заболеваний кишечника, факторы риска и исходы COVID-19, а также активность ВЗК до и после перенесенной КВИ.

Материалы и методы. Продольное описательное исследование включало 158 пациентов с ВЗК, обратившихся амбулаторно (в том числе посредством дистанционной консультации) или стационарно с инфекцией SARS-Cov2 или COVID-19 в академических центрах Алматы (Казахстан), $n=54$ и Санкт-Петербурга (Россия), $n=104$. Период наблюдения был с мая 2020 по май 2022.

Для описания количественных данных (возраст) были использованы медиана и межквартильный размах, для качественных данных - абсолютные частоты и проценты. Для межгруппового сравнения количественных данных (возраст) применялся U-критерий Манна-Уитни, для остальных показателей тест отношения правдоподобия (Likelihood ratio test), а в случае таблиц 2X2 Точный тест Фишера.

Результаты. Не было выявлено связи между типом/активностью ВЗК или принимаемыми препаратами и тяжестью течения COVID-19. Однако, тяжесть течения COVID-19 влияла на активность ВЗК. Выявлены те же факторы риска развития более тяжелого течения COVID-19, что и в мировой литературе: сердечно-сосудистая патология, артериальная гипертензия и хроническая патология печени.

Заключение. Таким образом, воспалительное заболевание кишечника и текущая терапия не влияют на риск заражения SARS-Cov-2 и/или тяжесть течения COVID-19, в то же время, инфекция, ассоциированная с тяжелым течением COVID-19 влияет на активность или исходы ВЗК.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, COVID-19, SARS-CoV-2, язвенный колит, болезнь Крона.

Түйіндеме

**COVID-19-ның ІШЕКТІҢ ҚАБЫНУ АУРУЛАРЫНА ӘСЕРІ:
АУРУДЫҢ АҒЫМЫ ЖӘНЕ НӘТИЖЕЛЕРІ****Айнаш С. Танабаева**¹, <https://orcid.org/0000-0003-3228-9796>**Ирина В. Губонина**², <https://orcid.org/0000-0002-6302-7767>**Владимир Б. Гриневич**², <https://orcid.org/0000-0002-1095-8787>**Тимур В. Колодин**²,**Зауреш К. Жумадилова**⁶, <https://orcid.org/0000-0001-6211-6154>**Айжан Жанабаева**³, <https://orcid.org/0000-0001-6852-9179>**Зухра Х. Агзамова**³, <https://orcid.org/0000-0002-4311-9314>**Альфия М. Амирова**¹, <https://orcid.org/0000-0002-4778-5488>**Алия Е. Уалиева**⁴, <https://orcid.org/0000-0002-4776-1988>**Александр В. Нерсесов**¹, <https://orcid.org/0000-0002-8601-3966>**Джамиля А. Кайбуллаева**^{1,5}, <https://orcid.org/0000-0002-0783-4441>¹ «С.Д. Асфендияров атындағы қазақ ұлттық медицина университеті» КеАҚ, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;² С.М. Киров атындағы әскери-медициналық академиясы, Санкт-Петербург қ., Ресей Федерациясы;³ Кардиология және ішкі аурулар ғылыми-зерттеу институты, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;⁴ «Әл-Фараби атындағы қазақ ұлттық университеті» КеАҚ, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;⁵ Гастрогепатологический центр, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;⁶ «Семей медицина университеті» КеАҚ, Семей қ., Қазақстан Республикасы.

Өзектілігі. Коронавирустық инфекция – Coronaviridae тұқымдасының Betacoronaviridae тектес РНҚ геномдық вирусынан туындайтын жоғарғы тыныс алу жолдарының басым зақындануы бар жедел вирустық ауру. Вирусты жұқтыру симптомсыз түрінен қызба, қалтырау, асқазан-ішек жолдарының көріністерімен, пневмония, респираторлық дистресс және өлім сияқты кең спектрлі клиникалық көрініске дейін өзгереді.

Жаралы колит (ЖК) және Крон ауруы (КА) – ішек микробиотының бұзылуымен және генетикалық бейімділігі бар адамдардың иммундық жүйесінің дисрегуляциясына негізделген ішектік және жүйелік симптомдары бар созылмалы иммуносупрессорлық ауру. Ұлты қазақ тұлғаларда қауіп факторларына тамақты тұрақты емес тұтыну ($p=0,043$; $OR=3,61$ [95% CI: 1,04–12,51]), балық пен теңіз өнімдерін тұтыну ($p=0,000$; $OR= 15,77$ [95% CI: 4,56-54,59]), мұздатылған өңделген тағамдарды тұтыну ($p = 0,018$; $OR = 4,62$ [95% CI: 1,3-16,4]), ет тағамдарына негізделіп тамақтану ($p=0,029$; $OR=3,2$ [95% CI: 1,13-9,2]), аспирин ($p=0,031$; $OR=3,79$ [1,13-12,69]) және темекі шегуден басқа ($p=0,008$; $OR=4,93$ [95% CI: 1,52-15,98]) ҚҚСД (қабынуға қарсы стероидтық емес дәрілік заттар) қолдануды жатқызуға болады [26].

Иммундық реакцияны басу вирустық немесе бактериялық қоздырғыштармен, оның ішінде ықтимал SARS-CoV-2 вирусымен жұқтыру қаупімен байланысты. Екінші жағынан, қазіргі уақытта SARS-Cov 2 de-novo IBD жағдайларының триггері ретінде талқылануда [22, 25].

Зерттеуді жүргізудің мақсаты: ішектің қабыну ауруларын емдеу көрінісінде COVID-19 ағымының ерекшеліктерін, COVID-19 қауіп факторлары мен нәтижелерін, сондай-ақ сондай-ақ коронавирустық инфекцияға дейін және одан кейінгі ІҚА белсенділігін бағалау.

Материалдар мен әдіс-тәсілдер. Бойлық сипаттамалық зерттеуге Алматы (Қазақстан), $N=54$ және Санкт-Петербург (Ресей), $N= 104$ академиялық орталықтарында амбулаториялық (оның ішінде қашықтықтан консультация беру арқылы) немесе SARS-Cov2 немесе COVID-19 инфекциясымен стационарда жүгінген ІҚА-мен ауыратын 158 пациент кіргізілді. Бақыланатын кезеңі 2020 жылдың мамыр айынан 2022 жылдың мамыр айына дейінгі уақытты қамтыды.

Сандық деректерді (жасты) сипаттау үшін медианалық және квартильді ауқым пайдаланылды, сапалы деректер үшін - абсолютті жиіліктер мен пайыздар қолданылды. Сандық деректерді (жасты) топаралық салыстыру үшін Манн-Уитни U-критерийі, қалған көрсеткіштер үшін ықтималдылық қатынасы тесті (Likelihood ratio test), ал 2x2 кестелер жағдайында Фишердің дәл тесті қолданылды.

Нәтижелер. ІҚА түрі/белсенділігі немесе қабылданған препараттар мен COVID-19 ағымының ауырлығы арасында ешқандай байланыс анықталмады. Дегенмен, COVID-19 ауырлығы ІҚА белсенділігіне әсер етті. Әлемдік әдебиеттердегідей, COVID-19 неғұрлым ауыр ағымының даму қауіп факторлары анықталды: жүрек-қан тамыр патологиясы, артериялық гипертензия және бауырдың созылмалы ауруы.

Қорытынды. Осылайша, ішектің қабыну ауруы және ағымдағы терапия SARS-Cov-2 инфекциясын жұқтыру қаупіне және/немесе COVID-19 ағымының ауырлығына әсер етпейді, ал сонымен қатар COVID-19 ауыр ағымымен байланысты инфекция ІҚА белсенділігіне немесе нәтижелеріне әсер етеді.

Түйінді сөздер: Ішектің қабыну ауырлары, COVID-19, SARS-CoV-2, ойық жаралы колит, Крон ауруы.

Bibliographic citation:

Tanabayeva A.S., Gubonina I.V., Grinevich V.B., Kolodin T.V., Zhumadilova Z.K., Zhanabayeva A., Agzamova Z.Kh., Amirova A.M., Ualiyeva A.E., Nersesov A.V., Kaibullayeva Ja.A. Impact of COVID-19 on inflammatory bowel disease: course and outcome // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2022, (Vol.24) 4, pp. 12-18. doi 10.34689/SH.2022.24.4.002

Танабаева А.С., Губонина И.В., Гриневич В.Б., Колодин Т.В., Жумадилова З.К., Жанабаева А., Агзамова З.Х., Амирова А.М., Уалиева А.Е., Нерсесов А.В., Кайбуллаева Д.А. Влияние COVID-19 на воспалительные заболевания кишечника: течение и исходы // *Наука и Здравоохранение*. 2022. 4(Т.24). С. 12-18. doi 10.34689/SH.2022.24.4.002

Танабаева А.С., Губонина И.В., Гриневич В.Б., Колодин Т.В., Жумадилова З.К., Жанабаева А., Агзамова З.Х., Амирова А.М., Уалиева А.Е., Нерсесов А.В., Кайбуллаева Д.А. COVID-19-ның ішектің қабыну ауруларына әсері: аурудың ағымы және нәтижелері // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2022. 4 (Т.24). Б. 12-18. doi 10.34689/SH.2022.24.4.002

Introduction

Coronavirus infection is an acute viral disease with a primary lesion of the upper respiratory tract, caused by an RNA-virus of the Betacoronavirus genus of the Coronaviridae family. To date, the most commonly identified risk factors for severe COVID-19 are age, cardiovascular disease, chronic respiratory disease, obesity, and diabetes [2].

The course of a viral infection varies from asymptomatic to a wide range of clinical manifestations, including fever, chills, gastrointestinal manifestations, pneumonia, respiratory distress, and death. As of July 2021, there have been over 190 million cases and over 4 million deaths worldwide [7].

Ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD) are chronic immune-mediated diseases with intestinal and systemic symptoms, which are based on an impairment of the intestinal microbiota and dysregulation of the immune system in genetically predisposed individuals [20]. Over the past decade, IBD has become a global public health problem. Increasing incidence in populations with a previously lower prevalence of IBD confirms the influence of the environment, both on the development of Crohn's disease and on ulcerative colitis [22]. The goal of therapy for inflammatory bowel disease (IBD) is to control immune inflammation, which is achieved by the appointment of hormonal, immunosuppressive and / or biological therapy [3].

Over the past two years, the global medical community has been concerned about two questions. First: are patients with IBD at increased risk of contracting Covid-19? Second: can immunomodulators or biologics, which are used to treat IBD, increase the risk of developing severe forms of Covid-19? [17].

Since the suppression of the immune response is associated with the risk of infection with viral or bacterial pathogens [1,13,15,16,23], including potentially the SARS-CoV-2 virus, the risk of infection in patients with IBD, the course of infection against the background of this pathology, as well as outcomes for IBD were analyzed from the beginning of the COVID-19 pandemic [14]. To enter the human body, the SARS-Cov-2 virus uses its surface glycoprotein (S-protein), by which the virus binds to angiotensin-converting enzyme-2 (ACE-2), an exopeptidase that catalyzes the conversion of angiotensin I to angiotensin 1-9 and angiotensin II to angiotensin 1-7 [8,12]. ACE-2 is not organ-specific and is expressed in many tissues, including the terminal ileum and colon, the sites where inflammation is most commonly found in IBD patients [23]. Immunohistochemical studies have shown that the expression of ACE-2 in the terminal small intestine and in the colon in samples from patients with IBD is higher compared to healthy people [9-11].

To date, the actual infection risk or developing COVID-19 in these at-risk patients with IBD or in patients receiving

immunosuppressive treatment for IBD is not clear. In addition, it is not known whether any dose adjustments can be made to reduce the risk of CVI infection without increasing disease activity. Throughout the COVID-19 pandemic, the International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Diseases (IOIBD) has provided guidance on the management of IBD, such as the encouragement to continue biologic therapies and only temporarily holding them when infected [24].

However, recent studies still show the possible impact of the virus on autoimmunity and the likelihood of developing new cases of IBD after infection [25].

This publication presents the results of a retrospective multicenter follow-up of patients with IBD during COVID-19.

The aim of this study was to assess the characteristics of the course of COVID-19 during the treatment of inflammatory bowel diseases (IBD), risk factors and outcomes of COVID-19, as well as the activity of IBD before and after a coronavirus infection.

Materials and methods. This is a longitudinal, descriptive, multicenter study. Data were collected on the basis of two academic care centers – Research Institute of cardiology and Internal diseases (inpatients) and Center of gastroenterology and hepatology (outpatient clinic) in Almaty (Kazakhstan), a total of 618 patients with IBD are observed and in the Scientific and Practical Center for IBD Military-medical Academy St. Petersburg (Russia), a total of 269 patients with IBD.

Patient identification. All incidental visits of patients with IBD \geq 18 years of age as outpatients (including through online counseling) or inpatients with a history of SARS-CoV-2 and/or COVID-19 infection were considered cases for observation and were included in the study. Diagnosis of COVID-19 was based on positive SARS-CoV-2 polymerase chain reaction (PCR) and/or COVID-19 (CO-RADS) findings on chest computed tomography [6].

Data collection. We analyzed age, gender, nationality, IBD diagnosis, IBD activity, IBD therapy at the time of COVID-19 diagnosis, concomitant diagnoses.

Furthermore, we analyzed the following variables related to COVID-19: date of diagnosis, clinical symptoms and signs, SARS-CoV-2 PCR result, CO-RADS chest computed tomography result, and medication. In addition, we collected COVID-19 outcomes including death, duration of hospitalization in intensive care unit (ICU), and ICU treatment, including mechanical ventilation, renal replacement therapy, and extracorporeal membrane oxygenation, and vaccination status against COVID-19. We used an international database «Surveillance Epidemiology of Coronavirus Under Research Exclusion for Inflammatory Bowel Disease» (SECURE-IBD) to create a local database [27]. At the time of writing this article,

the international database includes data from more than 7,000 patients with IBD from more than 70 countries. QCovid® risk calculator was used to calculate the risk of death and hospitalization [5].

Statistical Methods. The median and interquartile range were used to describe quantitative data (age), and absolute frequencies and percentages were used for qualitative data. For intergroup comparison of quantitative data (age), the Mann-Whitney U-test was used, for the remaining indicators, the likelihood ratio test (Likelihood ratio test), and in the case of 2X2 tables, Fisher's exact test. The value $p < 0.05$ was chosen as a statistically significant level.

Ethical approval. The ethical approval of the Central Commission for Bioethics was received on June 23, 2021 (Protocol No. 9).

Results.

In total, 158 patients with IBD who underwent COVID-19 were included in the observation, 54 patients were from Almaty, Kazakhstan and 104 patients were from Saint Petersburg, Russia; Figure 1 shows the severity distribution of COVID-19 by nationality. The mean age was 35 years ($p = 0.025$).

Mild course was more often observed in men - 65.6% (n=86), while moderate and severe occurred with approximately the same frequency: 53.8% (n = 14), men and 46.2% (n=12), women. The majority of patients with IBD experienced mild COVID-19: 73 patients with UC and 57 patients with CD.

Impact of COVID-19 on the course of IBD. Analysis of the results of the influence of infection on the course of IBD showed that after suffering a severe pathology due to

COVID-19, there was a decrease in cases of minimal activity and an increase in the frequency of high activity of IBD ($p = 0.001$) in comparison with the activity of intestinal pathology at the time of infection ($p = 0.064$) (Likelihood ratio).

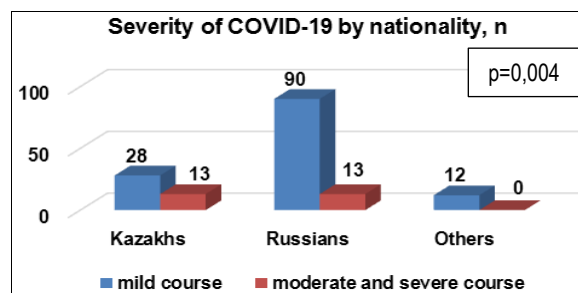


Figure 1. COVID-19 severity by nationality.

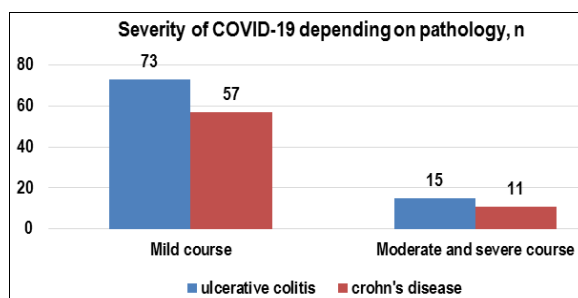


Figure 2. Distribution by severity of COVID-19 depending on the pathology.

Table 1. IBD activity before and after SARS-Cov-2 or COVID-19 infection.

IBD activity	Severity of Covid				p	
		Mild course	Moderate and severe course			
At the time of Covid 19	Remission	62	47,3%	5	19,2%	0,064
	Mild	30	22,9%	8	30,8%	
	Moderate	30	22,9%	10	38,5%	
	Severe	9	6,9%	3	11,5%	
After Covid- 19 infection	Remission	69	52,7%	5	19,2%	0,001
	Mild	29	22,1%	6	23,1%	
	Moderate	24	18,3%	6	23,1%	
	Severe	9	6,9%	9	34,6%	

The vast majority of patients were on 5-aminosalicylate therapy (56.2% in mild coronavirus infection (CVI) and 80.8% in severe), steroid therapy was received by 16.5% of IBD patients with mild CVI and a third of patients with severe CVI. A total of 37 people were on biological therapy, of which 22 received anti-TNF agents against the background of a mild course of COVID-19 and 4 against the background of a moderate and severe course of infection. 7 mild and 3 moderate to severe patients were on anti-integrin therapy, 1 patient was on ustekinumab, and 2 patients were not on any IBD therapy.

Among the comorbidities, the most significant association for the more severe course of COVID-19 was with cardiovascular pathologies ($p = 0.028$), arterial hypertension ($p = 0.006$) and chronic liver pathology (primary sclerosing cholangitis, non-alcoholic fatty liver disease, liver cirrhosis, $p = 0.020$) (Figure 3). Further, analyzing the complications of COVID-19, it should be noted that, in general, complications are typical for a more serious course ($p = 0.008$), while the

most significant in moderate and severe cases were acute respiratory distress syndrome ($p = 0.015$), pneumonia ($p = 0.026$) or other serious complications ($p = 0.004$).

Antibacterial therapy was prescribed for mild COVID-19 in 13% and 46.2% ($p < 0.001$). 4.6% of patients with mild and 8.0% of patients with severe disease were vaccinated at the time of infection with COVID-19.

We calculated the risk of death and hospitalization according to the QCovid® risk calculator [5] (Table 2). QCovid was developed as a model to estimate a person's risk of being hospitalized or dying due to catching coronavirus. Indicators such as the presence of vaccination against COVID-19, age, gender, ethnicity, the presence of comorbidities such as diabetes mellitus, chronic kidney disease, sickle cell anemia, severe combined immunodeficiency syndrome, neurological problems, pathology of the pulmonary and cardiovascular systems, as well as the presence of autoimmune diseases and cancer treatments and immunosuppressants were used to calculate the risks of death and hospitalization during CVI.

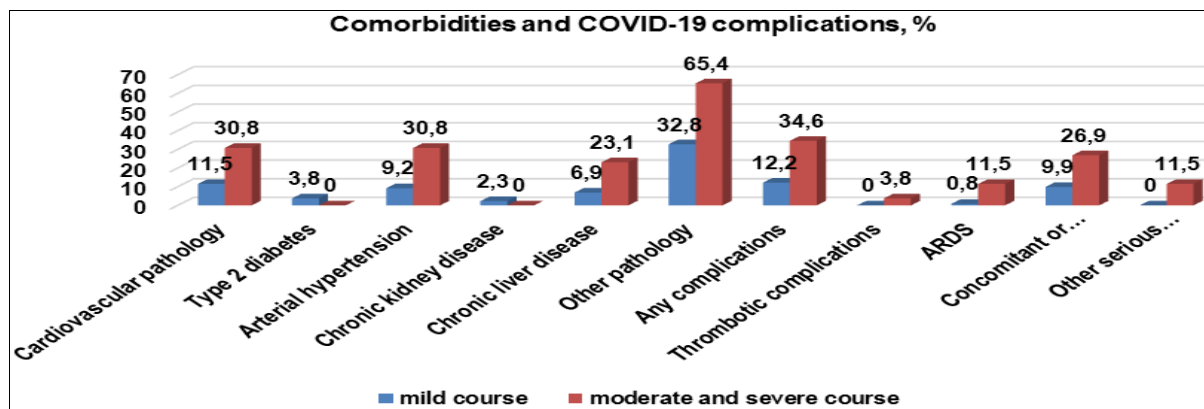


Figure 3. IBD comorbidities and complications of COVID-19.

Table 2. COVID-19 associated risks.

Index	Mild course		Moderate and severe course		p
	Me	IQR	Me	IQR	
Relative risk of death	1,3	1,0	2,1	1,5	0,002
Hospitalization risk	1,3	0,6	2,5	2,0	0,000
Absolute risk of death	28,0	34,0	45,5	35,3	0,009

Discussion.

A longitudinal descriptive study included 158 patients with IBD who applied on an outpatient basis (including via remote consultation) or inpatient with SARS-Cov2 or COVID-19 infection in the academic centers of Almaty (Kazakhstan), n=54 and St. Petersburg (Russia), n=104.

The outcome of hospitalization or mortality after COVID-19 in patients with IBD is similar to patients without IBD. A mild course of the disease was more often observed in men - 65.6% (n=86), while moderate and severe cases occurred with approximately the same frequency: 53.8% (n = 14), men and 46.2% (n = 12), women. The nosological unit of IBD did not affect the severity of COVID-19: 73 patients with UC and 57 patients with CD. At the same time, the activity of IBD was not affected by infection with the SARS-Cov-2 virus or the severity of the course of COVID-19,

Risk factors (comorbidities) for the development of a more severe course of COVID-19 were the following: cardiovascular pathology (p=0.028), arterial hypertension (p=0.006) and chronic liver pathology (primary sclerosing cholangitis, non-alcoholic fatty liver disease, liver cirrhosis, p=0.020). In addition, negative outcomes were associated with older age and male gender, similar risk factors in the general population, while IBD patients with COVID-19 receiving long-term biologics or non-steroidal immunomodulatory therapy were not at higher risk of adverse COVID-19 outcomes [18,21], which is consistent with the world literature data [4,17]. It was also quite natural to develop complications in severe cases (p=0.008), the most significant in moderate and severe cases were ARDS (p=0.015), pneumonia (p=0.026) or other serious complications (p=0.004).

According to the QCovid® risk calculator, the risk of death and hospitalization was 1,66 and 1,58 respectively., Cases of IBD de novo were noted in 11% (n=18) of patients and only in 3 (16%) patients out of 18 IBD activity became higher after CVI.

Overall, the results of our study shows that commonly used drugs for the treatment of IBD, including biologics and 5-aminosalicylates, are not associated with severe COVID-

19 outcomes, and some drugs may even have a protective effect, which correlates with international data [26].

However, on the other hand, when analyzing the results of the influence of infection on the course of IBD, we found a change in the nature of the course of autoimmune pathology after suffering COVID-19. Thus, there was a decrease in the minimum activity and an increase in the frequency of high activity of IBD (p = 0.001) in comparison with the activity of the inflammatory process at the time of infection (p = 0.064), see Table 1. Undoubtedly, it is necessary to take into account the differences in the Russian cohort (observation of employees with IBD in Military Medical Academy) and persons with IBD who were under observation in the tertiary centers of Kazakhstan. One of the important reasons for the activation of autoimmune pathology can be called interruptions in therapy (immunosuppressive and / or biological), which was associated with impaired access to medical centers and adequate medical care during the lockdown. Also, the cause of IBD pathomorphism can undoubtedly be considered the influence of antibacterial therapy, which was used everywhere in almost all cases of SARS-Cov-2 infection, especially in the period 2020-2021, which could lead to a violation of the intestinal microbiota, as well as a subsequent increase in IBD activity.

Conclusion. Thus, inflammatory bowel disease and current therapy do not affect the risk of SARS-Cov-2 infection and/or the severity of COVID-19, just as infection also does not affect IBD activity or outcomes. At the same time, we have identified risk factors for the development of infection and complications characteristic of a severe course according to the world literature.

Sample. The heterogeneity of the sample was due to the contingent of patients observed in academic centers; in St. Petersburg, the majority of patients were male.

Conflict of interests. No conflict of interest
 Gratitude to Acting Head of the Department of Therapy 1 of the Research Institute of Cardiology and Internal Diseases (Almaty, Kazakhstan) Khan O.R.

References:

1. Ananthakrishnan A.N., McGinley E.L. Infection-related hospitalizations are associated with increased mortality in patients with inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis* 2013;7:107–112.
2. Brenner E.J., Ungaro R.C., et al. Corticosteroids, But Not TNF Antagonists, Are Associated With Adverse COVID-19 Outcomes in Patients With Inflammatory Bowel Diseases: Results From an International Registry. *Gastroenterology* 2020; 159:481–491.
3. Cai Z., Wang S., Li J. Treatment of Inflammatory Bowel Disease: A Comprehensive Review. *Front. Med.* 2021, 8:765474. doi: 10.3389/fmed.2021.765474
4. Chena F., Chenb W., Chen J. et al. Clinical features and risk factors of COVID-19-associated liver injury and function: A retrospective analysis of 830 cases. *Annals of hepatology*, 21 (2021) 100267.
5. Cliff A.K., Coupland C.A.C., Keogh R.H. et al. Living risk prediction algorithm (QCOVID) for risk of hospital admission and mortality from coronavirus 19 in adults: national derivation and validation cohort study // *BMJ*. 2020; 371:m3731 doi:10.1136/bmj.m3731
6. Coronavirus infection COVID-19 in adults (6th edition), Clinical protocol 166, July 25, 2022, Republic of Kazakhstan.
7. COVID-19 Map. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. Accessed December 17, 2020.
8. Donoghue M., Hsieh F., Baronas E., et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9 // *Circ Res*. 2000 Sep 1;87(5):E1-9. doi: 10.1161/01.res.87.5.e1.
9. Garg M., Burrell L.M. et al. Upregulation of circulating components of the alternative renin-angiotensin system in inflammatory bowel disease: a pilot study // *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2015;16:559–69.
10. Garg M., Royce S.G., Tikellis C., et al. Imbalance of the renin-angiotensin system may contribute to inflammation and fibrosis in IBD: a novel therapeutic target? // *Gut* 2020;69:841–51.
11. Hashimoto T., Perlot T., Rehman A., et al. ACE2 links amino acid malnutrition to microbial ecology and intestinal inflammation // *Nature* 2012;487:477–81.
12. Keidar S., Kaplan M., Gamliel-Lazarovich A. ACE2 of the heart: From angiotensin I to angiotensin (1-7) // *Cardiovasc Res*. 2007 Feb 1;73(3):463-9. Epub 2006 Sep 19. PMID: 17049503.
13. Kirchgesner J., Lemaitre M., Carrat F., et al. Risk of serious and opportunistic infections associated with treatment of inflammatory bowel diseases // *Gastroenterology* 2018; 155:337–346.e10.
14. Lin Simeng, Lau Louis H.S., Chanchlani Neil et al. Recent advances in clinical practice: management of inflammatory bowel disease during the COVID-19 pandemic // *Gut* 2022; 71:1426–1439. doi:10.1136/gutjnl-2021-326784
15. Long M.D., Martin C., Sandler R.S., et al. Increased risk of pneumonia among patients with inflammatory bowel disease // *Am J Gastroenterol* 2013;108:240–248.
16. Ma C., Lee J.K., Mitra A.R., et al. Systematic review with meta-analysis: efficacy and safety of oral Janus kinase inhibitors for inflammatory bowel disease // *Aliment Pharmacol Ther* 2019;50:5–23.
17. Macaluso F.S., Orlando A. COVID-19 in patients with inflammatory bowel disease: A systematic review of clinical data // *Dig Liver Dis*. 2020 Nov;52(11):1222-1227. doi: 10.1016/j.dld.2020.09.002. Epub 2020 Sep 6. PMID: 32928672; PMCID: PMC7474894.
18. Onder G., Rezza G., Brusaferro S.. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy // *JAMA*. 2020 May 12;323(18):1775-1776. doi: 10.1001/jama.2020.4683. Erratum in: *JAMA*. 2020 Apr 28;323(16):1619. PMID: 32203977.
19. Rahman A., Sathi N.J. Risk factors of the severity of COVID-19: A meta-analysis // *Int J Clin Pract*. 2021 Jul;75(7):e13916
20. Ramos G.P., Papadakis K.A. Mechanisms of Disease: Inflammatory Bowel Diseases // *Mayo Clin Proc*. 2019 Jan;94(1):155-165. doi: 10.1016/j.mayocp.2018.09.013. PMID: 30611442; PMCID: PMC6386158.
21. Singh S., Khan A., et al. Risk of Severe Coronavirus Disease 2019 in Patients With Inflammatory Bowel Disease in the United States: A Multicenter Research Network Study // *Gastroenterology*. 2020 Oct;159(4):1575-1578.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2020.06.003. Epub 2020 Jun 6. PMID: 32522507; PMCID: PMC7702184.
22. Tanabayeva A.S. et al. Clinical and epidemiological features of COVID-19 in inflammatory bowel diseases in the Republic of Kazakhstan, poster within the framework of the Central Asian Gastroweek, <http://kasl.kz/event/poster?id=17688&article=33977>
23. Tinsley A., Williams E., Liu G., et al. The incidence of influenza and influenza-related complications in inflammatory bowel disease patients across the United States: 1833 // *Am J Gastroenterol* 2013:108.
24. Tripathi Kartikeya, Brewer Gala Godoy, Nguyen Minh Thu et al. COVID-19 and Outcomes in Patients With Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review and Meta-Analysis // *Inflamm Bowel Dis*. 2021 Oct 27 : izab236.
25. Tursi A., Lopetuso L.R., Vetrone L.M. et al. SARS-CoV-2 infection as a potential trigger factor for de novo occurrence of inflammatory bowel disease // *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2022 Aug; 34(8): 883–884.
26. Ualiyeva A., Oshibayeva A., Kaibullayeva J. Determination of environmental factors associated with inflammatory bowel disease in Kazakhstan: a case-control study // *Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]*. 2020, (Vol.22) 4, pp. 97-104. doi 10.34689/SH.2020.22.4.010
27. Ungaro R.C., Brenner E.J., et al. Surveillance Epidemiology of Coronavirus Under Research Exclusion for Inflammatory Bowel Disease (SECURE-IBD) Research Group. Impact of Medications on COVID-19 Outcomes in Inflammatory Bowel Disease: Analysis of Over 6,000 Patients from an International Registry // *Gastroenterology* 2022; 162:316–319

Contact Information

Ainash Serikovna Tanabayeva - assistant of gastroenterology department, S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan.

Address: 93, Satpayev street, Almaty, Kazakhstan, 050046

E-mail: tanabayeva.a@kaznmu.kz

Tel: +77016007675

Received: 13 May 2022 / Accepted: 16 August 2022 / Published online: 31 August 2022

DOI 10.34689/SH.2022.24.4.003

УДК 616-079.1-24-002:578.834.1

ТЕЛЕМЕДИЦИНА В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ COVID-19

Гульшара Е. Аимбетова¹, <https://orcid.org/0000-0002-9466-6297>

Венера Ю. Байсугурова¹, <https://orcid.org/0000-0003-0182-7598>

Марина А. Канушина², <https://orcid.org/0000-0001-5154-7506>

Гульжахан Т. Кашафутдинова¹,

Айзат Ш. Аймаханова¹,

Динара Т. Шаки¹, <https://orcid.org/0000-0002-7271-6564>

¹ НАО «Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д.Асфендиярова», г. Алматы, Республика Казахстан;

² «AC institute of international education» s.r.o., г. Прага, Чешская Республика.

Резюме

Актуальность. В последние десятилетия различные технологии телемедицины используются в оказании медико-социальной помощи. Однако пандемия COVID-19 усилила развитие IT технологий и сделала телемедицину необходимостью. В настоящее время назрела потребность в оценке эффективности и результативности дистанционного лечения. В статье представлен обзор литературы о роли телемедицины в первичной медико-санитарной системе в период пандемии COVID-19.

Цель. Оценить роль телемедицины в период пандемии COVID-19.

Метод исследования. Анализ и оценка зарубежного опыта использования телемедицины в период пандемии COVID-19. Были использованы базы данных Medline за период с 2010 по 2022гг.

Выводы. Была определена роль телемедицины в контексте пандемии и был изучен практический вариант ведения виртуальной помощи зарубежных стран. Внедрение дистанционных технологий оказания медицинской помощи требует соответствующего технического оборудования, подготовку и обучение персонала и пациентов, а также решения определенных юридических и этических вопросов. Несмотря на имеющиеся доказательства эффективности дистанционные технологии не могут заменить традиционного подхода к лечению, контакта врача и пациента.

Ключевые слова: телемедицина, пандемия, COVID-19, первичная медико-санитарная помощь.

Abstract

TELEMEDICINE DURING THE COVID-19 PANDEMIC

Gulshara E. Aimbetova¹, <https://orcid.org/0000-0002-9466-6297>

Venera Yu. Baysugurova¹, <https://orcid.org/0000-0003-0182-7598>

Marina A. Kanushina², <https://orcid.org/0000-0001-5154-7506>

Gulzhakhan T. Kashafutdinova¹,

Aizat Sh. Aimakhanova¹,

Dinara T. Shaki¹, <https://orcid.org/0000-0002-7271-6564>

¹ NCJSC «S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University», Almaty c., Republic of Kazakhstan;

² "AC institute of international education" s.r.o., Prague c, Czech Republic.

Background. In recent decades, various telemedicine technologies have been used in providing medical and social care. However, the COVID-19 pandemic has intensified the development of IT technologies and made telemedicine a necessity. Currently, there is a need to assess the effectiveness and effectiveness of remote treatment. The article provides an overview of the literature on the role of telemedicine in the primary health care system during the COVID-19 pandemic.

Aim. To assess the role of telemedicine during the COVID-19 pandemic.

The research method. Analysis and evaluation of foreign experience in the use of telemedicine during the COVID-19 pandemic. Medline databases were used for the period from 2010 to 2022.

Conclusions. The role of telemedicine in the context of the pandemic was determined and the practical option of conducting virtual assistance from foreign countries was studied. The introduction of remote technologies for medical care requires appropriate technical equipment, training and education of staff and patients, as well as the solution of certain legal and ethical issues. Despite the available evidence of effectiveness, remote technologies cannot replace the traditional approach to treatment, doctor-patient contact.

Keywords: telemedicine, pandemic, COVID-19, primary health care.

Түйіндеме

ТЕЛЕМЕДИЦИНА COVID-19 ПАНДЕМИЯСЫ КЕЗЕҢІНДЕ:**Гульшара Е. Аимбетова**¹, <https://orcid.org/0000-0002-9466-6297>**Венера Ю. Байсугурова**¹, <https://orcid.org/0000-0003-0182-7598>**Марина А. Канушина**², <https://orcid.org/0000-0001-5154-7506>**Гульжахан Т. Кашафутдинова**¹, **Айзат Ш. Аймаханова**¹,**Динара Т. Шаки**¹, <https://orcid.org/0000-0002-7271-6564>¹ «С.Ж. Асфендиярова атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті», Алматы қ., Қазақстан Республикасы² «AC institute of international education" s.r.o, Прага қ., Чехия Республикасы.

Өзектілігі. Соңғы онжылдықтарда медициналық-әлеуметтік көмек көрсетуде әртүрлі телемедициналық технологиялар қолданылады. Алайда, COVID-19 пандемиясы IT технологиялардың дамуын күшейтіп, телемедицинаны қажеттілікке айналдырды. Қазіргі уақытта қашықтықтан емдеудің тиімділігі мен нәтижелілігін бағалау қажеттілігі пісіп-жетілді. Мақалада COVID-19 пандемиясы кезеңінде телемедицинаның біріншілік медико-санитарлық жүйедегі атқарған рөлі бойынша әдеби шолу берілген.

Мақсаты. COVID-19 пандемиясы кезіндегі телемедицинаның рөлін бағалау.

Зерттеу әдісі. COVID-19 пандемиясы кезеңінде телемедицинаны пайдаланудың шетелдік тәжірибесін талдау және бағалау. Medline деректер базасы 2010 жылдан 2022 жылға дейінгі кезең үшін пайдаланылды.

Қорытынды. Пандемия жағдайында телемедицинаның рөлі анықталды және шет елдерге виртуалды көмек көрсетудің практикалық нұсқасы зерттелді. Медициналық көмек көрсетудің қашықтықтан технологияларын енгізу тиісті техникалық жабдықты, персонал мен пациенттерді дайындауды және оқытуды, сондай-ақ белгілі бір заңды және этикалық мәселелерді шешуді талап етеді. Тиімділіктің қолда бар дәлелдемелеріне қарамастан, қашықтықтан оқыту технологиялары емдеудің дәстүрлі тәсілін, дәрігер мен пациенттің байланысын алмастыра алмайды.

Түйінді сөздер: телемедицина, пандемия, COVID-19, алғашқы медициналық-санитарлық көмек.

Библиографическая ссылка:

Аимбетова Г.Е., Байсугурова В.Ю., Канушина М.А., Кашафутдинова Г.Т., Аймаханова А.Ш., Шаки Д.Т. Телемедицина в период пандемии COVID-19 // Наука и Здравоохранение. 2022. 4(Т.24). С. 19-26. doi 10.34689/SH.2022.24.4.003

Aimbetova G.E., Baysugurova V.Yu., Kanushina M.A., Kashafutdinova G.T., Aimakhanova A.Sh., Shaki D.T. Telemedicine during the COVID-19 pandemic // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2022, (Vol.24) 4, pp. 19-26. doi 10.34689/SH.2022.24.4.003

Аимбетова Г.Е., Байсугурова В.Ю., Канушина М.А., Кашафутдинова Г.Т., Аймаханова А.Ш., Шаки Д.Т. Телемедицина COVID-19 пандемиясы кезеңінде // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2022. 4 (Т.24). Б. 19-26. doi 10.34689/SH.2022.24.4.003

Актуальность

В последние десятилетия телемедицина стала перспективным вариантом поддержки оказания первичной медицинской помощи. Однако, несмотря на потенциал, уровень внедрения цифровизации оставался низким. Со вспышкой COVID-19 она внезапно вышла на первый план. По мере того, как мы приближаемся к концу пандемии COVID-19, возникает необходимость и возможность пересмотреть влияние дистанционного ухода на первичную медико-санитарную помощь и переоценить его потенциальную будущую роль [1].

Целью работы явилось определение роли телемедицины в системе первичной медико-санитарной помощи в период пандемии COVID-19.

Стратегия поиска. Был проведен поиск статей в PubMed и Scopus с использованием комбинаций медицинских тематических заголовков и ключевых слов. После извлечения данных более 185 статей были проанализированы и отобраны 55 статей в соответствии с критериями включения. *Критериями*

включения: явились ключевые слова, срок издания 2019- 2022 годы, первичная медико-санитарная помощь в период COVID-19, телемедицина в период COVID-19. *Критерием исключения* явились публикации, которые не соответствовали ключевым словам, литература до 2019 года. Статьи отбирали, по ключевым словам, согласно следующему алгоритму: COVID-19 + первичная медико-санитарная помощь; COVID-19 + телемедицина; COVID-19+опыт зарубежных стран.

Результаты поиска.

Была определена роль телемедицины в контексте пандемии и был изучен практический опыт ведения телемедицины в зарубежных странах. Внедрение дистанционных технологий оказания медицинской помощи требует соответствующего технического оборудования, подготовку и обучение персонала и пациентов, а также решения определенных юридических и этических вопросов. Несмотря на имеющиеся доказательства эффективности, дистанционные технологии не могут заменить традиционного подхода к лечению, контакта врача и пациента.

В то время как кризис, связанный с коронавирусной инфекцией подверг проверке надежность цифровых систем, используемых в настоящее время, дистанционный уход в целом, вероятно, останется все более распространенным методом консультаций в ближайшие годы. Поэтому крайне важно обдумать основные уроки, которые можно извлечь из этого глобального эксперимента в реальной жизни, чтобы улучшить первичную медико-санитарную помощь [2]. А именно: поддерживать осведомленность населения об объявлениях связанных с чрезвычайным положением; обучать поставщиков медицинских услуг политике, практике и протоколам использования телемедицины, включая планирование приема, документирование и выставление счетов, процедуры направления на специализированную помощь, неотложную помощь, лабораторные услуги и последующие визиты; изучить возможность использования услуг телемедицины во всех звеньях системы оказания медицинской помощи, включая медицинские центры, общественные клиники, аптеки и школьные медицинские центры [3].

Результаты поиска и их обсуждение.

Еще до пандемии COVID-19 виртуальная медицинская помощь (широкий термин, охватывающий все способы удаленного взаимодействия медицинских работников со своими пациентами) была на подъеме, и многие системы здравоохранения разрабатывали стратегии, способствующие внедрению этого подхода. Тем не менее, несмотря на то, что уже давно ожидалось, что цифровая дистанционная помощь будет играть все более важную роль в поддержке первичной медико-санитарной помощи, ее массовое использование во многих странах остается неоптимальным, фрагментарным и ограниченным разными аспектами [4]. В связи с COVID-19, в течение нескольких коротких недель первичная медицинская помощь во всем мире быстро перешла от очных консультаций к виртуальным [5,6]. Менее чем за 1 год подходы к виртуальному уходу заняли центральное место, обеспечивая обмен и мониторинг пациентов с COVID-19 и другими острыми состояниями в первичной медико-санитарной помощи, а также обеспечивая доступ и непрерывность ухода за пациентами с хроническими заболеваниями (сахарный диабет, артериальная гипертензия, бронхиальная астма и т.д.) [7-9].

Следовательно, существующие цифровые технологии и системы, поддерживающие виртуальную помощь, внезапно столкнулись с огромной проблемой: как с резким ростом использования телеконсультаций, так и с появлением множество новых клинических задач. Однако, COVID-19 также предоставил уникальную возможность для дальнейшей более глубокой интеграции виртуальной медицинской помощи в современный ландшафт первичной медико-санитарной помощи [10,11].

Спустя год после первоначального массового перехода к виртуальной помощи появилась необходимость в пересмотре воздействия широкого использования цифровой модели на пациентов; на медицинских работников и на систему здравоохранения во всем мире. Сохраняется большая неопределенность в отношении того, адекватно ли существующие в

настоящее время системы первичной медико-санитарной помощи удовлетворяют широкий спектр потребностей пациентов, а также их влияние на качество и безопасность оказания медицинской помощи. Некоторые усилия по продвижению дистанционного ухода были основаны на предположении, что значительная часть посещений может управляться удаленно без ущерба безопасности или качества медицинской помощи [12]. Однако, это еще предстоит четко продемонстрировать [13,14], так как существуют опасения по поводу объективности дистанционной оценки состояния здоровья [15]. Также неясно, сохранится ли использование цифровой дистанционной медицинской помощи после того, как пандемия будет разрешена [16], и будут ли врачи общей практики (GPs) и семейные врачи иметь необходимую подготовку и поддержку для удобства оказания дистанционной медицинской помощи пациентам [17,18]. Прошлые исследования, посвященные этой теме, в значительной степени строились на теоретических моделях, таких как модель принятия технологии, модель для оценки принятия пользователями или желания продолжать использовать новые информационные технологии в зависимости от их удобства и полезности [19,20]. COVID-19 предоставил подходящий момент для применения этих концептуальных конструкций и оценки того, продолжают ли они оставаться верными в реальных обстоятельствах и в различных контекстах первичной медико-санитарной помощи по всему миру [21].

Роль телемедицины в период COVID-19.

Телемедицина - очень обширный термин, открытый для различных толкований. Если начинать с его определения, то более ста из них уже были подсчитаны в 2007 году [22]. В целом, телемедицина может включать хранение, извлечение и передачу (по различным каналам связи) персональных данных и информации о здоровье пациентов (например, цифровых изображений и клинических параметров) для поддержки клинических решений медицинскими работниками и между ними [23-25]. Тем не менее, мы по-прежнему считаем полезным вернуться к самым первым определениям телемедицины, которые были ориентированы на пациента [26]. Эти определения описывают телемедицину как виртуальный интерактивный инструмент коммуникации между врачами и пациентами, находящимися удаленно друг от друга. Таким образом, телемедицина предполагается в качестве альтернативы традиционной очной консультации [27].

С появлением смарт телефонов синхронная передача данных теперь может осуществляться с помощью современных и высокотехнологичных аудио-видео устройств (например, смартфонов, планшетов и ноутбуков).

В настоящее время потенциальный интерес к телемедицине в развитых странах выходит далеко за рамки первоначальной возможности: периодически консультироваться с пациентами, живущими в сельской местности или на островах [28], и может быть распространена, по крайней мере, на пациентов, которые не могут путешествовать из-за проблем с инвалидностью, финансовых ограничений или обязательств по работе [29]. На самом деле,

технические барьеры, которые потенциально ограничивали широкое использование виртуальной помощи в прошлом, были постепенно преодолены [30], а также благодаря резкому снижению стоимости использования аудио-видео устройств [31] — в 2016 году более 80% граждан Европы в возрасте от 16 до 74 лет имели доступ к сети интернет через несколько устройств [32].

Телемедицина в Израиле в период COVID-19.

Исследование проводившееся в Израиле оценивало отношение населения к телемедицине во время COVID-19, также готовность пользоваться такими услугами в будущем, и изучило мнения населения насчет телемедицины. Исследование было проведено среди взрослого населения (в возрасте 20–90 лет), использующих социальные сети (N = 693). Данные были собраны с помощью онлайн-опросника, специально разработанной для изучения отношения населения к телемедицине. По результатам исследования 64% участников согласились с тем, что им приходилось использовать телемедицину во время карантина COVID-19. Такая же доля участников была удовлетворена услугами телемедицины во время COVID-19 пандемии. Большинство участников (~77%) согласились/твердо согласились с тем, что они будут продолжать использовать телемедицину в будущем. Мы обнаружили, что необходимость использования телемедицины во время карантина COVID-19 положительно коррелировала как с желанием использовать телемедицину в будущем, так и с изменением мнения населения в отношении телемедицины в лучшую сторону. То есть участники, которые более решительно согласились с тем, что им приходилось пользоваться или получать услуги телемедицины во время пандемии COVID-19, были более расположены к использованию этими видами услуг в будущем. Предпочтение обращения в клинику во время пандемии отрицательно коррелировало с готовностью использовать телемедицину в будущем. То есть участники, которые предпочли обратиться в клинику во время COVID-19, с меньшей вероятностью заявляли, что они согласятся продолжать использовать телемедицину в будущем. Более того, была обнаружена положительная корреляция между удовлетворенностью участников услугами телемедицины и их готовностью продолжать пользоваться этими услугами. Участники, сообщившие о более высоком уровне удовлетворенности услугами телемедицины, как правило, заявляли, что они согласились бы пользоваться услугами виртуальной помощи в будущем.

В целом, структура результатов, полученная в результате корреляционного анализа, указывает только на одно — необходимость использования телемедицины в будущем. Однако необходимость использования телемедицины, предпочтение обращения в клинику и удовлетворенность услугами телемедицины коррелировали с готовностью использовать телемедицину в будущем. Наконец, структура результатов была аналогичной при анализе субпопуляций, в котором возрастной диапазон ограничился лицами в возрасте 60 лет и старше (N= 527) или только пациентами с хроническими заболеваниями (N = 454). В частности, около 82% мужчин и 73% женщин согласились с тем, что они будут продолжать использовать телемедицину в будущем.

То есть, корреляция между различными элементами стабильны в различных возрастных категориях [33, 34].

Предыдущие исследования, проведенные в Израиле, показали, что пациенты и врачи готовы использовать цифровые технологии вместо личных встреч, когда учитываются их предпочтения [35]. Другое исследование показало, что широкое использование мобильных медицинских приложений по всем социально-демографическим аспектам указывает на высокую воспринимаемую пользу телемедицины [36]. Карантин побудил многих клиницистов и пациентов впервые использовать цифровую технологию для получения медицинской помощи, когда личные встречи были исключены [37]. Телемедицина с использованием видеоконференцсвязи в режиме реального времени или простого мобильного звонка позволяет медицинским работникам задавать специальные вопросы и собирать необходимую информацию, сортировать пациентов и предоставлять консультации, если человек может самостоятельно контролировать симптомы в домашних условиях во время болезни или выздоровления. Он также может быть использован для регулярных оценок жизненно важных функций организма человека, таких как респираторные заболевания, кровеносное давление, уровень кислорода и т.д. [38].

Телемедицина в Иране в период COVID-19.

В дополнение к традиционным методам, используемым для диагностики COVID-19, в Иране работал новый метод скрининга и сортировки пациентов во время пандемии: радиологи организовали для пациентов закрытую группу в социальных сетях в целях конфиденциальности, где интерпретировались результаты снимков КТ; дополнительная клиническая информация включала возраст пациента, основные жалобы, жизненно важные показатели, физикальное обследование, результаты лабораторных исследований и курс лечения. Услуги по телерадиологии и телеконсультации для сортировки случаев заражения COVID-19 с помощью социальных сетей, предоставленного иранским сообществом радиологов (ISR) в ответ на нехватку врачей-рентгенологов на медицинских организациях во время пандемии COVID-19 [39]. В дополнение к принятию мер по защите здоровья и безопасности пациентов, персонал также должен использовать мобильные медицинские технологии для разработки кадровых планов и выставления счетов за медицинские услуги [40].

Наши результаты демонстрируют, что для управления COVID-19 существует множество простых возможностей видеоконсультации в режиме реального времени. Видеоконференцсвязь в режиме реального времени может привести к избеганию прямого физического контакта, тем самым уменьшая риск воздействия респираторных инфекций и предотвращая передачу инфекции врачам и другим медицинским работникам [41]. Кроме того, видео в реальном времени может быть очень полезно для пациентов, обращающихся за консультацией по поводу covid-19, для людей с повышенной тревожностью и вместо личных визитов в случаях обследования хронических заболеваний (таких как диабет и рак), проверки некоторых лекарств [42].

Телемедицина в Италии в период COVID-19.

В Италии было проведено интересное наблюдение с помощью телемедицины. С 10 марта по 27 апреля 2020г. проводились телефонные переговоры с 150 пациентами из одной амбулатории с разными хроническими расстройствами. Ни в одном телефонном звонке не было отказано, и все пациенты пожелали телемедицинскую консультацию/контакт, а не личной консультации, чтобы избежать контакта с потенциально инфицированными лицами. В общей сложности было сделано 165 телефонных звонков, так как некоторым пациентам приходилось звонить два (11 пациентов) или три раза (2 пациента). Средний возраст пациентов составил 74 года (диапазон: 45-96); 70 из них были женщинами, 80 из них были мужчинами. У большинства пациентов (115) был диагностирован идиопатический болезнь паркинсона, 18 пациентов страдали эссенциальным тремором и другими видами тремора, у 14 пациентов был синдром беспокойных ног, в то время как остальные 3 пациента страдали редкими двигательными расстройствами (2 пациента с болезнью Хантингтона, 1 пациент с синдромом скованного лица).

Почти у двух третей пациентов клинико-терапевтические проблемы могли быть решены во время телефонного разговора, и поэтому следующий амбулаторный визит можно было запланировать на осень. У 58 пациентов телефонный звонок не был окончательным, и поэтому личный визит был необходим как можно скорее. Средний возраст этих пациентов составил 72 года, и большинство из них, а именно 52 пациента, страдали паркинсонизмом, 34 из которых более 5 лет. У 24 пациентов из этой группы текущая терапия была изменена во время телефонного разговора; 35 пациентов были на приеме дважды или более в целях приобретения препаратов против Паркинсона [43].

Таким образом, эти аспекты (тяжелое заболевание с двигательными расстройствами, полимедикация, пожилой возраст) связаны с другими сопутствующими заболеваниями (например, артериальной гипертензией или сахарным диабетом) и требуют необходимости личной встречи.

Несмотря на то, что одна треть из 150 обратившихся пациентов амбулатории с двигательными расстройствами нуждалась в личном визите, для большинства телефонные звонки были успешными и могли заменить запланированные встречи. Конечно, телефонный разговор - это не то же самое, что личная встреча, и не может заменить амбулаторную клинику, однако многие из наших пациентов казались вполне удовлетворены контактом по телефону. Конечно, существует необходимость совершенствования технологии телемедицины в ближайшем будущем, используя видеоконференции вместо "простых" телефонных звонков в соответствии с практическим руководством, предложенным Международным обществом Паркинсона и двигательных расстройств [44] и рекомендованным другими специалистами по двигательным расстройствам [45], поскольку видеоконсультации дали бы нам также возможность увидеть пациента и оценить клинические особенности. Однако из-за COVID-19 пандемии не было времени для принятия решений для проведения конференций, в основном из-за технических проблем, таких как установка специального программного

обеспечения для видеосвязи или веб-камер на наших компьютерах и компьютерах пациентов. К сожалению, также не было готовности к видеоконсультациям, поскольку Италия не включает телемедицину в основные уровни медицинской помощи, предоставляемой всем гражданам в рамках Национальной службы здравоохранения [46].

Телемедицина в Китае в период COVID-19.

Во время пандемии COVID-19 в Китае проводился онлайн-опрос населения о психическом здоровье, с использованием коммуникационных приложений, таких как Weibo и WeChat, что позволило специалистам в области психического здоровья и органам здравоохранения оказывать безопасные медицинские услуги во время пандемии COVID-19 [47]. Китайские правительственные органы запустили сеть дистанционного консультирования, с помощью которой можно проводить консультации через интернет или по телефону в безопасной обстановке, чтобы обеспечить непрерывное предоставление услуг в области психического здоровья и сократить опасность передачи перекрестных инфекций [48]. Кроме того, Национальная Комиссия здравоохранения Китая опубликовала несколько онлайн-руководств и бесплатных электронных книг о COVID-19 с целью содействия прогрессу знания экстренных вмешательств, безопасности, повышению качества и эффективности самопомощи среди населения [49]. Кроме того, телемедицина может предоставлять онлайн-услуги по охране психического здоровья в условиях изоляции пациентов, снижая нагрузку на психическое здоровье, вызванную COVID-19, и обмениваясь информацией о симптомах эмоционального выгорания, депрессии и тревоги [50].

Greenhawt и др. предположили, что телемедицина имеет ряд преимуществ в предоставлении аллергологических и иммунологических услуг, таких как ограничение контакта медицинских работников с потенциально инфицированными пациентами и доступ к быстрой оценке на предмет заражения COVID-19 [51].

Телемедицина в США в период COVID-19.

Аналогичным образом, основываясь на опросе 2700 пациентов в США, стало известно, что 4 из 10 пациентов начали использовать новое приложение или цифровую технологию, позволяющие оставаться на связи со своими ВОП/семейными врачами в период эпидемии COVID-19.

Согласно исследованию, проведенному в США, телефонные звонки и электронные медицинские карты (EHR) могут облегчить скрининг или лечение пациента без необходимости личных посещений и улучшить процесс принятия решений медицинской бригадой при амбулаторной и неотложной помощи [52]. В целом, влияние телемедицины во время пандемии COVID-19 на предотвращение заболеваемости и недопущение присутствия населения в зонах повышенного риска, таких как помещения больниц, было значительным. Кроме того, пожилые люди могут получить доступ к медицинским услугам с помощью электронных устройств [53]. В наши дни надлежащая адаптация местных систем к изменениям, касающимся оплаты и координации услуг, является основным препятствием

для широкомасштабного использования телемедицины в условиях эпидемии [54].

Телемедицина в Швейцарии в период COVID-19.

В Швейцарии была проведена работа по оценке использования виртуальной помощи в период пандемии COVID-19. Пятьдесят пять медицинских консультаций было проведено 24 пациентам. Из них: у четырех пациентов была 1 консультация, у тринадцати пациентов было 2 консультации, у четырех пациентов было 3 консультации, у двух пациентов было 4 консультации и у одного пациента было 5 консультаций. 21 (87,5%) пациент заполнил анкету на своей последней консультации, основываясь на всех полученных консультациях. Из 24 пациентов, наблюдавшихся в рамках телемедицины, 13 (54,2%) были мужчинами и 11 (45,8%) женщинами. Средний возраст пациентов составлял 67,9 лет (+/- 11,3 года). Все пациенты были первоначально госпитализированы в отделение внутренних болезней, за исключением одного пациента, который лечился амбулаторно с последующим наблюдением с помощью телемедицины, первоначально обратившегося в службу неотложной помощи. Следует отметить, что один пациент покинул больницу вопреки совету врача. Этот пациент не соответствовал критериям безопасности. Тем не менее, за ним наблюдали с помощью телемедицины, чтобы обеспечить последующее непрерывное наблюдение за состоянием здоровья и безопасность. Все пациенты отметили, что телемедицина обеспечивает хорошие человеческие взаимоотношения между врачами и пациентами. 90% респондентов упомянули, что врач оправдал их ожидания; большинство пациентов (95%) сообщили, что чувствовали себя в целом в безопасности во время консультации. Двадцать пациентов (95%) ответили, что они чувствовали себя уверенно во время лечения. 95,2% пациентов отметили, что телемедицина помогла им обрести комфорт, в то время как 90,5% пациентов согласились с тем, что телемедицина помогла им выиграть время. По сравнению с офисной консультацией, большинство пациентов оценили медицинское обслуживание как хорошее или очень хорошее (86%). Те же пропорции ответов были обнаружены относительно качества отношений с врачом. Почти все пациенты (95%) были удовлетворены помощью, оказываемой с помощью телемедицины. Около 90% пациентов ответили, что они удовлетворены лечением врача; 90% пациентов заявили, что в будущем они будут чаще пользоваться услугами телемедицины и будут рекомендовать телемедицину другим [55].

Заключение. Телемедицина предоставляет диагностическую и терапевтическую услуги с помощью информационно-коммуникационных технологий. Недавние изменения связанные с пандемией COVID-19 снизили барьеры для доступа к телемедицине и способствовали ее широкому использованию в области первичной медико-санитарной помощи [56]. Виртуальный инструмент не заменит контактную медицинскую помощь, но позволяет избежать необходимости посещения медицинских организации в период эпидемии, уменьшая распространение инфекции. Также, этот инструмент полезен при лечении хронических заболеваний. Даже

после чрезвычайной ситуации с Covid-19 телемедицина будет иметь важное значение для оптимизации работы амбулаторных организаций, помогая сэкономить расходы национальной системы здравоохранения [57].

Телемедицина может оказать ценную поддержку в деятельности врача, упорядочивая и облегчая его работу. В этом смысле пандемия Covid-19 представляет собой позитивный вклад в ускорение и совершенствование этих инструментов. Телемедицина требует времени и не происходит в одночасье. Виртуальная помощь очень сложна и полна проблем, и ее интеграция требует точных рекомендаций. Необходимо соответствующее техническое оборудование, включая современные устройства и безопасное высокоскоростное подключение к интернету, которое должно быть доступно для всех и простым в использовании даже пожилым пациентам. Другие проблемы, связанные с телемедициной, включают юридические аспекты, оплату, объективную оценку, этические соображения и обучение персонала.

COVID-19 является драматическим событием в истории человечества, но это также возможность для нас внедрить телемедицину и что-то изменить в давно устоявшихся процессах и распорядке нашей системы здравоохранения.

Работа выполнена в рамках докторской диссертации по теме «Качество и доступность первичной медико-санитарной помощи в условиях эпидемии COVID-19».

Конфликт интересов - отсутствует.

Вклад авторов: поиск материалов выполнялся всеми авторами по отдельным алгоритмам, а решение о не включении отдельных материалов принималось коллегиально. Авторы заявляют, что данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях. При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представителями.

Финансирование сторонними организациями не проводилось.

Литература:

1. Alami H., Gagnon M.P., Wootton R., Fortin, J.P., Zanaboni P.: Exploring factors associated with the uneven utilization of telemedicine in Norway: a mixed methods study // BMC Med. Inform. Decis. Mak. 17(1), 180 (2017)
2. Alexander G.C., Tajanlangit M., Heyward J., Mansour O., Qato D.M., Stafford R.S. Use and Content of Primary Care Office-Based vs Telemedicine Care Visits During the COVID-19 Pandemic in the US. JAMA Netw Open 2020 Oct 01;3(10):e2021476 [FREE Full text] [doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.21476] [Medline: 33006622]
3. Allaert F.A., Legrand L., Abdoul Carime N., Quantin C.: Will applications on smartphones allow a generalization of telemedicine? // BMC Med. Inform. Decis. Mak. 2020.20(1), 30.
4. Ana Luísa Neves, Edmond Li. Evaluating the Impact of COVID-19 on the Adoption of Virtual Care in General Practice in 20 Countries (inSIGHT): Protocol and Rationale Study. JMIR Res Protoc 2021 | vol. 10 | iss. 8 | e30099 | p9. <https://www.researchprotocols.org/2021/8/e30099>
5. Bashshur R., Doarn C., et al. Telemedicine and the COVID-19 Pandemic, Lessons for the Future // Telemed J E Health 2020 May;26(5):571-573. [doi: 10.1089/tmj.2020.29040.rb] [Medline: 32275485]

6. *Batalik L., Dosbaba F., Hartman M., Batalikova K., Spinar J.*: Rationale and design of randomized controlled trial protocol of cardiovascular rehabilitation based on the use of telemedicine technology in the Czech Republic (CR-GPS) // *Medicine* (Baltimore). 2018. 97(37), e12385
7. *Black A.D., Car J., Pagliari C., Anandan C., Cresswell K., et al.* The impact of eHealth on the quality and safety of health care: a systematic overview // *PLoS Med*. 2011. 8(1), e1000387
8. *Car J., Koh G.C., Foong P.S., Wang C.J.* Video consultations in primary and specialist care during the covid-19 pandemic and beyond // *BMJ* 2020 Oct 20;371:m3945. [doi: 10.1136/bmj.m3945] [Medline: 33082127]
9. CDC (2020) Using Telehealth to Expand Access to Essential Health Services during the COVID-19 Pandemic | CDC. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/telehealth.html> (Accessed: 9 September 2020)
10. *Chudner I., Drach-Zahavy A., Karkabi K.* Choosing video instead of in-clinic consultations in primary care in Israel: discrete choice experiment among key stakeholders—patients, primary care physicians, and policy makers // *Value Health*. (2019) 22:1187–96. doi: 10.1016/j.jval.2019.05.001
11. *Davaran A.H., Mahdavi A., Sabri A. et al.* Novel screening and triage strategy in Iran during deadly COVID-19 epidemic; value of humanitarian Teleconsultation service // *J Am Coll Radiol* 2020. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jacr.2020.03.015>
12. *Davis F.D.* A technology acceptance model for empirically testing new end-user information systems: theory and results // *Massachusetts Institute of Technology*. 1985. URL: <https://dspace.mit.edu/handle/1721.1/15192> [accessed 2021-06-29]
13. *Dobrow M.J., Orchard M.C., Golden B., Holowaty E., Paszat L., Brown A.D., et al.* Response audit of an Internet survey of health care providers and administrators: implications for determination of response rates // *J Med Internet Res* 2008 Oct 16;10(4):e30 [FREE Full text] [doi: 10.2196/jmir.1090] [Medline: 18926979]
14. eHealth adoption in primary healthcare in the EU is on the rise. European Commission. 2018. URL: <https://digital-strategy.ec.europa.eu/en/library/ehealth-adoption-primary-healthcare-eu-rise> [accessed 2021-07-30]
15. *Emmanuel Haefliger, Philipp Suter, Gael Grandmaison and Daniel Hayoz.* Use of Telemedicine During the Second Covid Pandemic Wave of October 2020 in a Tertiary Referral Hospital in Switzerland // *Trends Telemed E-Health*. 3(3). TTEH. 000562. 2022. DOI: 10.31031/TTEH.2022.03.000562
16. Family Medicine Profile. Canadian Medical Association. 2018 Aug. URL: <https://www.cma.ca/sites/default/files/family-e.pdf> [accessed 2021-07-30]
17. *Greenhalgh T., Wherton J., Shaw S., Morrison C.* Video consultations for covid-19 // *Br Med J Publishing Group*; 2020. <https://doi.org/https://doi.org/10.2196/18378>
18. *Grossman Z., Chodick G., Reingold S.M., Chapnick G., Ashkenazi S.* The future of telemedicine visits after COVID-19: perceptions of primary care pediatricians // *Isr J Health Policy Res* 2020 Oct 20;9(1):53 [FREE Full text] [doi: 10.1186/s13584-020-00414-0] [Medline: 33081834]
19. *Harvey J.B., Valenta S., Simpson K., Lyles M., McElligott J.* Utilization of Outpatient Telehealth Services in Parity and Nonparity States 2010-2015 // *Telemed J E Health* 2019 Feb;25(2):132-136. [doi: 10.1089/tmj.2017.0265] [Medline: 29847224]
20. *Heath S.* 60% of Patients Interested in Using Digital Communication Tools // *Patient Engagement Hit*. Available online at: <https://patientengagementhit.com/news/60-of-patients-interested-in-using-digital-communication-tools> (accessed September 15, 2020).
21. *Hollander J.E., Carr B.G.* Virtually perfect? Telemedicine for covid-19 // *N Engl J Med* 2020. <https://doi.org/https://doi.org/10.1056/NEJMp2003539>
22. International Parkinson and Movement Disorder Society. Telemedicine Study Group. Telemedicine in Your Movement Disorders Practice. <https://www.movementdisorders.org/MDS/About/Committees--Other-Groups/Telemedicine-in-Your-MovementDisorders-Practice-A-Step-by-Step-Guide.htm>
23. *Irving G., Lawson D. et al.* Evaluation of a 'drop box' doorstep assessment service to aid remote assessments for COVID-19 in general practice // *BMJ Open Qual* 2021 Mar 29;10(1):e001081 [FREE Full text] [doi: 10.1136/bmjopen-2020-001081] [Medline: 33781992]
24. *Jiang X., Deng L., Zhu Y., Ji H., Tao L., Liu L., et al.* Psychological crisis intervention during the outbreak period of new coronavirus pneumonia from experience in Shanghai // *Psychiatry Res* 2020;112903. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.112903>
25. *Krelle H., Dodson J.A., Horwitz L.* Virtual Primary Care—Is Its Expansion Due to COVID-19 All Upside? *JAMA Health Forum* 2020 Jul 29;1(7):e200900. [doi: 10.1001/jamahealthforum.2020.0900]
26. *Krishna M.T., Knibb R.C., Huissoon A.P.*: Is there a role for telemedicine in adult allergy services? *Clin. Exp. Allergy* 46(5), 668–677 (2016)
27. *Kurotschka P.K., Serafini A., Demontis M. et al.* General Practitioners' Experiences During the First Phase of the COVID-19 Pandemic in Italy: A Critical Incident Technique Study // *Front Public Health* 2021 Feb 3;9:623904 [FREE Full text] [doi: 10.3389/fpubh.2021.623904] [Medline: 33614587]
28. *Li W., Yang Y., Liu Z-H., Zhao Y-J., Zhang Q., Zhang L., et al.* Progression of mental health services during the COVID-19 outbreak in China // *Int J Biol Sci* 2020;16(10):1732–1738. <https://doi.org/https://doi.org/10.7150/ijbs.45120>
29. *Liao C., Palvia P., Chen J.* Information technology adoption behavior life cycle: Toward a Technology Continuance Theory (TCT). *International Journal of Information Management* 2009 Aug;29(4):309-320. [doi: 10.1016/j.ijinfomgt.2009.03.004]
30. *Liu S., Yang L., Zhang C., Xiang Y-T., Liu Z., Hu S., et al.* Online mental health services in China during the COVID-19 outbreak // *Lancet Psychiatry* 2020;7(4): e17-ee8. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30077-8](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30077-8)
31. Market study on telemedicine // *European Commission*. 2018. URL: <https://ec.europa.eu/health/pdf> [accessed 2021-07-30]
32. *Molteni F., Gafuri M., Guidotti M., Checcarelli N. et al.* Efficiency in stroke management from acute care to

rehabilitation: bedside versus telemedicine consultation // Eur. J. Phys. Rehabil. Med. 2019. 55(2), 141–147

33. Müller K.I., Alstadhaug K.B., Bekkelund S.I.: Headache patients' satisfaction with telemedicine: a 12-month follow-up randomized non-inferiority trial // Eur. J. Neurol. 24(6), 807–815 (2017)

34. Murphy M., Scott L.J., Salisbury C., Turner A., Scott A., Denholm R., et al. Implementation of remote consulting in UK primary care following the COVID-19 pandemic: a mixed-methods longitudinal study // Br J Gen Pract 2021 Jan 17;71(704):e166-e177. [doi: 10.3399/bjgp.2020.0948]

35. Nicol G.E., Piccirillo J.F., Mulsant B.H., Lenze E.J. Action at a distance: geriatric research during a pandemic // J Am Geriatr Soc 2020. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/jgs.16443>

36. Nittari G., Khuman R., Baldoni S., Pallotta G., Battineni G., Sirignano A., Amenta F., Ricci G.: Telemedicine practice: review of the current ethical and legal challenges. Telemed // J. E Health. (2020). <https://doi.org/10.1089/tmj.2019.0158>

37. Ohannessian R., Duong T.A., Odone A. Global Telemedicine implementation and integration within health systems to fight the COVID-19 pandemic: A call to action. JMIR Public Health Surveill. 2020; 6(2):e18810. doi: 10.2196/18810

38. Papa S.M., Brundin P., Fung V.S.C., Kang U.J. et al. Impact of the COVID-19 Pandemic on Parkinson's Disease and Movement Disorders // Mov Disord Clin Pract 2020; 7: 357–360. doi: 10.1002/mds.28067

39. Parimbelli E., Bottalico B., Losiouk E., Tomasi M., Santosuosso A., Lanzola G., Quaglini S., Bellazzi R.: Trusting telemedicine: a discussion on risks, safety, legal implications and liability of involved stakeholders // Int. J. Med. Inform. 112, 90–98 (2018)

40. Pearl R. Kaiser Permanente Northern California: current experiences with internet, mobile, and video technologies // Health Aff (Millwood) 2014 Mar;33(2):251-257. [doi: 10.1377/hlthaff.2013.1005] [Medline: 24493768]

41. Portz J.D., Bayliss E.A., Bull S., Boxer R.S. et al. Using the Technology Acceptance Model to Explore User Experience, Intent to Use, and Use Behavior of a Patient Portal Among Older Adults With Multiple Chronic Conditions: Descriptive Qualitative Study // J Med Internet Res 2019 Apr 08;21(4):e11604 [FREE Full text] [doi: 10.2196/11604] [Medline: 30958272]

42. Reeves J.J., Hollandsworth H.M., Torriani F.J., Taplitz R., Abeles S., Tai-Seale M., et al. Rapid response to COVID-19: health informatics support for outbreak Management in an Academic Health System // J Am Med Assoc 2020. <https://doi.org/https://doi.org/10.1093/jamia/ocaa037>

43. Reicher S., Sela T. and Toren O. (2021) Using Telemedicine During the COVID-19 Pandemic: Attitudes of

Adult Health Care Consumers in Israel // Front. Public Health 9:653553. doi: 10.3389/fpubh.2021.653553

44. Shaker M.S., et al. COVID-19: pandemic contingency planning for the allergy and immunology clinic // The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.03.012>.

45. Shemes T., Barnoy S. Assessment of the intention to use mobile health applications using a technology acceptance model in an Israeli adult population // Telemed J Health. (2020) 26:1–9. doi: 10.1089/tmj.2019.0144

46. Smith M., Alexander E. et al.: Telemedicine strategy of the European Reference Network ITHACA for the diagnosis and management of patients with rare developmental disorders. Orphanet // J. Rare Dis. 2020. 15, 103

47. Sood S., Mbarika V., Jugoo S., Dookhy R., Doarn C.R., Prakash N., Merrell R.C.: What is telemedicine? A collection of 104 peer-reviewed perspectives and theoretical underpinnings // Telemed J E Health. 2007.13(5), 573–590

48. Susanne Buechner, Andrea La Licata, Dario Seppi, Francesco Teatini. Telemedicine during the covid-19 pandemic: experience from an italian outpatient clinic for movement disorders // Medicine and Biology Vol. 22, No 1, 2020, pp. 21–23. <http://doi.org/10.22190/FUMB200518004B>

49. Ting D.S.W., Carin L., Dzau V., Wong T.Y. Digital technology and COVID-19 // Nat Med 2020 Apr 27;26(4):459-461 [FREE Full text] [doi: 10.1038/s41591-020-0824-5] [Medline: 32284618]

50. Torous J., Myrick K.J., Rauseo-Ricupero N., Firth J. Digital mental health and COVID-19: using technology today to accelerate the curve on access and quality tomorrow // J Med Internet Res. (2020) 22:e18848. doi: 10.2196/18848

51. van Galen LS, Car J. Telephone consultations // BMJ 2018 Mar 29;360:k1047. [doi: 10.1136/bmj.k1047] [Medline: 29599197]

52. von Elm E., Altman D.G., et al. STROBE Initiative. The Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies // Ann Intern Med 2007 Oct 16;147(8):573-577 [FREE Full text] [doi: 10.7326/0003-4819-147-8-200710160-00010] [Medline: 17938396]

53. Yang Y., Zhou Y., Liu X., Tan J. Health services provision of 48 public tertiary dental hospitals during the COVID-19 epidemic in China. Clin Oral Investig 2020. <https://doi.org/https://doi.org/10.1007/s00784-020-03267-8>

54. Zhai Y., Wang Y., Zhang M., Gittel J.H., Jiang S., Chen B., et al. From isolation to coordination: how can telemedicine help combat the COVID-19 outbreak? // medRxiv. 2020. <https://doi.org/https://doi.org/10.1101/2020.02.20.20025957>

55. Zhou X., Snoswell C.L., Harding L.E. et al. The role of Telehealth in reducing the mental health burden from COVID19 // Telemed E Health. 2020. <https://doi.org/10.1089/tmj.2020.0068>.

Контактная информация:

Шаки Динара Талғатқызы - докторант 3-го года обучения по образовательной программе «Общественное здравоохранение» НАО Казахский Национальный Медицинский Университет имени С.Д.Асфендиярова г.Алматы, Республика Казахстан

Почтовый адрес: Республика Казахстан, г.Алматы, ул.Толе би 54

E-mail: shakidinara@mail.ru, merkibekova_94@list.ru

Телефон: +77472137264

Получена: 06 апреля 2022 / Принята: 12 июля 2022 / Опубликовано online: 31 августа 2022

DOI 10.34689/SH.2022.24.4.004

УДК 616-082:578.834.1(574.25)

ОРГАНИЗАЦИЯ РЕАНИМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С COVID-19 В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ В ГОРОДЕ АЛМАТЫ

Тлеуберди К. Куандыков^{1,2},

Владимир В. Мутагиров¹,

Лаура Б. Сейдуанова²

¹ Национальный научный центр хирургии им. А.Н. Сызганова, г. Алматы, Республика Казахстан;

² Казахстанско-Российский медицинский университет, г. Алматы, Республика Казахстан.

Резюме

С начала пандемии новой коронавирусной инфекции заразились более 102,5 млн человек, более 2,2 млн умерли. В мировой статистике по COVID-19 Казахстан занимает 59-е место по выявленным случаям COVID-19 и 68-е место по летальным исходам.

У 80% пациентов с COVID-19 заболевание COVID-19 протекает в легкой или средней степени тяжести, примерно у 15% при тяжелом течении заболевания требуется кислородная поддержка, а у 5% при критическом заболевании требуется пребывание в отделениях интенсивной терапии. Средняя продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии составляет 10,8 дня. У 22,7% пациентов продолжительность пребывания в ОИТ превышает 30 дней. Смертность больных в отделениях реанимации составляла 40-61% во время первой волны, но в регионах с наибольшим количеством зараженных, она достигала 90%.

С целью улучшения результатов интенсивной терапии во многих клиниках внедрен бригадный метод работы. Эти бригады выполняют наиболее трудоемкие и потенциально опасные манипуляции. Такой подход требует достаточного количества вовлеченного и хорошо обученного персонала.

В условиях острой нехватки кадров реанимации предпринимались мероприятия по переподготовке медицинского персонала других специальностей на врачей и медсестер в отделениях интенсивной терапии. Короткие и поверхностные курсы, призванные подготовить максимальное количество специалистов-реаниматологов в кратчайшие сроки, как правило, приводят к ухудшению качества оказываемой интенсивной терапии и не улучшают результатов и летальности.

Ключевые слова: пандемия COVID-19, интенсивная терапия, организация службы интенсивной терапии.

Abstract

ORGANIZATION OF INTENSIVE CARE SERVICE FOR PATIENTS WITH COVID-19 DURING PANDEMIC IN ALMATY CITY

Tleuberdi K. Kuandykov^{1,2},

Vladimir V. Mutagirov¹,

Laura B. Seiduanova²,

¹ National Scientific Center of Surgery, Almaty city, Republic of Kazakhstan;

² Kazakh-Russian Medical University, Almaty city, Republic of Kazakhstan.

Since the beginning of the new coronavirus infection pandemic over 102.5 million people have been infected and over 2.2 million have died. The world statistics on COVID-19 rates Kazakhstan as 59 with revealed cases of COVID-19 and 68 with deaths cases.

In 80% of patients with COVID-19, COVID-19 have mild or moderate disease, about 15% have severe disease requires oxygen support, and 5% have a critical illness requires stay in intensive care units. The average duration of ICU stay is 10.8 days. In 22.7% of patients, ICU length of stay is over 30 days. The mortality rate of patients in intensive care units was 40-61% during the first wave, but in most affected regions it was as high as 90%.

In order to improve the results of intensive care, a team-based way introduced in many hospitals. These teams do most labor-consuming and potentially dangerous manipulations. This approach requires a sufficient number of engaged and well-trained staff.

In in an acute shortage of ICU staff, some actions assumed to train medical personnel of other specialties to become doctors and nurses in intensive care units. Short and superficial courses, designed to prepare the maximum number of intensive care specialists in the shortest time, as a rule, leads to a deterioration in the quality of the provided intensive care and does not improve results and mortality.

Key words: COVID-19 pandemic, critical care, intensive care service organization.

Түйіндеме

**АЛМАТЫ КАЛАСЫНДА ПАНДЕМИЯ ЖАҒДАЙЫНДА COVID-19
АУЫРҒАН НАУҚАСТАРҒА ҚАРҚЫНДЫ ЕМДЕУ КӨМЕГІН ҰЙЫМДАСТЫРУ****Тлеуберди К. Куандықов^{1,2},
Владимир В. Мутагиров¹,
Лаура Б. Сейдуанова²**¹ А.Н. Сызғанов атындағы Ұлттық ғылыми хирургиялық оргалығы,
Алматы қ., Қазақстан Республикасы;² Қазақстан-Ресей медицина университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы.

Коронавирустық инфекция тарала басталғаннан бері 57,9 миллион адам осы уақытқа дейін жұқтырды, 1,3 миллион адам қайтыс болды. COVID-19 бойынша дүниежүзілік статистикада Қазақстан инфекцияның анықталған жағдайлары бойынша 49 орында, қайтыс болған науқастар саны бойынша 53 орында тұр.

COVID-19-ды жұқтырған науқастардың 80%-ында ауру жеңіл немесе орташа ауыр түрінде өтеді, шамамен 15%-ында оттегінің қолдауын қажет ететін аурудың ауыр ағымы дамиды, ал 5%-ы аса қауіпті ағымға ие, бұл науқастар қарқынды терапия бөлімшесінде ұзақ мерзімді қарқынды терапияны қажет етеді. Сонымен қатар, қарқынды терапия бөлімшесінде науқастардың болуының орташа ұзақтығы 10,8 күнді құрады. Ал 22,7% науқаста қарқынды емдеу бөлімшесінде емдеу ұзақтығы 30 немесе одан көп күнді құрады. Қарқынды терапия бөлімшелеріндегі науқастардың өлім-жітім деңгейі бірінші толқынның шыңына жетті - 40-61%, ал кейбір аймақтарда 90% дейін.

Қарқынды терапияның нәтижелерін жақсарту үшін әртүрлі ауыр және ықтимал қауіпі жоғары манипуляцияларды орындауға командалық тәсіл енгізіледі. Бұл тәсіл жұмыспен қамтылған және жақсы дайындалған қызметкерлердің жеткілікті санын қажет етеді.

Кадрлардың жетіспеушілігін нәтижесінде, реанимация бөлімшесінің дәрігерлері мен медбикелері болу үшін басқа мамандықтағы медициналық кадрларды даярлау және қайта даярлау бойынша шаралар қабылдануда. Ең қысқа мерзімде қарқынды терапия мамандарының максималды санын дайындауға арналған қысқа және үстірт курстар, әдетте, көрсетілген реанимациялық көмек сапасының нашарлауына әкеліп соқтырады және емдеу нәтижелері мен өлім жағдайларын жақсартпайды.

Түйінді сөздер: COVID-19 пандемия, қарқынды емдеу, қарқынды емдеу көмегін ұйымдастыру.

Библиографическая ссылка:

Куандықов Т.К., Мутагиров В.В., Сейдуанова Л.Б. Организация реаниматологической помощи пациентам с COVID-19 в условиях пандемии в городе Алматы // Наука и Здравоохранение. 2022. 4(Т.24). С.27-32. doi 10.34689/SH.2022.24.4.004

Kuandykov T., Mutagirov V., Seiduanova L. Organization of intensive care service for patients with COVID-19 during pandemic in Almaty City // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2022, (Vol.24) 4, pp.27-32. doi 10.34689/SH.2022.24.4.004

Куандықов Т.К., Мутагиров В.В., Сейдуанова Л.Б. Алматы қаласында пандемия жағдайында COVID-19 ауырған науқастарға қарқынды емдеу көмегін ұйымдастыру // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2022. 4 (Т.24). Б. 27-32. doi 10.34689/SH.2022.24.4.004

Введение.

В декабре 2019 г. в г. Ухань (провинция Хубэй) Китайской Народной Республики произошла вспышка респираторной инфекции, вызванная неизвестным коронавирусом. Возбудитель новой коронавирусной инфекции предположительно является рекомбинантом коронавируса летучих мышей и неизвестного по происхождению коронавируса. 11 февраля 2020 г. Международным комитетом по таксономии вирусов ему присвоено название SARS-CoV-2. Одновременно с этим Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) присвоила официальное название инфекции, вызванной новым коронавирусом, — Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Учитывая широкое и быстрое распространение SARS-CoV-2, 11 марта 2020 г. ВОЗ объявила о начале пандемии COVID-19.

С начала распространения новой коронавирусной инфекции на данный момент инфекции подверглись

102,5 миллионов человек и умерло 2,2 миллиона. По данным компании Dadaх, Казахстан занимает 59 место по количеству выявленных случаев и 68 место по количеству умерших пациентов (<https://www.worldometers.info/coronavirus/>).

Клинические и вирусологические исследования, в ходе которых проводилось неоднократное взятие биологических образцов от пациентов с подтвержденной инфекцией, показывают, что выделение SARS-CoV-2 происходит наиболее интенсивно из верхних дыхательных путей (нос и горло) на ранних стадиях заболевания [1-3], в течение первых 3 дней с момента появления симптомов [3-5].

Летальность пациентов, находящихся в отделениях реанимации достигала на пике первой волны 40-61%, а в некоторых регионах до 90% несмотря на применение высокотехнологических методов интенсивной терапии [6-8].

Кроме того, само проведение мероприятий интенсивной терапии в некоторых клиниках было достаточно проблематичным из-за дефицита ресурсов, который возник в результате большого числа тяжелых пациентов и длительности их пребывания в отделениях реанимации [9].

В Китае, Италии и США у 70-90% пациентов тяжесть состояния поступающих в отделение реанимации уже в первый день требовала проведения инвазивной вентиляции легких. 65,9% пациентов требовалась вазопрессорная и инотропная поддержка. В 27,1% случаев от госпитализированных в ОРИТ пациентов наблюдалась острая почечная недостаточность. При этом, средняя длительность пребывания пациентов в ОРИТ составила 10,8 суток. А у 22,7% продолжительность лечения в ОРИТ составила 30 и более дней.

В городе Алматы для оптимизации интенсивной терапии пациентам с тяжелыми формами COVID-19 был создан Центр анестезиологии и реаниматологии. Данный центр состоит из многофункциональных реанимационных бригад, включающих в себя хорошо подготовленных врачей-интенсивистов, которые одновременно обеспечивают координационную, методическую, консультативную и практическую помощь на местах – в отделениях реанимации, охватывая при этом все инфекционные клиники города Алматы.

Цель. Изучить глобальный опыт оптимизации службы интенсивной терапии и оценить эффективность работы созданного Центра анестезиологии и реаниматологии в городе Алматы.

Материалы и методы.

Проведен анализ литературы по оптимизации службы интенсивной терапии в странах с наиболее высоким количеством заболевших COVID-19.

На основании данных Центра электронного здравоохранения города Алматы, проведено когортное исследование и анализ показателей интенсивной терапии у пациентов с COVID-19 города Алматы. В исследование включены все пациенты с COVID-19, поступившие для лечения в отделения интенсивной терапии и реанимации. Изучены количество пациентов, длительность пребывания и летальность пациентов, находящихся в отделениях интенсивной терапии города Алматы. Изучены демографические характеристики пациентов: пол, возраст.

Проведен сравнительный анализ исследованных показателей до начала работы Центра анестезиологии и реаниматологии и после начала его работы.

Полученные данные обработаны статистически. Параметрические данные представлены в виде среднего значения M и стандартного отклонения σ . Между собой параметрические данные сравнивались с помощью метода Стьюдента.

Непараметрические данные представлены в виде доли (%) и сравнивались между собой методом расчета показателя Хи-квадрат (χ^2). Расчитаны показатели Относительного риска (RR) и отношения шансов (OR).

В исследовании вошли 940 пациентов с COVID-19, находившихся в отделениях анестезиологии и

реаниматологии города Алматы за период с 1 по 31 июля 2020 года.

Результаты

В период с 1 по 31 июля 2020 года в отделениях интенсивной терапии города Алматы находились 266 из 2788 пациентов с вирусной инфекцией COVID-19, что составляет 9,5%.

Средний возраст пациентов составил 64,3 (20-96) года, мужчин 150, женщин 116. Средняя длительность пребывания пациента в ОРИТ 2,2 дня, средняя длительность пребывания в клинике 5,5 суток.

Выжили 98 пациентов, умерли 168 пациентов.

Центр анестезиологии и реаниматологии в городе Алматы (Центр АиР) был создан 13 июля 2020 года и начал функционировать с 14 июля 2020 года.

Центр АиР состоит из Руководителя – главного специалиста города по анестезиологии и реаниматологии, мобильных групп высококвалифицированных анестезиологов и реаниматологов, и консультативного центра, в который входят опытные специалисты в области анестезиологии и реаниматологии, имеющие ученую степень и большой опыт консультативной помощи.

Основными задачами Центра АиР являются:

1. Оказание экстренной консультативной помощи взрослым с острой дыхательной недостаточностью, находящимся на стационарном лечении в отделениях анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии медицинских организаций города Алматы.

2. Оказание организационно-методической помощи сотрудникам отделений анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии медицинских организаций города Алматы.

3. Осуществление контроля за организацией и оказанием анестезиолого-реаниматологической помощи пациентам с коронавирусной инфекцией COVID-19 и пневмониями в медицинских организациях города Алматы.

Таким образом, все исследуемые показатели были разделены на две группы: группа I – с 1 по 14 июля и группа II – с 15 по 31 июля 2020 года.

В первую группу вошли данные 142 пациентов с COVID-19, во вторую группу вошли данные 124 пациентов (таблица 1).

Группы не различались по возрасту. В обеих группах преобладали мужчины: группа I – 52,8%, группа II – 52,4%.

Пациенты первой группы находились в стационаре $4,66 \pm 5,2$ (1-42) суток, из них $1,38 \pm 2,9$ (0-30) в отделении реанимации. Длительность пребывания в стационаре и отделении реанимации у пациентов второй группы была выше – $6,53 \pm 5,5$ (1-43) суток в стационаре и $3,19 \pm 3,8$ (0-23) суток в реанимации.

Среднее количество пациентов в ОРИТ в течение дня составило в первой группе $35,9 \pm 3,6$, во второй группе $38,2 \pm 5,2$.

Длительность пребывания в отделении реанимации у умерших пациентов составила $0,83 \pm 1,4$ суток в первой группе и $1,94 \pm 2,4$ суток во второй группе.

Таблица 1.

Показатели пациентов с COVID-19.

(Table1. Data of patients with COVID-19).

Показатель	Группа I	Группа II	p=
Общее количество пациентов в ОРИТ	142	124	
Возраст (лет)	64,8±12,1	63,8±16,9	0,57
Пол (М/Ж)	75/67	65/59	0,22
Ежедневное количество пациентов в ОРИТ	35,9±3,6	38,2±5,2	<0,01
Длительность пребывания в ОРИТ (суток)	1,38±2,9	3,19±3,8	<0,01
Длительность пребывания в стационаре (суток)	4,66±5,2	6,53±5,5	<0,01
Умерло	108	60	<0,01
Длительность пребывания в ОРИТ умерших (суток)	0,83±1,4	1,94±2,4	<0,01
Летальность в ОРИТ (%)	76,1	48,4	<0,01

При исследовании длительности пребывания в отделении реанимации среди умерших пациентов, выявлено, что пациенты первой группы в большинстве

своем умирали на ранних этапах, во второй группе пациентов лишь треть умирали в первые сутки (рисунок 1).

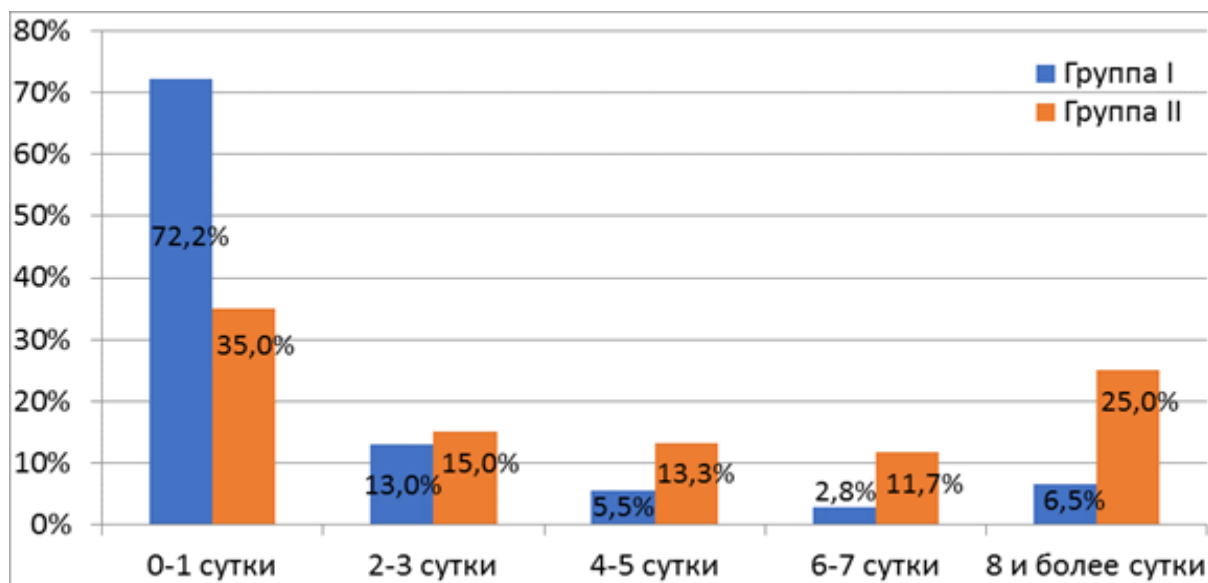


Рисунок 1. Время наступления летального исхода.

(Figure 1. Death time).

Летальность в отделениях реанимации составила 76,1% в первой группе и 48,4% во второй группе.

При этом выявлено, что отношение шансов OR (Odds Ratio), при сравнении летальности обеих групп, составило 3,39 (95% CI: 2,01-5,71). Относительный риск RR (Relative Risk) составил 1,57 (95% CI: 1,28-1,93).

С уменьшением количества летальных исходов в первые сутки, связано и увеличение ежедневного количества пациентов, находящихся в отделениях реанимации (Рисунок 2).

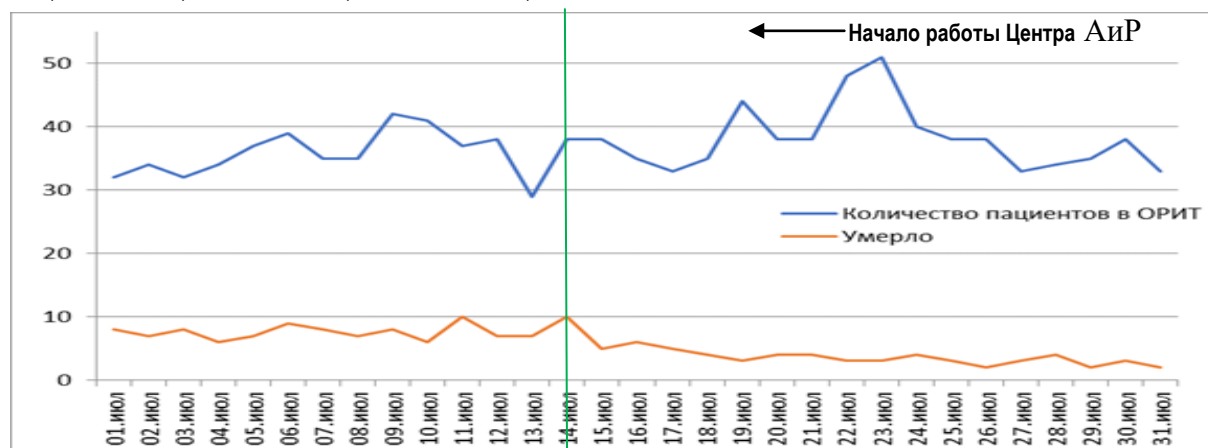


Рисунок 2. Динамика количества пациентов в ОРИТ и летальных исходов в исследованных группах.

(Figure 2. Number of ICU patients and number of deaths in the studied groups).

Обсуждение.

В то время как у большинства пациентов с COVID-19 болезнь протекает в легкой (40%) или среднетяжелой форме (40%), примерно у 15% развивается тяжелое течение заболевания, требующее кислородной поддержки, а у 5% наблюдается крайне тяжелое (критическое) течение с такими осложнениями, как дыхательная недостаточность, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), сепсис, септический шок, тромбоэмболия и/или полиорганная недостаточность, включая острое поражение почек и сердца [10].

Летальность пациентов, находящихся в отделениях реанимации достигала на пике первой волны 40-61%, а в некоторых регионах до 90% несмотря на применение высокотехнологических методов интенсивной терапии [6-8].

Столкнувшись с серьезными проблемами при оказании медицинской помощи пациентам с COVID-19, многие лечебные учреждения по всему миру выделили основные из них:

- недостаточное количество коек в медицинских учреждениях
- недостаточное количество коек в отделениях реанимации
- недостаточное количество врачей интенсивной терапии
- недостаточное количество медицинских сестер в отделениях интенсивной терапии и реанимации
- недостаточное количество аппаратов искусственной вентиляции легких

Большинство предпринимаемых мероприятий в малой степени оптимизируют наиболее существенный элемент здравоохранения – медицинский и вспомогательный персонал реанимационных отделений. Для оказания медицинской помощи тяжелобольным пациентам требуются подготовленные многопрофильные специалисты (реаниматологи), способные контролировать любые изменения, связанные как с этим сложным заболеванием, так и с декомпенсацией имеющихся сопутствующих патологий [11].

С целью снижения нагрузки на персонал в отделениях реанимации и его защиты от инфицирования, каждый госпиталь в отдельности создает различные команды, которые выполняют отдельные функции: команда для интубирования трахеи, команда по проведению сердечно-легочной реанимации [12, 13], команда консультантов, команда по транспортировке тяжелых пациентов внутри госпиталя, бригады физиотерапевтов и т.д. При этом состав и назначение таких команд каждая клиника устанавливает сама. Например в госпиталях Китая, в команде специалистов по интубации трахеи и команде по проведению реанимационных мероприятий задействовано 4-18 человек в каждой, кроме основной практической помощи в отделениях клиники где эти команды создаются, они занимаются методической помощью в виде разработки различных внутрибольничных руководств и алгоритмов.

Такой подход требует наличия большого количества задействованного и хорошо подготовленного

персонала. Кроме того, ведутся дискуссии о целесообразности таких команд, полагая что создание достаточного количества полностью укомплектованных специальных наборов для интубации трахеи и «точек» для проведения реанимационных мероприятий, в значительной мере сокращает необходимость в таких командах [14].

Дистанционные консультативные центры, чаще всего организуются на базе медицинских университетов. В состав таких центров входят специалисты различных направлений в области интенсивной терапии, пульмонологии, гематологии, неврологии, нефрологии, эпидемиологии и других направлений медицины. Задачами данных центров помимо консультативной помощи, как правило входит разработка рекомендаций и руководств [12]. Такие центры не оказывают практическую помощь.

Испытывая резкий дефицит кадров, системы здравоохранения многих стран предпринимают меры по подготовке и переквалификации медицинского персонала других специальностей во врачей и медицинских сестер отделений интенсивной терапии. Краткие и поверхностные курсы, предназначенные в кратчайшие сроки подготовить максимальное количество специалистов по интенсивной терапии, как правило приводит к ухудшению качества предоставляемой реаниматологической помощи не улучшает результаты лечения и летальности.

Все вышеуказанные мероприятия, в целом имеют децентрализованный характер и применимы в отдельно взятых клиниках, что препятствует оценить ресурсы отделений интенсивной терапии в масштабах города или региона, а тем более в стране.

В аспекте дефицита медицинского персонала в отделениях интенсивной терапии, а также с целью концентрации информации о доступных ресурсах и состоянии пациентов каждого медицинского учреждения, на наш взгляд наиболее эффективным будет создание мобильных многофункциональных реанимационных бригад, включающие в себя хорошо подготовленных врачей-интенсивистов, которые одновременно могут обеспечить координационную, методическую, консультативную и практическую помощь на местах – в отделениях реанимации, охватывая при этом все инфекционные клиники населенного пункта. Концентрируя и анализируя информацию о материально-технических и кадровых ресурсах отдельных реанимационных отделений, информацию о состоянии и динамике пациентов, находящихся в этих отделениях. Такие бригады имеют потенциал своевременно предоставлять перечисленные виды помощи для оптимизации лечебно-диагностического и противозидемиологического процессов в отделениях реанимации.

На примере города Алматы, где был создан Центр анестезиологии и реаниматологии, осуществляющий практическую помощь на местах, консультативную помощь, методическую помощь и контроль за организацией и выполнением интенсивной терапии пациентам с COVID-19, можно рассмотреть эффективность такого подхода.

После введения в работу отделений интенсивной терапии мобильных реанимационных бригад, отмечается увеличение продолжительности пребывания пациентов в отделениях реанимации и в стационаре. Данная ситуация напрямую связана со значительным уменьшением количества летальных исходов в 0-1 сутки после поступления в стационар и отделение интенсивной терапии.

При этом нагрузка на отделения реанимации оставалась неизменной, среднее количество пациентов за сутки составляло в первой группе – 35,9±3,6, во второй группе 38,2±5,2.

Наряду с уменьшением количества летальных исходов в ранние сроки после поступления пациентов, в результате работы Центра АиР отмечается снижение летальности в отделениях реанимации с 76,1% до 48,4%.

Выводы.

1. На основании изучения зарубежного опыта можно утверждать, что существуют разные виды командного подхода при лечении больных коронавирусной инфекцией в отделениях реанимации. В то же время нет таких примеров, как в нашем случае, когда бригада реаниматологов оказывает всестороннюю методическую, консультативную и практическую помощь тяжелобольным с COVID-19.

2. Среднее количество реанимационных больных с COVID-19, ежедневно находившихся в городских больницах в июле, составило 37,1 больного, из них 24,3% больных в крайне тяжелом нестабильном состоянии. Основными сопутствующими заболеваниями были патологии сердца, головного мозга и почек. Тяжелое течение пневмонии при коронавирусной инфекции сопровождается высокой летальностью.

3. Оптимизирована работа службы реанимации в г. Алматы путем создания Центра анестезиологии и реанимации для лечения тяжелобольных с COVID-19. Функционирование Центра привело к улучшению результатов лечения в виде достоверного снижения летальности, что подтверждается отношением шансов (ОШ) = 3,39 и относительным риском (ОР) = 1,57.

4. Разработан и успешно применяется на практике алгоритм взаимодействия специалистов Центра анестезиологии и реаниматологии с врачами стационаров.

Литература:

1. Yu P., Zhu J, Zhang Z, Han Y, Huang L. A familial cluster of infection associated with the 2019 novel coronavirus indicating potential person-to-person transmission during the incubation period // *J Infect Dis.* 2020. Epub2020/02/19.

2. Huang R., Xia J., Chen Y., Shan C., Wu C. A family cluster of SARS-CoV-2 infection involving 11 patients in Nanjing, China // *Lancet Infect Dis.* 2020;20(5):534-5. Epub 2020/03/03.

3. Pan X., Chen D., Xia Y., Wu X., Li T., Ou X., et al. Asymptomatic cases in a family cluster with SARS-CoV-2 infection // *Lancet Infect Dis.* 2020;20(4):410-1.

4. Tong Z.D., Tang A., Li K.F., Li P., Wang H.L., Yi J.P. et al. Potential Presymptomatic Transmission of SARS-CoV-2, Zhejiang Province, China, 2020 // *Emerg Infect Dis.* 2020;26(5):1052-4. Epub 2020/02/25.

5. Wei W.E., Li Z., Chiew C.J., Yong S.E., Toh M.P., Lee V.J. Presymptomatic Transmission of SARS-CoV-2 - Singapore, January 23-March 16, 2020 // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(14):411-5. Epub 2020/04/10

6. Bhatraju P.K., Ghassemieh B.J., Nichols M., et al. Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region - Case Series. // *N Engl J Med* 2020;382:2012-22.

7. Grasselli G., Zangrillo A., Zanella A. et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy // *JAMA* 2020;doi: 10.1001/jama.2020.5394.

8. Yang X., Yu Y., Xu J. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study // *Lancet Respir Med* 2020;8:475-81

9. Karagiannidis C., Mostert C., Hentschker C., et al. Case characteristics, resource use, and outcomes of 10,021 patients with COVID-19 admitted to 920 German hospitals: an observational study // *Lancet Respir Med.* 2020. In press.

10. Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. Vital surveillances: the epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) – China. // *China CDC Weekly.* 2020;2(8):113-22.

11. Gilardino R.E. Does “Flattening the Curve” Affect Critical Care Services Delivery for COVID-19? // *A Global Health Perspective. International Journal of Health Policy and Management,* 2020, 9(12), 503–507. David

12. Yang M., Dong H., Lu Zh. Role of anaesthesiologists during the COVID-19 outbreak in China. // *Br J Anaesth.* 2020 Jun; 124(6): 666–669

13. Miller L., Luković E., Wagener G. Guiding airway management and personal protective equipment for COVID-19 intubation teams // *BJA* 2020: Volume 125, ISSUE 3, e288-e290.

14. Sorbello Massimiliano, Morello Gianluigi, Pintaudi Sergio, Cataldo Rita COVID-19: Intubation Kit, Intubation Team, or Intubation Spots? // *Anesthesia & Analgesia:* August 2020. Volume 131. Issue 2. P. e128-e130.

Corresponding Author:

Мутагиров Владимир Владимирович – кандидат медицинских наук, старший ординатор отделения анестезиологии и реаниматологии, Национальный научный центр хирургии им. А.Н. Сызганова, Алматы, Республика Казахстан;

Адрес: Республика Казахстан, 005004, г. Алматы, ул. Желтоқсан 62.

E-mail: mutagirov@gmail.com

Телефон: +7 701 9898573

Получена: 06 апреля 2022 / Принята: 12 июля 2022 / Опубликовано online: 31 августа 2022

DOI 10.34689/SH.2022.24.4.005

УДК 614.2:578.834.1(048)

ОРГАНИЗАЦИЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

Мақсат Б. Мамырқұл¹, <https://orcid.org/0000-0001-8091-0255>

Акмарал К. Абикулова¹, <https://orcid.org/0000-0001-8063-1029>

Манас Е. Рамазанов¹, <https://orcid.org/0000-0002-5019-4259>

Айдос К. Болатов^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0002-5390-4623>

Ардак М. Ауезова⁴, <https://orcid.org/0000-0001-5620-1651>

Дарига С. Смаилова⁴, <http://orcid.org/0000-0002-7152-7104>

¹ Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, Республика Казахстан;

² НАО «Медицинский университет Астана», г. Нур-Султан, Республика Казахстан;

³ КФ « University Medical Center», г. Нур-Султан, Республика Казахстан.

⁴ Казахстанский медицинский университет «Высшая школа общественного здравоохранения», г. Алматы, Республика Казахстан.

Резюме

Введение. В период вспышки COVID-19 весь мир, в том числе Казахстан был ориентирован на оказание экстренной помощи пациентам с коронавирусной инфекцией. Закрытие плановой госпитализации для пациентов с хроническими заболеваниями в марте 2020 года привело к повышению спроса на медицинские услуги в экстренном порядке.

Цель. Изучить мировые наилучшие стратегии по организации деятельности медицинских организаций в условиях пандемии COVID-19 путем проведения информационного поиска литературных данных.

Стратегия поиска. Проведен литературный обзор по вопросам организации деятельности стационаров в условиях пандемии COVID-19 глубиной за 2 года. Ключевые слова для поиска полнотекстовых статей открытого доступа в базе PubMed: COVID-19, inpatient care, primary healthcare, infection control, infection prevention and control. *Критерии включения:* Публикации уровня доказательности А, В; мета-анализы, систематические обзоры, когортные и поперечные исследования. *Критерии исключения:* мнение экспертов в виде коротких сообщений, рекламные статьи.

Результаты. Анализ литературных данных показал, что на сегодняшний день организация амбулаторной и стационарной помощи является актуальной проблемой в период/после пандемии, изучаемой на мировом уровне. Служба ПМСП находилась под угрозой в период пандемии COVID-19 и большое внимание уделялось стационарам, в частности отделениям интенсивной терапии. В связи с пандемией COVID-19 на фоне увеличения нагрузки на систему здравоохранения поликлиники и стационары сталкивались с проблемами организационного и финансового характера. Поэтому в связи с внедрением локдауна сегодня связь телемедицины стала доминирующим методом оказания медицинской помощи.

Выводы. Таким образом, на данном этапе в период изменения подходов к оказанию медицинской помощи, система здравоохранения нуждается в трансформации с учетом эпохи цифровизации и COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, стационарная помощь, первичная медико-санитарная помощь, инфекционный контроль, профилактика инфекций.

Abstract

ORGANIZATION OF THE ACTIVITIES OF MEDICAL ORGANIZATIONS IN THE CONTEXT OF THE COVID-19 PANDEMIC. LITERATURE REVIEW.

Maksat B. Mamyrkul¹, <https://orcid.org/0000-0001-8091-0255>

Akmaral K. Abikulova¹, <https://orcid.org/0000-0001-8063-1029>

Manas E. Ramazanov¹, <https://orcid.org/0000-0002-5019-4259>

Aidos K. Bolatov^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0002-5390-4623>

Ardak M. Auyezova⁴, <https://orcid.org/0000-0001-5620-1651>

Dariga S. Smailova⁴, <https://orcid.org/0000-0002-7152-7104>

¹ Kazakh National medical university named after S.D. Asfendiyarov, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

² NCJSC «Astana Medical University», Nur-Sultan, the Republic of Kazakhstan;

³ CF « University Medical Center», Nur-Sultan, the Republic of Kazakhstan;

⁴ Kazakhstan's Medical University «Kazakhstan School of Public Health», Almaty, the Republic of Kazakhstan.

Introduction. During the COVID-19 outbreak, the entire world, including Kazakhstan, was focused on emergency care for patients with coronavirus infection. Closure of routine hospitalization for patients with chronic diseases in March 2020 resulted in increased demand for emergency medical services.

Aim. To examine global best strategies for organizing health care organizations in the COVID-19 pandemic by conducting an informative literature search.

Search Strategy. A 2-year in-depth literature review on the organization of hospital operations in the COVID-19 pandemic was conducted. Key words for the search of full-text open-access articles in the PubMed database: COVID-19, inpatient care, primary care, infection control, infection prevention and control. *Inclusion criteria:* Evidence level A, B publications: meta-analyses, systematic reviews, cohort and cross-sectional studies. *Exclusion criteria:* expert opinion in the form of short communications, promotional articles.

Results. Analysis of the literature showed that the organization of outpatient and inpatient care was an urgent problem during/after the pandemic, studied globally. Primary healthcare services were under threat during the COVID-19 pandemic and great emphasis was placed on inpatient care, particularly intensive care units. Due to the COVID-19 pandemic, polyclinics and hospitals faced organizational and financial problems against the background of increased burden on the health care system. Therefore, due to lockdown today, telemedicine communication has become the dominant method of health care delivery.

Conclusions. Thus, at this point in time of changing approaches to health care delivery, the health care system needs to be transformed with the digitalization era and COVID-19.

Key words: COVID-19, inpatient care, primary care, infection control, infection prevention.

Түйіндеме

COVID-19 ПАНДЕМИЯСЫ ЖАҒДАЙЫНДА МЕДИЦИНАЛЫҚ ҰЙЫМДАРДЫҢ ҚЫЗМЕТІН ҰЙЫМДАСТЫРУ. ӘДЕБИ ШОЛУ.

Мақсат Б. Мамырқұл¹, <https://orcid.org/0000-0001-8091-0255>

Акмарал К. Абикулова¹, <https://orcid.org/0000-0001-8063-1029>

Манас Е. Рамазанов¹, <https://orcid.org/0000-0002-5019-4259>

Айдос К. Болатов^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0002-5390-4623>

Ардак М. Ауезова⁴, <https://orcid.org/0000-0001-5620-1651>

Дарига С. Смаилова⁴, <http://orcid.org/0000-0002-7152-7104>

¹ С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

² «Астана Медицина Университеті» КеАҚ, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан Республикасы;

³ «University Medical Center» КҚ, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан Республикасы;

⁴ Қазақстандық медицина университеті «Қоғамдық денсаулық сақтау жоғары мектебі», Алматы қ., Қазақстан Республикасы.

Кіріспе. COVID-19 өршіген аралықта бүкіл әлем, соның ішінде Қазақстан коронавирустық инфекцияға шалдыққан науқастарға жедел жәрдем көрсетуге күш жұмылдырды. 2020 жылдың наурызында созылмалы аурулары бар науқастар үшін жоспарлы госпитализацияны жабу шұғыл көрсетілетін медициналық қызметтерге деген сұранысты арттырды.

Мақсаты. Әдеби дереккөздерді ақпараттық іздеу арқылы COVID-19 пандемиясы кезіндегі медициналық мекемелердің қызметін ұйымдастыру бойынша мықты әлемдік стратегияларды зерттеу.

Іздеу стратегиясы. COVID-19 пандемиясы кезіндегі стационарлардың 2 жылдық қызметін ұйымдастыру бойынша әдеби шолу жүргізілді. PubMed базасында ашық қолданыстағы толық мәтінді мақалаларды іздеуге арналған кілттік сөздер: COVID-19, стационарлық көмек, алғашқы медико-санитарлық көмек, инфекциялық бақылау, инфекцияны алдын алу және бақылау. *Іріктеу критерийлері:* А, В дәлелдеу деңгейінің жарияланымдары: мета-анализдер, жүйелік шолулар, когортты және көлденең зерттеулер. *Ерекшелік критерийлері:* қысқа хаттар түріндегі эксперттер пікірі, жарнамалық мақалалар.

Нәтиже. Әдеби дереккөздер сараптамасы бүгінгі күні COVID-19 пандемиясы кезінде/кейінгі амбулаториялық және стационарлық көмекті ұйымдастырудың әлемдік деңгейде зерттеліп жатқан өзекті мәселе екенін көрсетті. Алғашқы медико-санитарлық көмек қызметіне COVID-19 пандемиясы кезінде қауіп төнді және басты назар стационарларға, әсіресе интенсивті терапия бөлімшелеріне қойылды. COVID-19 пандемиясы уақытында денсаулық сақтау жүйесіне түсетін жүктеменің ұлғаюына байланысты поликлиника және стационарлар ұйымдастырушылық және қаржылық сипаттағы мәселелерге тап болды. Сондықтан, локдаун енгізілуімен телемедицина қазіргі таңда медициналық қызмет көрсетудің басты әдісіне айналды.

Қорытынды. Осылайша, бұл сатыда, медициналық қызмет көрсету тәсілдері өзгерген кезеңде денсаулық сақтау жүйесі цифрландыру мен COVID-19 пандемиясын есепке ала отырып, трансформацияны қажет етеді.

Түйінді сөздер: COVID-19, стационарлық көмек, алғашқы медико-санитарлық көмек, инфекциялық бақылау, инфекцияны алдын алу.

Библиографическая ссылка:

Мамырқұл М.Б., Абикулова А.К., Рамазанов М.Е., Болатов А.К., Смаилова Д.С. Организация деятельности медицинских организаций в условиях пандемии COVID-19. Обзор литературы // Наука и Здравоохранение. 2022. 4(Т.24). С. 33-43. doi 10.34689/SH.2022.24.4.005

Mamyrkul M.B., Abikulova A.K., Ramazanov M.E., Bolatov A.K., Smailova D.S. Organization of the activities of medical organizations in the context of the COVID-19 pandemic. Literature review // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2022, (Vol.24) 4, pp.33-43. doi 10.34689/SH.2022.24.4.005

Мамырқұл М.Б., Абикулова А.К., Рамазанов М.Е., Болатов А.К., Смаилова Д.С. COVID-19 пандемиясы жағдайында медициналық ұйымдардың қызметін ұйымдастыру. Әдеби шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2022. 4 (Т.24). С. 33-43. doi 10.34689/SH.2022.24.4.005

Актуальность

Ухудшение эпидемиологической ситуации в мире, связанной с распространением COVID-19 стало вызовом для многих стран мира. В период вспышки COVID-19 весь мир, в том числе Казахстан был ориентирован на оказание экстренной помощи пациентам с коронавирусной инфекцией. Закрытие плановой госпитализации для пациентов с хроническими заболеваниями в марте 2020 года привело к повышению спроса на медицинские услуги в экстренном порядке. Текущая пандемия COVID-19 подчеркивает важность разумного использования финансовых и человеческих ресурсов. Сохранение ресурсов и рабочей силы имеет первостепенное значение в здравоохранении. Важно обеспечить способность хирургов и специализированных профессионалов действовать в условиях пандемии. Следует предпринять сознательные усилия, чтобы свести к минимуму заражение в этом секторе. Высокий уровень смертности в этой группе был бы пагубным. Существующие инструменты государственного регулирования обеспечения прав граждан на получение медицинской помощи были задействованы, однако требуют оценки и корректировки, в частности вопрос реорганизации стационарной медицинской помощи.

Цель исследования: изучить мировые наилучшие стратегии по организации деятельности медицинских организаций в условиях пандемии COVID-19 путем проведения информационного поиска литературных данных.

Стратегия поиска. Проведен литературный обзор по вопросам организации деятельности стационаров в условиях пандемии COVID-19 глубиной за 2 года. Ключевые слова для поиска полнотекстовых статей открытого доступа в базе PubMed: COVID-19, inpatient care, primary healthcare, infection control, infection prevention and control. Критерии исключения публикаций в литературный обзор: резюме доклады; статьи с платным доступом; тезисы. Всего было найдено 115 источника. После ознакомления с публикациями в литературный обзор были включены 66 источников.

Критерии включения: Публикации уровня доказательности А, В; мета-анализы, систематические обзоры, когортные и поперечные исследования.

Критерии исключения: мнение экспертов в виде коротких сообщений, рекламные статьи.

Результаты исследования.

Организации первичной медико-санитарной помощи в условиях пандемии COVID-19.

Согласно Астанинской декларации первичная медико-санитарная помощь (далее – ПМСП) является краеугольным камнем устойчивой системы здравоохранения, необходимой для достижения всеобщего охвата услугами здравоохранения. Однако служба ПМСП находится под угрозой из-за текущей пандемии COVID-19 [24]. В период пандемии COVID-19 большое внимание уделялось стационарам, в частности отделениям интенсивной терапии и как было отмечено Rasanathan и Evans (2020) многие страны упустили из виду службу и стратегию ПМСП, как средство борьбы со вспышкой SARS-CoV-2 [43]. Во всем мире только небольшой процент пациентов с коронавирусной инфекцией госпитализируется в стационары. Поэтому служба ПМСП управляет основной долей медицинской помощи, связанной с COVID-19 [44] и нуждается в трансформации [29], так как именно специалисты ПМСП играют важную роль в предотвращении передачи коронавирусной инфекции и определяют время прекращения изоляции и выхода на работу [48]. Примерно 80% пациентов с лабораторно подтвержденным случаем COVID-19 имели заболевание от легкой до средней степени тяжести, с которым можно справиться без госпитализации [7]. Рекомендации ВОЗ о роли ПМСП во время пандемии COVID-19 подчеркивают важность быстрой диагностики (с учетом риска передачи SARS-CoV-2 между контактами), санитарного просвещения населения для предотвращения инфекции, и поддержание основных медицинских услуг среди населения в целом [57]. Для обеспечения безопасного и качественного предоставления медицинских услуг на уровне первичного звена необходимо планирование на основе данных, пересмотр услуг в соответствии с характеристиками эпидемии, выделение финансовых ресурсов и конкретные стратегии действий для борьбы с пандемией COVID-19 [54]. Так, одним из финансовых уроков в здравоохранении, полученных в период глобального кризиса, является подход «стратегических закупок», при котором правительство закупает предметы снабжения в соответствии с прогнозируемыми потребностями, такими как чрезвычайные ситуации в области здравоохранения, и рассматривается как основа для реагирования системы здравоохранения на пандемию [45]. Более того отсутствие достаточных ликвидных активов, вызванное отсутствием плановых и повседневных медицинских услуг, может поставить медицинские организации под угрозу банкротства.

Перегрузка системы здравоохранения во время первой волны пандемии COVID-19 привела к задержке, отмене или оказанию неоптимальных медицинских услуг при других состояниях. Например, во Франции количество амбулаторных хирургических вмешательств сократилось почти на 80% в период изоляции (15 марта - 11 мая 2020 г.) по сравнению с тем же периодом 2019 г [49]. Систематический обзор данных по 20 странам показал, что использование медицинских услуг в целом снизилось в среднем на 37%, в том числе 42% для посещений, 31% для диагностики, 30% для терапевтических средств и 28% для госпитализаций [39]. В США количество посещений амбулаторных клиник снизилось почти на 60% в течение марта 2020 года, во Франции наблюдалось сокращение числа обращений за ПМСП на 25% в апреле 2020 года, в Норвегии – на 11% по сравнению с аналогичным периодом 2019 г [50]. Опыт Нидерландов, где общее количество консультаций с поставщиками ПМСП до и во время вспышки в первой половине 2020 года было схожим, подчеркивает важность обеспечения медицинской помощи при всех проблемах со здоровьем в рамках подготовки ПМСП к крупной эпидемии, чтобы избежать сопутствующего ущерба, связанного с целеустремленным вниманием систем здравоохранения к эпидемии [51].

Пандемия COVID-19 оказала давление на системы здравоохранения Европейских стран и резко подорвала традиционный личный контакт между пациентом и врачом. Данное катастрофическое событие в широком масштабе вывело телемедицину на передний план по

сдерживанию распространения коронавирусной инфекции [21]. Связь телемедицины важна не только для оказания консультационных услуг по диагностике и выбора тактики лечения заболеваний, но и для оказания консультационных услуг по здоровому образу жизни, планированию семьи, беременности, управлению хроническими заболеваниями и коронавирусной инфекцией. Исследования показывают, что при высоком качестве технического соединения врачи и пациенты, как правило, общаются с помощью видео так же, как при личной консультации [22]. До пандемии COVID-19 только 28% врачей в США использовали телемедицину, сегодня связь телемедицины доминирующий метод оказания помощи [35]. В настоящее время дистанционное взаимодействие может составлять более половины всех контактов с пациентами в системе ПМСП [45]. В то же время исследование, проведенное среди сельских жителей Китая, указывает на неготовность и отказ пожилых людей от дистанционного консультирования [65]. Анализ обращения пожилых людей за медицинской помощью на уровне ПМСП в Австралии показал, что внедрение средств телемедицины привело к увеличению неотложных посещений в нерабочее время, однако уровни остались ниже, чем в период до пандемии (2019) [8]. Учитывая неоднозначный эффект расширения оказания медицинских услуг посредством телемедицины, ниже представлены положительные и отрицательные стороны проведения телемедицины, полученные в результате исследования, проведенного в Канаде (Таблица 1) [9].

Таблица 1.

Положительные и отрицательные стороны связи телемедицины.

(Table 1. Positive and negative aspects of the telemedicine connection).

	Положительные стороны	Отрицательные стороны
Доступность для пациентов	Отсутствие необходимости в поездках на прием. Удобное планирование приема.	Технологические барьеры для пациентов.
Оперативность оказания помощи	Повышение эффективности последующего лечения Возможность чаще видеть пациентов, когда это необходимо. Повышение скорости оказания помощи (более короткое время ожидания приема, более короткая продолжительность консультации) и меньшее количество пропущенных приемов. Отсутствие необходимости личных встреч в ситуациях, когда истории болезни пациента достаточно для постановки диагноза.	Сложность постановки диагноза без физического осмотра и визуальной информации. Дублирование посещений (необходимость возможности заранее оценить уместность телемедицинской консультации)
Профессиональные воздействия	Гибкость планирования приемов для врачей и доступность для пациентов.	Создание команд (меньший обмен компетенциями, сокращение социальных контактов). Технологические ограничения для поставщиков услуг и их практики
Относительные аспекты медицинской помощи	Облегчает общение	Сложность поддержания терапевтических отношений. Ограниченное участие пациентов и изменения в ожиданиях пациентов.

Пандемия COVID-19 неоднозначно повлияла на условия труда врачей первичного звена здравоохранения. Исследование, проведенное в Швеции, выявило две основные категории: «организация труда и распорядок дня» и «психосоциальная рабочая среда». Как было отмечено, повышенная гибкость, в том числе более ориентированное на пациента оказание помощи, и новые средства межорганизационных и внутриорганизационных взаимодействий были восприняты врачами как положительные. В то же время, повышенная нагрузка, информационная перегрузка, а также этические соображения и чувство неуверенности сделали рабочую среду напряженной для врачей [19]. Несмотря на снижение заболеваемости коронавирусной инфекцией, изоляция создала новые проблемы для практикующих врачей первичного звена, которые ведут пациентов с хроническими заболеваниями [56]. Последние данные показали, что артериальная гипертензия, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания и хроническая обструктивная болезнь легких были наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями у пациентов с COVID-19 [57]. Одним из вариантов решения вопроса о мониторинге состояния пациентов с хроническими заболеваниями в период изоляции на уровне ПМСП является использование медицинских датчиков и носимых устройств, однако, согласно результатам одного систематического обзора необходима согласованность технологических разработок с рабочими процессами ПМСП [42]. Также изоляция отрицательно повлияла на медицинское консультирование и социальную поддержку женщин в период беременности и раннем послеродовом периоде [11].

ПМСП как часть системы медицинской помощи при туберкулезе осуществляет проведение информационно-разъяснительной работы, организацию и проведение флюорографического обследования, туберкулинодиагностики детей и подростков, дальнейшее направление на обследование лиц при подозрении на туберкулез, организацию и проведение вакцинации против туберкулеза, обследование контактных лиц и амбулаторное лечение пациентов [2]. Однако, последние данные свидетельствуют о том, что пандемия COVID-19 оказала негативное влияние на противотуберкулезные службы: как на пациентов, так и на поставщиков услуг. Кроме того, страх и стигма, испытываемые медицинскими работниками и пациентами привели к снижению выявления случаев туберкулеза [15]. Более того, пандемия COVID-19 препятствовала обращению за медицинской помощью, мешала некоторым пациентам проходить лечение от туберкулеза и усиливала нежелание медицинских работников лечить пациентов [3, 52]. На данный момент известны следующие рекомендации по медицинской помощи в период социальной изоляции: (1) использование возможностей телемедицины для лечения туберкулеза, (2) проведение сбора мокроты в хорошо вентилируемом помещении дома при условии надлежащим образом защищенного медицинского персонала, (3) переход на пероральные и более короткие схемы лечения, (4) лекарственное обеспечение для контроля хронических заболеваний

доступных в течение продолжительного периода времени для сокращения количества посещений медицинских учреждений [16].

В Республике Казахстан на уровне первичного звена разграничены потоки пациентов, организованы фильтр-кабинеты поликлиник, созданы ситуационные центры при медицинских организациях, организованы консультативные группы с участием профильных специалистов, включены 5 антиковидных препаратов в рамках бесплатного амбулаторного лекарственного обеспечения. На сегодняшний день в стране функционируют 3 430 мобильных бригад, в т.ч. 1752 на селе. Для работы на уровне первичной медико-санитарной помощи утверждены алгоритмы действий мобильной бригады ПМСП, бригад скорой медицинской помощи в условиях КВИ COVID-19, специалистов ПМСП при амбулаторном наблюдении пациентов с COVID-19 на дому, более того утвержден алгоритм оказания медицинской реабилитации на амбулаторно-поликлиническом уровне (3 этап), в том числе посредством информационно-коммуникационных технологий для оказания дистанционных медицинских услуг, чек-лист амбулаторного наблюдения за больными с бессимптомной, легкой формой COVID-19, и пневмонией (вероятный случай COVID-19). Расширение программ оказания медицинской помощи на дому во время пандемии, направленных на снижение риска передачи COVID-19, а также на поддержание высокого качества ухода и непрерывности лечения, особенно для людей, живущих с хроническими заболеваниями, стало продолжением развития оказания услуг на уровне ПМСП во всем мире [40]. Помимо этого в некоторых странах (Канада, Ирландия, Португалия, США) была расширена сфера практической деятельности фармацевтов, которым было разрешено продлевать рецепты сверх того, что им было разрешено ранее, и выписывать определенные лекарства, а в Шотландии фармацевты смогли оказывать поддержку большему количеству пациентов за счет расширения службы по лечению заболеваний легких, чтобы снизить нагрузку на всю систему здравоохранения и гарантировать, что пациенты продолжают получать необходимые лекарства [43]. В то же время нельзя забывать о необходимости усиления программ управления антимикробными препаратами [4]. Так как согласно систематическому обзору Quincho-Lopez et al. (2021) распространенность самолечения COVID-19 колебалась от <4% до 88,3%, и антибиотики оказались одной из наиболее часто используемых групп препаратов для самолечения [44]. В то же время, такие меры, как переход от бумажных рецептурных бланков к электронным рецептам, более широкое использование шкафчиков самообслуживания или специальных стоек для приема лекарств, доставка лекарств на дом, выдача лекарств на более длительные сроки, минимизировали распространение COVID-19, обеспечивая при этом получение пациентами своих лекарств [5, 10].

По словам вице-президента Всемирного банка *Mamta Murthi* «Текущий кризис нанес разрушительный ущерб здоровью и экономике, но также создал уникальную возможность для трансформационных

изменений системы здравоохранения». Так, в отчете Всемирного банка о переосмыслении ПМСП после COVID-19 определены следующие четыре структурных сдвига в ПМСП [61].

1. от низкокачественных до высококачественных услуг, предоставляемых мультидисциплинарными командами, для расширения спектра и качества помощи;

2. от фрагментированной помощи до интеграции, ориентированной на человека, при которой сплоченные команды ПМСП координируют помощь с учетом потребностей пациентов;

3. от несправедливости к справедливости и подотчетности, при которых справедливое и эффективное оказание ПМСП способствует и вознаграждает подотчетность за результаты в отношении здоровья;

4. от нестабильности к устойчивости, когда бригады ПМСП проводят эпиднадзор и разъяснительную работу в области общественного здравоохранения, а планирование и распределение ресурсов в секторе здравоохранения включают в себя резкий рост финансовых и кадровых ресурсов.

Пандемия COVID-19 также подчеркнула важную роль интеграции услуг ПМСП с другими услугами здравоохранения и основными функциями общественного здравоохранения для уменьшения прямых последствий COVID-19 за счет координации помощи людям, живущим с хроническими заболеваниями, включая организацию госпитализаций, интенсивной терапии и лечения после выписки. Более того, интеграция услуг ПМСП с услугами общественного здравоохранения, психического здоровья и социальной

помощи также помогает снизить косвенное воздействие COVID-19 на людей, живущих с хроническими заболеваниями [41].

Инфекционный контроль в условиях пандемии COVID-19.

Немаловажную роль в условиях круглосуточных стационаров играет профилактика внутрибольничных инфекций, в том числе COVID-19.

В одном исследовании описывается готовность стационаров к пандемии COVID-19 в штате Нью-Йорк. В начале пандемии эпидемиологи больниц и персонал инфекционного контроля опирались на общедоступную информацию о данном новом заболевании. Затем руководство Центра по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention) помогли определить подходящие средства индивидуальной защиты, определить «процедуру образования аэрозолей» и попытались прояснить и сообщить о быстро меняющихся рекомендациях, предлагаемых федеральным правительством, правительством штата и города. Важно отметить, что эпидемиологи больниц быстро обучили персонал отделений COVID-19 об оптимальном формате надевания и снятия СИЗ, а онлайн-видео и учебные материалы были распространены по всей больнице [33].

В таблице 2 представлены противозидемические мероприятия по нераспространению коронавирусной инфекции (COVID-19) с позиции доказательной медицины.

Таблица 2.

Противозидемические мероприятия по нераспространению коронавирусной инфекции (COVID-19) с позиции доказательной медицины

(Table 2. Anti-epidemic measures to prevent the spread of coronavirus infection (COVID-19) from the perspective of evidence-based medicine).

Пути передачи	Случай	Противозидемические / профилактические мероприятия/
1	2	3
Вертикальный (от матери к ребенку) <i>Трансплацентарный (внутриутробный)</i>	- Перинатальная инфекция 2019-nCoV может оказывать неблагоприятное воздействие на новорожденных, вызывая такие проблемы, как дистресс плода, преждевременные роды, респираторный дистресс, тромбоцитопения, сопровождающаяся нарушением функции печени, и даже смерть. Однако вертикальная передача 2019-nCoV еще не подтверждена [67]. - COVID-19 был обнаружен у новорожденного, рожденного женщиной с инфекцией COVID-19 через 36 часов после рождения в больнице Ухань Тунцзи [25] - 6 февраля 2020 года новорожденный, родившийся от беременной женщины с пневмонией COVID-19, дал положительный результат на инфекцию SARS-CoV-2 через 36 часов после рождения [68].	Итак, разумно предположить, что новорожденный может быть инфицирован COVID-19, и, следовательно, новорожденных следует помещать в отдельные комнаты, чтобы избежать контакта с любым источником инфекции. Однако согласно рекомендациям ВОЗ, даже при наличии подозреваемой или подтвержденной инфекции COVID-19 мать должна оставаться в одном помещении с младенцем после родов и иметь возможность кормить его грудью и поддерживать с ним контакт по принципу «кожа к коже»; при этом ей следует содействовать в соблюдении правил профилактики инфекций. При этом во многих странах новорожденных принято содержать отдельно от матери при наличии у нее подтвержденной или подозреваемой коронавирусной инфекции, что повышает риск их смерти или пожизненных проблем со здоровьем. Такая практика особенно распространена в беднейших странах, на долю которых приходится наибольшие показатели недоношенности и младенческой смертности [1].

Продолжение Таблицы 2.
(Table 2 continuation).

1	2	3
Фекально-оральный	<p>У более чем 20% пациентов с SARS-CoV-2 результат теста на вирусную РНК в кале оставался положительным даже после того, как результаты теста на вирусную РНК в дыхательных путях были отрицательными [64].</p> <p>Среднее время от появления симптомов до первых отрицательных результатов ОТ-ПЦР путем забора мазка из ротоглотки у выздоровевших пациентов составило 9,5 (6,0–11,0) дней (N=66). У 11 выздоровевших пациентов (16,7%) все еще были получены положительные результаты теста на вирусную РНК из образцов кала [37].</p>	<p>Следует принимать во внимание профилактику фекально-оральной передачи, чтобы контролировать распространение вируса. Результаты исследования подчеркивают клиническую значимость тестирования РНК вируса в кале с помощью полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией в реальном времени (ОТ-ПЦР), поскольку с помощью теста можно контролировать инфекционные вирионы, выделяемые из желудочно-кишечного тракта.</p> <p>Поэтому исследователи настоятельно рекомендовали, чтобы тестирование с помощью rRT-PCR на SARS-CoV-2 из кала проводилось в плановом порядке у пациентов с SARS-CoV-2.</p>
Нозокомиальный (внутрибольничный / госпитальный)	<p>Нозокомиальной передаче COVID-19 способствуют мобильные телефоны медицинских работников, оборудование [38].</p>	<p>Бдительность в отношении основных мер инфекционного контроля, включая ношение хирургических масок, гигиену рук и гигиену окружающей среды, по-прежнему остается фундаментальной и важной в предотвращении передачи SARS-CoV-2 от человека к человеку. В случае заражения COVID-19 исключить от работы медработников и наблюдать в течение 14 дней после последнего контакта</p>
Аэрозольный	<p>Маленькие капельки диаметром от субмикрона до примерно 10 мкм, образующиеся во время речи и кашля, содержат вирусные частицы, которые могут оставаться жизнеспособными и заразными в аэрозолях в течение 3 часов [17,54].</p>	<p>Вентиляция помещений существенно сокращает время попадания капель в воздух из дыхательных путей. Плохо вентилируемые и населенные места, такие как общественный транспорт и дома престарелых, были зарегистрированы как места передачи вируса, несмотря на профилактическое дистанцирование. Наличие мелких капелек из дыхательных путей в таких плохо вентилируемых помещениях может способствовать распространению SARS-CoV-2.</p>
Трансмиссивный	- Отсутствие информации	-

Учитывая высокую контагиозность и имеющиеся сообщения о передаче COVID-19 среди пациентов и врачей [18,62], вопросы распространения COVID-19 в медицинских учреждениях имеет решающее значение [12]. Применение строгих мер профилактики и контроля инфекционных заболеваний, такие как использование одноместных больничных изоляторов и одноразовых средств индивидуальной защиты, является ресурсоемким [13,56]. В свою очередь в Таблице 3 представлены рекомендации по профилактике и борьбе с инфекциями, связанными с COVID-19, для медицинских учреждений в странах с низким и средним уровнем дохода [12]. Более того риски воздействия COVID-19 на медицинских работников должны оцениваться и интерпретироваться в полном контексте источников воздействия на рабочем месте и в сообществе; необходимы дополнительные инвестиции для учета привычного поведения и совместного приема пищи среди коллег, а также для улучшения стратегий профилактики инфекций для снижения передачи инфекции [23].

Помимо рекомендаций представленных в Таблице 3, имеется ряд следующих стратегий, направленных на

снижение риска распространения внутрибольничной инфекции COVID-19 [55]:

- Обучение работников из группы риска, предотвращение неблагоприятных производственных событий, способствующих распространению инфекции, таких как собрания и ненормированный рабочий день, а также применение удаленной работы, где это возможно [20];
- Меньшее количество персонала, работающего немного дольше, может снизить риск воздействия на несколько медицинских работников. Если возможно, персонал должен избегать работы как в отделениях COVID-19, так и в отделениях, где нет COVID-19, поскольку это может увеличить риск перекрестной передачи [34];
- Рекомендуется группировать пациентов с подозрением на COVID-19 в хорошо проветриваемом помещении, когда отдельные палаты недоступны [66];
- Плановые операции и некритические визиты следует отложить. При респираторных симптомах необходимо соблюдать протоколы сортировки при поступлении. Сортировка должна ограничивать вход в больницу с мониторингом температуры. Входы в

больницы, залы ожидания и палаты пациентов должны иметь дезинфицирующие средства для рук с содержанием спирта 60–95% и контейнеры для

неконтактных отходов. Для изоляции сортировочного персонала необходимо установить физический барьер из пластика или стекла [6];

Таблица 3.

Рекомендации по профилактике и борьбе с инфекциями, связанными с COVID-19, в медицинских учреждениях в странах с низким и средним уровнем дохода [12,13,56].

(Table 3. Recommendations for the prevention and control of COVID-19-associated infections in healthcare settings in low- and middle-income countries [12,13,56]).

Изоляция и группировка	Когда случаи COVID-19 носят спорадический характер, предлагается размещать лица с подозрением или подтвержденным диагнозом COVID-19 в отдельных изолированных палатах, если таковые имеются.	Слабая рекомендация, очень низкое качество доказательств.
	Когда нет отдельных изоляторов или когда наблюдается всплеск случаев, рекомендуется объединять пациентов с подтвержденным COVID-19 в группы.	Настоятельная рекомендация, низкое качество доказательств.
	Когда нет отдельных изоляторов или когда наблюдается всплеск случаев, рекомендуется выделять пациентов с подозрением на заболевание отдельно или помещать в изолированные палаты.	Настоятельная рекомендация, низкое качество доказательств.
Работники здравоохранения	При возможности, предлагается назначать группы преданных своему делу медицинских работников для оказания помощи исключительно пациентам с COVID-19.	Слабая рекомендация, очень низкое качество доказательств.
	Когда невозможно создать специальные бригады, рекомендуется строго соблюдать местные рекомендации по СИЗ и гигиене рук, чтобы свести к минимуму риск перекрестного заражения или передачи инфекции между медицинским персоналом и пациентами.	Настоятельная рекомендация, низкое качество доказательств.
Посетители	В больницах, где персонал может оказывать полный объем медицинской помощи, предлагается установить ограничения для посетителей в соответствии с местными нормами и правилами.	Неклассифицированное утверждение.
	Когда посетители необходимы для ухода за пациентами, рекомендуется свести количество посетителей к минимуму.	Сильная рекомендация, очень низкое качество доказательств.
	Когда посетители необходимы для ухода за пациентами, рекомендуется посетителям использовать соответствующие СИЗ и проводить обучение гигиене рук, а также надеванию и снятию СИЗ.	Настоятельная рекомендация, очень низкое качество доказательств.
	Предлагается размещать баннеры у входа в медицинские учреждения, чтобы информировать посетителей о симптомах COVID-19, и проверять посетителей на наличие симптомов перед посещением. Также следует вести журналы посещений.	Слабая рекомендация, очень низкое качество доказательств.

- Поскольку сроки тестирования на COVID-19 могут быть длительными, пациентов следует распределять по разным отделениям в соответствии с их историей болезни и вероятностью развития COVID-19. Таким образом, COVID-19 положительные и отрицательные пациенты разделяются как можно раньше [64];

- Хорошо проветриваемые помещения с высокой скоростью воздухообмена более важны для контроля COVID-19, чем создание положительного или отрицательного давления [14];

- Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) и Центр по контролю и профилактике заболеваний (CDC) подчеркивают важность технических средств управления для лечения пациентов, такие как: перегородки в зонах сортировки, занавески вокруг каждой кровати, герметичные системы аспирации у интубированных пациентов [27];

- Очистка окружающих поверхностей и оборудования дезинфицирующими средствами, которые обычно используются в больнице, адекватна и эффективна [26]. COVID-19 чувствителен к этиловому

спирту, повидон-йоду, гипохлориту натрия, хлориду бензалкония, перекиси водорода и крезоловому мылу [49]. Все поверхности, включая полы, стены и предметы в помещениях с COVID-19, должны быть продезинфицированы. Дезинфекцию следует проводить три раза в день и всякий раз, когда происходит заражение. Персонал, занимающийся уборкой, должен носить соответствующие СИЗ.

Заключение

Таким образом, на данном этапе в период изменения подходов к оказанию медицинской помощи, система здравоохранения нуждается в трансформации с учетом эпохи цифровизации и COVID-19.

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

Благодарность. Научно-техническая программа «Национальная программа внедрения персонализированной и превентивной медицины в Республике Казахстан», OR12165486. ClinicalTrials.gov ID:NCT05122832. Одобрено Локальной этической комиссией Казахского Национального

медицинского университета им.С.Д.Асфендиярова). В составе временного научного коллектива КМУ «ВШОЗ» Смаилова Д.С.

Литература:

1. Новое исследование убедительно свидетельствует об опасности разлучения новорожденных с матерями во время пандемии COVID-19. <https://www.who.int/ru/news/item/16-03-2021-new-research-highlights-risks-of-separating-newborns-from-mothers-during-covid-19-pandemic>. (Accessed September 8, 2021).
2. Приказ Министра здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 2 февраля 2016 года № 77. Зарегистрирован в Министерстве юстиции Республики Казахстан 3 марта 2016 года № 13384 Об утверждении Стандарта организации оказания населению медицинской помощи при туберкулезе.
3. *Adepoju P.* Tuberculosis and HIV responses threatened by COVID-19 // *The Lancet HIV*, 2020. 7(5), e319–e320. [https://doi.org/10.1016/s2352-3018\(20\)30109-0](https://doi.org/10.1016/s2352-3018(20)30109-0)
4. *Adebisi Y.A., Alaran A.J., Okereke M., Oke G.I., Amos O.A., Olaoye O.C., Lucero-Prisno D.E.* COVID-19 and Antimicrobial Resistance: A Review // *Infectious Diseases: Research and Treatment*, 2021. 14. <https://doi.org/10.1177/11786337211033870>
5. *Andrikopoulos S., Johnson G.* The Australian response to the COVID-19 pandemic and diabetes - Lessons learned // *Diabetes research and clinical practice*, 2020. 165, 108246. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108246>
6. *Ağalar C., Öztürk Engin D.* Protective measures for COVID-19 for healthcare providers and laboratory personnel // *Turkish journal of medical sciences*, 2020. 50(SI-1), 578–584. <https://doi.org/10.3906/sag-2004-132>
7. *Blazey-Martin D., Barnhart E., Gillis J., Vazquez G.A.* Primary Care Population Management for COVID-19 Patients // *J Gen Intern Med.* 2020;35(10):3077. doi:10.1007/S11606-020-05981-1
8. *Bartholomaeus J.D., Inacio M.C., Williams H., Wesselingh S.L., Caughey G.E.* Primary healthcare utilisation by older Australians during the COVID-19 pandemic // *Internal medicine journal*, 2021. 51(5), 818–820. <https://doi.org/10.1111/imj.15328>
9. *Breton M., Sullivan E.E., Deville-Stoetzel N., McKinsty D., DePuccio M., Sriharan A., Deslauriers V., Dong A., McAlearney A.S.* Telehealth challenges during COVID-19 as reported by primary healthcare physicians in Quebec and Massachusetts // *BMC family practice*, 2021. 22(1), 192. <https://doi.org/10.1186/s12875-021-01543-4>
10. *Brey Z., Mash R., Goliath C., Roman D.* Home delivery of medication during Coronavirus disease 2019, Cape Town, South Africa: Short report // *African journal of primary health care & family medicine*, 2020. 12(1), e1–e4. <https://doi.org/10.4102/phcfm.v12i1.2449>
11. *Ceulemans M., Verbakel J.Y., Calsteren K. Van, Eerdeken A., Allegaert K., Foulon V.* SARS-CoV-2 Infections and Impact of the COVID-19 Pandemic in Pregnancy and Breastfeeding: Results from an Observational Study in Primary Care in Belgium // *Int J Environ Res Public Health*. 2020. 17(18):1-10. <https://doi.org/10.3390/IJERPH17186766>
12. *Cobb N., Papali A., Pisani L., Schultz M.J., Ferreira J.C.* COVID-LMIC Task Force and the Mahidol-Oxford Research Unit (MORU) (2021). Pragmatic Recommendations for Infection Prevention and Control Practices for Healthcare Facilities in Low- and Middle-Income Countries during the COVID-19 Pandemic // *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 104(3_Suppl), 25–33. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.20-1009>
13. *Cobb N., Papali A., Pisani L., Schultz M.J., Ferreira J.C.*, COVID-LMIC Task Force and the Mahidol-Oxford Research Unit (MORU). Pragmatic Recommendations for Infection Prevention and Control Practices for Healthcare Facilities in Low- and Middle-Income Countries during the COVID-19 Pandemic // *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 2021. 104(3_Suppl), 25–33. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.20-1009>
14. *Cook T.M.* Personal protective equipment during the coronavirus disease (COVID) 2019 pandemic - a narrative review // *Anaesthesia*, 2020. 75(7), 920–927. <https://doi.org/10.1111/anae.15071>
15. *Dlangalala T., Musekiwa A., Brits A., Maluleke K., Jaya Z.N., Kgarosi K., Mashamba-Thompson T.* Evidence of TB Services at Primary Healthcare Level during COVID-19: A Scoping Review // *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 2021. 11(12), 2221. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11122221>
16. *Doremalen N., Bushmaker T., Morris D.H. et al.* Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1 // *N Engl J Med*. 2020. 382(16):1564-1567. doi:10.1056/NEJMC2004973
17. *Duy C., Nong V.M., Van Ngo A, Doan T.T., Nguyen T.Q., Truong P.T., Olson L., Larsson M.* Nosocomial Coronavirus Disease Outbreak Containment, Hanoi, Vietnam, March-April 2020 // *Emerging infectious diseases*, 2021. 27(1), 10–17. <https://doi.org/10.3201/eid2701.202656>
18. *Fernemark H., Skagerström J., Seing I., Hardstedt M., Schildmeijer K., Nilsen P.* Working conditions in primary healthcare during the COVID-19 pandemic: an interview study with physicians in Sweden // *BMJ open*, 2022.12(2), e055035. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-055035>
19. Fellows of the Collegium Ramazzini. 24th Collegium Ramazzini Statement: Prevention of Work-Related Infection in the COVID-19 Pandemic // *Annals of global health*, 2020. 86(1), 79. <https://doi.org/10.5334/aogh.2929>
20. *Garattini L., Martini M.B., Zanetti M.* More room for telemedicine after COVID-19: lessons for primary care? // *Eur J Heal Econ*. 2021. 22(2):1. doi:10.1007/S10198-020-01248-Y
21. *Greenhalgh T., Koh G.Ch, Car J.* Covid-19: a remote assessment in primary care // *BMJ*. 2020;368. doi:10.1136/BMJ.M1182
22. *Gohil S.K., Quan K.A., Madey K.M., King-Adelsohn S., Tjoa T., Tifrea D., Crews B.O., Monuki E.S., Khan S. et al.* Infection prevention strategies are highly protective in COVID-19 units while main risks to healthcare professionals come from coworkers and the community // *Antimicrobial resistance and infection control*, 2021. 10(1), 163. <https://doi.org/10.1186/s13756-021-01031-5>
23. *Haldane V., Zhang Z., Abbas R.F., et al.* Original research: National primary care responses to COVID-19: a

rapid review of the literature // *BMJ Open*. 2020;10(12). doi:10.1136/BMJOPEN-2020-041622

24. Huijun Chen, Juanjuan Guo, Chen Wang, Fan Luo, Xuechen Yu, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records // *Lancet* (London, England). 2020. 395(10226):809-815. doi:10.1016/S0140-6736(20)30360-3

25. Ha J.F. The COVID-19 pandemic, personal protective equipment and respirator: A narrative review // *International journal of clinical practice*, 2020. 74(10), e13578. <https://doi.org/10.1111/ijcp.13578>

26. Islam M.S., Rahman K.M., Sun Y., Qureshi M.O., Abdi I., Chughtai A.A., Seale H. Current knowledge of COVID-19 and infection prevention and control strategies in healthcare settings: A global analysis // *Infection control and hospital epidemiology*, 2020. 41(10), 1196–1206. <https://doi.org/10.1017/ice.2020.237>

27. Juan M Pericà, David Cucchiari, et al. Hospital at home for the management of COVID-19: preliminary experience with 63 patients // *Infection*, 2020. pp. 1-6, <http://dx.doi.org/10.1007/s15010-020-01527-z>

28. Krist A.H., DeVoe J.E., Cheng A., Ehrlich T., Jones S.M. Redesigning Primary Care to Address the COVID-19 Pandemic in the Midst of the Pandemic // *Ann Fam Med*. 2020. 18(4):349. <https://doi.org/10.1370/AFM.2557>

29. Keene C., Mohr-Holland E., Cassidy T., Scott V., Nelson A., Furin J., Triviño-Duran L. How COVID-19 could benefit tuberculosis and HIV services in South Africa // *The Lancet. Respiratory medicine*, 2020. 8(9), 844–846. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30311-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30311-8)

30. Kweiner S. Interest in hospital-at-home programs explodes during COVID-19, 2020, <https://www.aamc.org/news-insights/interest-hospital-home-programs-explodes-during-covid-19>

31. Koster E.S., Philibert D., Bouvy M.L. Impact of the COVID-19 epidemic on the provision of pharmaceutical care in community pharmacies // *Research in social & administrative pharmacy : RSAP*, 2021. 17(1), 2002–2004. <https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2020.07.001>

32. Kelly M Griffin, Maria G Karas, Natalia S Ivascu, Lindsay Lief. Hospital Preparedness for COVID-19: A Practical Guide from a Critical Care Perspective // *Am J Respir Crit Care Med*. 2020. 201(11):1337-1344. <https://doi.org/10.1164/RCCM.202004-1037CP>

33. Khalefa M.A., Khadabadi N.A., Moores T.S., Hossain F.S. Evidence-based review of safe theatre practice during the COVID-19 pandemic beyond personal protective equipment // *Annals of the Royal College of Surgeons of England*, 2021. 103(2), 88–95. <https://doi.org/10.1308/rcsann.2020.7007>

34. Lin S., Sattler A., Smith M. Retooling Primary Care in the COVID-19 Era // *Mayo Clin Proc*. 2020. 95(9):1831. doi:10.1016/J.MAYOCP.2020.06.050

35. Lim J., Broughan J., Crowley D., O'Kelly B., Fawsitt R., Burke M.C., McCombe G., Lambert J.S., Cullen, W. (2021). COVID-19's impact on primary care and related mitigation strategies: A scoping review // *The European journal of general practice*, 27(1), 166–175. <https://doi.org/10.1080/13814788.2021.1946681>

36. Ling Y., Xu S.-B., Lin Y.-X., et al. Persistence and clearance of viral RNA in 2019 novel coronavirus disease

rehabilitation patients // *Chin Med J (Engl)*. 2020. 133(9):1039. doi:10.1097/CM9.0000000000000774

37. Miralles O., Sanchez-Rodriguez D., Marco E., Annweiler C., Baztan A., Betancor E., Cambra A., Cesari M., Fontecha B.J. et al. Unmet needs, health policies, and actions during the COVID-19 pandemic: a report from six European countries // *European geriatric medicine*, 2021. 12(1), 193–204. <https://doi.org/10.1007/s41999-020-00415-x>

38. Moynihan R., Sanders S., Michaleff Z.A., Scott A.M., Clark J., To E.J., Albarqouni L. 2020. Pandemic impacts on healthcare utilisation: A systematic review // *MedRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.10.26.20219352>

39. OECD, Realising the Potential of Primary Health Care, OECD Health Policy Studies, OECD Publishing, Paris, 2020 <https://doi.org/10.1787/a92adee4-en>. (Accessed 28 December, 2021).

40. OECD. Realising the full potential of primary health care; 2019. Available from: <http://www.quotidianosanita.it/allegati/allegato489982.pdf>. Accessed 28 December, 2021.

41. Peyroteo M., Ferreira I.A., Elvas L.B., Ferreira J.C., Lapao L.V. Remote Monitoring Systems for Patients With Chronic Diseases in Primary Health Care: Systematic Review // *JMIR mHealth and uHealth*, 2021. 9(12), e28285. <https://doi.org/10.2196/28285>

42. Quincho-Lopez A., Benites-Ibarra C.A., Hilario-Gomez M.M., Quijano-Escate R., Taype-Rondan A. Self-medication practices to prevent or manage COVID-19: A systematic review // *PloS one*, 2021. 16(11), e0259317. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0259317>

43. Rasanathan K., Evans T.G. Primary health care, the declaration of astana and COVID-19 // *Bulletin of the World Health Organization*, 2020. 98(11), 801–808. <https://doi.org/10.2471/BLT.20.252932>

44. Rawaf S., Allen L.N., Stigler F.L., et al. Lessons on the COVID-19 pandemic, for and by primary care professionals worldwide // *Eur J Gen Pract*. 2020;26(1):129. <https://doi.org/10.1080/13814788.2020.1820479>

45. Rifkin S.B., Fort M., Patcharanarumol W., Tangcharoensathien V. Primary healthcare in the time of COVID-19: breaking the silos of healthcare provision // *BMJ Global Health*, 2021. 6(11), e007721. <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2021-007721>

46. Rawaf S., Allen L.N., Stigler F.L., Kringos D., Quezada Yamamoto H., van Weel C., Global Forum on Universal Health Coverage and Primary Health Care (2020). Lessons on the COVID-19 pandemic, for and by primary care professionals worldwide // *The European journal of general practice*, 26(1), 129–133. <https://doi.org/10.1080/13814788.2020.1820479>

47. Roberge R.J. Evaluation of the rationale for concurrent use of N95 filtering facepiece respirators with loose-fitting powered air-purifying respirators during aerosol-generating medical procedures // *American journal of infection control*, 2008. 36(2), 135–141. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2007.04.284>

48. Summer A.K., Summer R.S., Solga S.F., Spacek L.A. COVID-19 Retesting in the Primary Care Setting // *Am J Med Sci*. 2020. 360(2):196. <https://doi.org/10.1016/J.AMJMS.2020.05.001>

49. Strengthening the frontline: How primary health

care helps health systems adapt during the COVID 19 pandemic. OECD. (2021, February 10). Retrieved December 27, 2021, from <https://www.oecd.org/coronavirus/policy-responses/strengthening-the-frontline-how-primary-health-care-helps-health-systems-adapt-during-the-covid-19-pandemic-9a5ae6da/#contactinfo-d7e3393>

50. Schers H., van Weel C., van Boven K., et al. The COVID-19 pandemic in the Netherlands: Impact on primary care // COVID-19: Annals of Family Medicine. [cited December 27, 2021]. Available from: <https://deepblue.lib.umich.edu/bitstream/handle/2027.42/154735/Schers%20Deep%20Blue%20article%20file.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

51. Soko R.N., Burke R.M., Feasey H., Sibande W., Nliwasa M., Henrion M., Khundi M. et al. Effects of Coronavirus Disease Pandemic on Tuberculosis Notifications, Malawi. *Emerging infectious diseases*, 2021. 27(7), 1831–1839. <https://doi.org/10.3201/eid2707.210557>

52. Somsen G.A., Rijn C., Kooij S., Bem R.A., Bonn D. Small droplet aerosols in poorly ventilated spaces and SARS-CoV-2 transmission // *Lancet Respir Med*. 2020;8(7):658. doi:10.1016/S2213-2600(20)30245-9

53. Shbaklo N., Lupia T., De Rosa F.G., Corcione S. Infection Control in the Era of COVID-19: A Narrative Review // *Antibiotics* (Basel, Switzerland), 2021. 10(10), 1244. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10101244>

54. Thiago Dias Sarti, Wellington Serra Lazarini, Leonardo Ferreira Fontenelle, Ana Paula Santana Coelho Almeida. What is the role of Primary Health Care in the COVID-19 pandemic? *Epidemiol e Serv saude Rev do Sist Unico Saude do Bras*. 2020. 29(2):e2020166. <https://doi.org/10.5123/S1679-49742020000200024>

55. The Lancet Respiratory Medicine. COVID-19 heralds a new era for chronic diseases in primary care // *Lancet Respir Med*. 2020. 8(7):647. doi:10.1016/S2213-2600(20)30274-5

56. Tadic M., Cuspidi C., Sala C. COVID-19 and diabetes: Is there enough evidence? // *J Clin Hypertens* (Greenwich). 2020;22(6):943-948. doi:10.1111/JCH.13912

57. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation report - 101. Geneva: World Health Organization; 2020. (accessed on 28 December 2021).

58. World Health Organization. World Health Organization (WHO) Information Note: Tuberculosis and COVID-19. Available online: <https://www.who.int/docs/default-source/documents/tuberculosis/infonote-tb-covid-19.pdf> (accessed on 28 December 2021).

59. World Bank Group. (2021, July 26). Well-designed primary health care can help flatten the curve during health crises like covid-19. World Bank. Retrieved December 27, 2021, from <https://www.worldbank.org/en/news/press-release/2021/06/28/well-designed-primary-health-care-can-help-flatten-the-curve-during-health-crises-like-covid-19>

60. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J.,

Wang B., Xiang H., Cheng Z., Xiong Y., Zhao Y., Li Y., Wang X., Peng Z. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China // *JAMA*, 2020. 323(11), 1061–1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>

61. Wake R.M., Morgan M., Choi J., Winn S. Reducing nosocomial transmission of COVID-19: implementation of a COVID-19 triage system // *Clinical medicine* (London, England), 2020. 20(5), e141–e145. <https://doi.org/10.7861/clinmed.2020-0411>

62. Xiao F., Tang M., Zheng X., Liu Y., Li X., Shan H. Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2 // *Gastroenterology*. 2020. 158(6):1831. doi:10.1053/J.GASTRO.2020.02.055

63. Yetmar Z.A., Issa M., Munawar S., Burton M.C., Pureza V., Sohail M.R., Mehmood T. Inpatient Care of Patients with COVID-19: A Guide for Hospitalists // *The American journal of medicine*, 2020. 133(9), 1019–1024. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2020.03.041>

64. Zhang T., Shen X., Liu R. et al. The impact of COVID-19 on primary health care and antibiotic prescribing in rural China: qualitative study // *BMC Health Serv Res* 2021. 21, 1048. <https://doi.org/10.1186/s12913-021-07082-z>

65. Zhu H., Wang L., Fang C., et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia // *Transl Pediatr*. 2020. 9(1):51. doi:10.21037/TP.2020.02.06

66. Wuhan Tongji Hospital diagnoses the first case of neonatal infection of the new coronavirus <http://society.people.com.cn/n1/2020/0205/c1008-31572959.html> (Accessed September 8, 2021).

References:

1. Novoe issledovanie ubeditel'no svidetel'stvuet ob opasnosti razlucheniya novorozhdennykh s materyami vo vremya pandemii COVID-19 [New research provides strong evidence for the risk of separation of newborns from their mothers during the COVID-19 pandemic]. <https://www.who.int/ru/news/item/16-03-2021-new-research-highlights-risks-of-separating-newborns-from-mothers-during-covid-19-pandemic>. (Accessed: September 8, 2021).

2. Prikaz Ministra zdavookhraneniya i sotsial'nogo razvitiya Respubliki Kazakhstan ot 2 fevralya 2016 goda №77. Zaregistririvan v Ministerstve yustitsii Respubliki Kazakhstan 3 marta 2016 goda № 13384 Ob utverzhdenii Standarta organizatsii okazaniya naseleniyu meditsinskoj pomoshhi pri tuberkuleze [Order of the Minister of Health and Social Development of the Republic of Kazakhstan dated February 2, 2016 No. 77. Registered with the Ministry of Justice of the Republic of Kazakhstan on March 3, 2016 No. 13384 On approval of the Standard for organizing the provision of medical care to the population for tuberculosis].

Автор-корреспондент:

Мамырқұл Мақсат - докторант PhD, Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 005004, г. Алматы, ул. Толе би 94.

E-mail: maksat333777@gmail.com

Телефон: +7 708 303 9190

Получена: 15 февраля 2022 / Принята: 16 июля 2022 / Опубликовано online: 31 августа 2022

DOI 10.34689/SH.2022.24.4.006

УДК 616-053.2

МАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ НЕОНАТАЛЬНОМ СЕПСИСЕ

Людмила Л. Ахмалтдинова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-5602-6136>

Светлана И. Колесниченко¹, <https://orcid.org/0000-0003-3515-8900>

Алена В. Лавриненко¹, <https://orcid.org/0000-0001-9436-8778>

Жібек А. Жұмаділова¹, <https://orcid.org/0000-0003-3227-1692>

Ольга В. Авдиенко¹, <https://orcid.org/0000-0001-9122-1279>

Людмила Г. Паниbrateц³, **Елена В. Виноградская**⁴

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

² НАО «Национальный научный кардиохирургический центр», г. Нур-Султан, Республика Казахстан;

³ КГП «Областная клиническая больница», Перинатальный центр №2, г. Караганда, Республика Казахстан;

⁴ КГП «Областная клиническая больница», Перинатальный центр №1, г. Караганда, Республика Казахстан.

Введение: по-прежнему существует острая неудовлетворенная медицинская потребность в диагностике гипервоспаления, связанного с сепсисом у новорожденного. Большая вариабельность степени зрелости при рождении, особенности функционирования всех органов и систем вносит свой вклад в биомаркерный анализ и его прикладное значение.

Цель: исследовать биомаркеры воспаления раннего неонатального сепсиса.

Материалы и методы: Исследование обсервационное когортное. Обследовано 75 новорожденных детей, находящихся на лечении в отделениях интенсивной терапии. Критерием определения случая «сепсис» был положительный посев крови. Группу контроля составили дети с отрицательной гемокультурой, проходившие лечение в отделении интенсивной терапии. Применяли бактериологический и иммунологический метод исследования (проточная цитометрия, иммунофлуоресцентный анализ цитокинов).

Для статистической обработки использовали непараметрический критерий Краскела — Уоллиса, критерий Манна-Уитни. Категорийные данные рассчитывали с использованием критерия Хи-квадрат.

Результаты: СРБ показал хорошую применимость в случае раннего неонатального сепсиса, в отличие от прокальцитонина, который при превосходной специфичности, имеет низкую чувствительность и большую вариабельность.

Ни лейкоцитоз, ни лейкопения, ни субпопуляции лейкоцитов не показали надежных дискриминирующих характеристик. Однако простой и общедоступный нейтрофильно-лимфоцитарный индекс показал специфичность 80% и в целом зарекомендовал себя как достаточно надежный индекс. Базовый иммунный статус характеризуется только снижением CD8 лимфоцитов. Цитокины - стандартные маркеры воспаления, однако сложно получить значимые различия из-за обилия кофакторов, которые влияют на их уровень. Но при этом крайне перспективным следует признать sCD40 и IL-17a, которые недостаточно изучены при неонатальном сепсисе.

Выводы: Исследование маркеров воспаления раннего неонатального сепсиса показало, что гипервоспалительный синдром превалирует в патогенезе неонатального сепсиса. Значительная вариация отличает сывороточные маркеры новорожденных детей, включая классические (СРБ, ПКТ, NRL, интерлейкины 6, 8), что говорит, что для диагностики они должны применяться с осторожностью. Есть необходимость изучения новых диагностических мишеней на основании маркеров воспаления. По результатам нашего исследования, такими мишенями, как крайне перспективными маркерами, следует признать sCD40 и IL-17a, которые были ранее недостаточно изучены при неонатальном сепсисе.

Ключевые слова: Неонатальный сепсис, воспаление, биомаркеры, СРБ, прокальцитонин.

Abstract

INFLAMMATORY MARKERS IN NEONATAL SEPSIS

Lydmila L. Akhmaltdinova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-5602-6136>

Svetlana I. Kolesnichenko¹, <https://orcid.org/0000-0003-3515-8900>

Alena V. Lavrinenko¹, <https://orcid.org/0000-0001-9436-8778>

Zhibek A. Zhumadilova¹, <https://orcid.org/0000-0003-3227-1692>

Olga V. Avdienko¹, <https://orcid.org/0000-0001-9122-1279>

Lyudmila G. Panibratets³, **Elena V. Vinogradskaya**⁴

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

² NJSC «National Scientific Cardiac Surgery Center», Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan;

³ Regional Clinical Hospital "Perinatal Center No. 2, Karaganda, Republic of Kazakhstan;

⁴ Regional Clinical Hospital "Perinatal Center No. 1, Karaganda, Republic of Kazakhstan.

Background: There is still an urgent medical need for the diagnosis of hyperinflammation associated with sepsis in the newborn. In the case of neonatal sepsis, everything is complicated by many factors that affect the biomarker analysis: a large variability in the degree of maturity at birth, features of the functioning of all organs and systems, and especially the immune system.

Aim: Our research is devoted to the study of biomarkers of inflammation in early neonatal sepsis.

Materials and methods: Observational cohort study. In the study up to 75 newborns treated in intensive care units are included. The criterion for defining a case of "sepsis" was a positive blood culture. The control group consisted of children with negative blood culture, who were treated in the intensive care unit. We used bacteriological and immunological research methods (flow cytometry for cell markers, immunofluorescence analysis of cytokines)

Statistical analysis was performed using the non-parametric Kruskal-Wallis test, Mann-Whitney test with Holm correction (R statistics). Categorical data were calculated using the Chi-square test.

Results: C reactive protein showed a good applicability in the case of early neonatal sepsis, in contrast to procalcitonin, which demonstrates an excellent specificity, has a low sensitivity and high variability.

Neither leukocytosis, leukopenia, leukocyte subpopulations showed reliable discriminatory characteristics. However, a simple and publicly available neutrophil-lymphocyte index presented 80% specificity and generally proved to be a reliable index. The basic immune status is characterized only by a decrease in CD8 lymphocytes. Cytokines are standard markers of inflammation; however, it is difficult to obtain meaningful differences due to the abundance of cofactors that affect their levels. But at the same time, sCD40 and IL-17a, which have not been sufficiently studied in neonatal sepsis, should be recognized as extremely promising.

Conclusions: The study of inflammation markers of early neonatal sepsis showed that hyperinflammatory syndrome prevails in the pathogenesis of neonatal sepsis. Significant variation in serum markers of newborns, including the classic ones (CRP, PCT, NRL, interleukins 6, 8), suggests that they should be used with caution for diagnosis. There is a need to study new new diagnostic targets based on markers of inflammation. According to the results of our study, sCD40 and IL-17a, which were previously insufficiently studied in neonatal sepsis, should be recognized as such targets as extremely promising markers.

Keywords: Neonatal sepsis, inflammation, biomarkers, CRP, procalcitonin.

Түйіндеме

НЕОНАТАЛЬДЫ СЕПСИСТЕГІ ҚАБЫНУ МАРКЕРЛЕРІ

Людмила Л. Ахмалдинова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-5602-6136>

Светлана И. Колесниченко¹, <https://orcid.org/0000-0003-3515-8900>

Алена В. Лавриненко¹, <https://orcid.org/0000-0001-9436-8778>

Жібек А. Жұмаділова¹, <https://orcid.org/0000-0003-3227-1692>

Ольга В. Авдиенко¹, <https://orcid.org/0000-0001-9122-1279>

Людмила Г. Панибратец³, **Елена В. Виноградская**⁴

¹ «Қарағанды медициналық университеті» "КЕАҚ, Қарағанды қ., Қазақстан Республикасы;

² Ұлттық ғылыми кардиохирургия орталығы" КЕАҚ, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан Республикасы;

³ №2 Перинаталдық орталық" Облыстық клиникалық ауруханасы "КМК, Қарағанды қ., Қазақстан Республикасы;

⁴ "Облыстық клиникалық аурухана" КМК №1 перинаталдық орталық, Қарағанды қ., Қазақстан Республикасы;

Анықтама: Неонатальды сепсиске байланысты гиперқабынуды диагностикалау үшін жедел медициналық қажеттілік әлі күнге дейін өзекті. Неонатальды сепсис кезіндегі барлық биомаркерлердің талдауы көптеген факторлармен қиындатылады: туылғаннан кейін жетілу дәрежесінің жылдам өзгерістері, барлық мүшелер мен жүйелердің, әсіресе иммундық жүйенің жұмысының ерекшеліктері.

Мақсаты: Біздің жобамыз ерте неонатальды сепсис кезіндегі қабынудың биомаркерлерін зерттеуге арналған.

Әдістері: Бақылау когортты зерттеу. Зерттеуге реанимация бөлімшелерінде емделген 75 жаңа туған нәрестелер алынды. «Сепсис» жағдайын анықтау критерийі оң қан культурасы болып саналды. Бақылау тобына қан культурасы теріс, жансақтау бөлімінде емделген балалар кірді. Біз бактериологиялық және иммунологиялық зерттеу әдістерін қолдандық (жасуша маркерлері үшін ағынды цитометрия, цитокиндердің иммунофлуоресценттік талдауы).

Статистикалық талдау параметрлік емес Крускал-Уоллис сынағы, Холм түзетуімен Манн-Уитни сынағы (R статистикасы) арқылы орындалды. Категориялық деректер Хи-квадрат тесті арқылы есептелді.

Нәтижелері: С реактивті ақуыз ерте неонатальды сепсис жағдайында жақсы қолдану мүмкіндігін көрсетті, ал прокальцитонин айырмашылығы тамаша спецификалық, бірақ төмен сезімталдық пен жоғары өзгергіштік.

Лейкоцитоз да, лейкопения да, лейкоциттердің субпопуляциясы да сенімді дискриминациялық сипаттамаларды көрсетпеді. Дегенмен, қарапайым және жалпыға қол жетімді нейтрофил-лимфоцит индексі 80% спецификаны көрсетті және әдетте жеткілікті сенімді көрсеткіш болып шықты. Негізгі иммундық статус тек CD8 лимфоциттерінің төмендеуімен сипатталады. Цитокиндер қабынудың стандартты маркерлері болып табылады, бірақ олардың деңгейіне әсер ететін кофакторлардың көптігіне байланысты маңызды айырмашылықтарды анықтау қиын. Бірақ сонымен бірге неонатальды сепсиске жеткілікті зерттелмеген sCD40 және IL-17a өте перспективті деп танылуы керек.

Қорытынды: Ерте неонатальды сепсисің қабыну маркерлерін зерттеу неонатальды сепсисің патогенезінде гиперқабыну синдромының басым болатынын көрсетті. Жаңа туылған нәрестелердің сарысу маркерлерінің, соның ішінде классикалық (CRP, PCT, NRL, интерлейкиндер 6, 8) айтарлықтай ауытқуы оларды диагностика үшін сақтықпен қолдану керектігін көрсетеді. Қабыну маркерлеріне негізделген жаңа диагностикалық мақсаттарды зерттеу қажет. Біздің зерттеуіміздің нәтижелері бойынша неонатальды сепсиске бұрын жеткіліксіз зерттелген sCD40 және IL-17a өте перспективалы маркерлер ретінде мақсатты деп танылуы керек.

Түйінді сөздер: неонатальды сепсис, қабыну, биомаркерлер, CRP, прокальцитонин.

Библиографическая ссылка:

Ахмалтдинова Л.Л., Колесниченко С.И., Лавриненко А.В., Жұмаділова Ж.А., Авдиенко О.В., Панибратец Л.Г., Виноградская Е.В. Маркеры воспаления при неонатальном сепсисе // Наука и Здравоохранение. 2022. 4(Т.24). С. 44-50. doi 10.34689/SH.2022.24.4.006

Akhmaltidinova L.L., Kolesnichenko S.I., Lavrinenko A.V., Zhumadilova Zh.A., Avdienko O.V., Panibratets L.G., Vinogradskaya E.V. Inflammatory markers in neonatal sepsis // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2022, (Vol.24) 4, pp. 44-50. doi 10.34689/SH.2022.24.4.006

Ахмалтдинова Л.Л., Колесниченко С.И., Лавриненко А.В., Жұмаділова Ж.А., Авдиенко О.В., Панибратец Л.Г., Виноградская Е.В. Неонатальды сепсискегі қабыну маркерлері // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2022. 4 (Т.24). Б. 44-50. doi 10.34689/SH.2022.24.4.006

Введение

Сепсис новорождённых является одной из самых актуальных проблем педиатрии, он занимает третье место среди причин смертности в неонатальный период. Летальность составляет от 13 до 70 % [12]. В Казахстане коэффициент смертности детей до года от сепсиса за 2019 году вырос до 4.30, а в Карагандинской области составил 8,68 на 1000 живых детей [1].

При этом за последние три десятилетия был достигнут незначительный прогресс в лечении сепсиса новорождённых. Ранняя диагностика имеет ключевое значение для предотвращения неблагоприятного исхода. Однако по-прежнему существует острая неудовлетворенная медицинская потребность в диагностике гипервоспаления связанного с сепсисом у новорожденного.

Уникальные физиологические особенности органов и систем первых дней жизни, особенно уникальное состояние иммунной системы в момент рождения, вносят свой вклад в осложнения и неблагоприятный исход. Именно поэтому даже ранний и поздний неонатальный сепсис отличаются вовлечением разных механизмов иммунной системы и требуют разных маркеров.

Классически сепсис относили к проявлению гипервоспалительного синдрома, но недавние данные показали, что патогенез воспаления при системной инфекции сложнее. Все больше появляются данных о роли иммуносупрессии при сепсисе [8, 11]. Однако ее роль при сепсисе новорождённых еще не определена.

Изучение воспалительного синдрома у новорождённых может помочь лучше определить иммунную патофизиологию неонатального сепсиса [15, 9].

Это также может помочь в идентификации уникальных биомаркеров, которые могут иметь

клиническое значение для иммуномониторинга, прогнозирования результатов или даже таргетной терапии. В случае неонатального сепсиса все осложняется множеством факторов, влияющих на исходы и прогноз сепсиса: большая вариабельность степени зрелости при рождении, зависимость от массы тела, срока беременности, которые меняются каждый день календарного возраста [6].

Цель: исследовать биомаркеры воспаления раннего неонатального сепсиса.

Материалы и методы исследования

На проведение исследований получено разрешение Комитета по биоэтике Карагандинского медицинского университета №19 от 5.08.2019г. В исследование включались дети, после получения информированного согласия от их родителей. Исследование проводилось на базе областного и городского перинатальных центров и областной клинической детской больницы г.Караганды в сотрудничестве с клиническими врачами и руководством клиник. Исследование наблюдательное когортное.

Характеристика пациентов

В исследование вошли 25 новорождённых детей до 4 суток жизни, находящихся на лечении в отделениях интенсивной терапии. Критерием определения случая «сепсис» был положительный посев крови.

Контрольную группу составили 50 детей, также находящиеся на лечении в отделении интенсивной терапии, с отрицательным посевом крови и неподтвержденными на момент выписки прочими инфекционными осложнениями.

Объектом исследования была кровь из центрального катетера, забираемая одновременно в объеме 0,5 мл в пробирки с гепарином для проведения иммунологического анализа и 1-3 мл для бактериологического анализа.

Таблица 1. Информация о пациентах.
(Table 1. Patient information).

Показатель	Контрольная группа	Неонатальный сепсис	P-value
Вес при рождении Me[Q1;Q3]	2190 [1710; 2950]	2100 [1400; 2920]	>0.05
Срок гестации Me[Q1;Q3]	34 [33; 38]	33 [29,5; 38]	>0.05
Кесарево сечение, случаев	28 (56%)	17 (68%)	>0.05
n	50	25	-

Бактериологические методы исследования

Анализ проводился с помощью системы BD BACTEC™ FX (питательная среда Peds Plus Medium). После появления признаков роста, проводился высеv крови на плотные питательные среды. Идентификация микроорганизмов проводилась с помощью время-пролетной масс-спектрометрии (Microflex-LT, Bruker Daltonics, США).

Иммунологические методы исследования

Общий анализ крови определяли на гематологическом анализаторе Mindray (Китай, 2014). Нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (NLR) определяли как соотношение процентного содержания нейтрофилов к лимфоцитам.

Для исследования иммунологических параметров использовался метод проточной цитометрии. Исследование проведено на цитометре Partec CyFlow Space (Германия, 2012г.в.) и моноклональных антителах производства Becton Dickinson. Использовали безотмывочную технологию фиксации и

лизиса с помощью OptiLyse C, No-Wash Lysing Solution согласно инструкции производителя (США, 2021г).

Отрицательный контроль составлял неокрашенный образец. Настройки компенсации проводились с помощью встроенного программного обеспечения (Flow Max).

Для дифференцировки популяций использовали гейты по FSC/SCS и маркеры CD3 (Т-лимфоциты общие), CD4 (Т-лимфоциты хелперы), CD8 (Т-цитотоксические лимфоциты), CD19 (В-лимфоциты), CD56+/16+ (натуральные киллеры).

Для анализа цитокинов применялся метод мультиплексного иммуноанализа на основании технологии Luminex с использованием MILLIPLEx MAP Human Cytokine/Chemokine Magnetic Bead Panel производства Millipore согласно инструкции производителя на приборе Bioplex3D.

Анализ С-реактивного белка (СРБ) и прокальцитонина проводила лаборатория госпиталя методом иммунохемилюминесценции. Необходимо отметить, что прокальцитонин назначался не всем детям контрольной группы.

Методы статистического анализа

Статистический анализ проводился в программах R statistics (Compare Groups and rstatix packages) и Statistica с применением непараметрического критерия Краскела — Уоллиса. Для повторных парных сравнений использовали критерий Манна-Уитни с поправкой Холма (R statistics). Категорийные данные рассчитывали с использованием критерия Хи-квадрат. Данные о диагностической значимости, специфичности и чувствительности получали с помощью он-лайн ресурса <https://www.scistat.com/>

Результаты

Данные содержания лейкоцитов и субпопуляций представлены в таблице 2.

Таблица 2.

Основные показатели лейкоцитов.

(Table 2 The main indicators of leukocytes).

Показатель	Контрольная группа	Неонатальный сепсис	P-value
Лейкоцитоз 10 ⁹ /л, Me[Q1;Q3]	15,3 [14,4; 20,7]	13,3 [10,72; 17,3]	>0,05
Лейкопения менее 5 *10 ⁹ /л, (количество/общее число)	1/50 (2%)	2/25 (8%)	>0,05
Лейкоцитоз более 20*10 ⁹ /л, (количество/общее число)	15/50 (30%)	8/25 (32%)	>0,05
Лимфоциты %, Me[Q1;Q3]	50,0 [38,6; 67,8]	48,0 [32,3; 54,1]	>0,05
Нейтрофилы %, Me[Q1;Q3]	34,0 [19,15; 40,4]	41,2 [31,5; 56,5]	0,04
Лимфоциты 10 ⁹ /л Me[Q1;Q3]	8,0 [5,8; 10,6]	5,26 [3,2; 9,6]	>0,05
Нейтрофилы 10 ⁹ /л, Me[Q1;Q3]	4,66 [3,27; 7,19]	5,72 [2,9; 7,7]	>0,05
NRL, Me[Q1;Q3]	0,56 [0,27; 0,80]	0,8 [0,8; 1,48]	0,02
NRL>1 (количество/общее число)	10/50 (20%)	14/25 (56%)	0,04
Диагностическая оценка шансов [±95% CI]		5,01 [1,7; 14,5]	
Чувствительность. %		56	
Специфичность. %		80	
Прогностическая ценность положительного результата. %		58,3	
Прогностическая ценность отрицательного результата. %		78,3	
CD3, %, Me[Q1;Q3]	68,0 [62,5;71,5]	54,0 [49,5;68,9]	>0,05
CD4, %, Me[Q1;Q3]	45,0 [36,5; 49,7]	41,0 [25,1; 53,0]	>0,05
CD8, %, Me[Q1;Q3]	25,5 [20,0; 32,7]	19,0 [9,3; 24,2]	0,03
CD4/CD8, Me[Q1;Q3]	1,69 [1,23; 2,63]	2,0 [2,10; 2,98]	0,04
CD19, %, Me[Q1;Q3]	22,0 [14,5; 29,7]	19,0 [13,3; 28,2]	>0,05
CD56/16, %, Me[Q1;Q3]	13,4 [9,5; 19,5]	17,0 [6,1; 24,7]	>0,05

Данные по общему содержанию лейкоцитов значимо не отличались в наших группах. Не было значительного преобладания ни лейкоцитоза, ни лейкопении. Мы отметили абсолютное и относительное смещение субпопуляций, ожидаемое при инфекционном процессе, при этом были выражены не резко.

Однако, использование NRL тем не менее помогает проявить различия между группой контроля и сепсиса. В качестве диагностического инструмента со значением более 1 его диагностическая значимость статистически применима, хотя и чувствительность его не велика.

Были измерены основные субпопуляции. Как и ожидалось, базовые показатели изменились классическим для воспаления образом, но значимости достиг только уровень CD 8 - лимфоцитов. Это отразилось на соотношении CD4/CD8.

СРБ и прокальцитонин является базовым показателем для оценки активности воспалительного процесса. Представляем данные его содержания в исследуемых группах (Таблица 3).

Таблица 3.

Данные CRP в исследуемых группах.

(Table 3 CRP data in the study groups).

Показатель	Контрольная группа	Неонатальный сепсис	P-value
СРБ мг/л, Me[Q1;Q3]	0,6 [0,0; 4,5]	6,0 [1,6;12,0]	0,02
CRP > 5 мг/л (число/всего)	11/50 (22%)	15/25 (60%)	0,004
Диагностическая оценка шансов [±95% CI]		5,3 [1,87; 15]	
Чувствительность, %		60	
Специфичность, %		78	
Прогностическая ценность положительного результата, %		56,7	
Прогностическая ценность отрицательного результата, %		79,5	
Прокальцитонин, нг/мл	0,05 [0,03; 0,12]	0,16 [0, 13; 0,31]	0,04
Прокальцитонин > 1 нг/л (число/всего)	2/25 (8%)	6/25 (24%)	>0,05
Диагностическая оценка шансов [±95% CI]		3,6 [0,6; 20]	
Чувствительность, %		24	
Специфичность, %		92	
Прогностическая ценность положительного результата, %		75	
Прогностическая ценность отрицательного результата, %		54	

Медианные значения СРБ явно разделяют две группы, но диагностическая значимость при этом удовлетворительная. Специфичность и прогностическая значимость отрицательного результата достигают 78-79%, но чувствительность не достаточная.

Медианные значения прокальцитонина достигают значимости между группами, однако различия в числе

положительных тестов между группами не значимо. Диагностическая оценка шансов имеет нижний предел доверительного интервала менее 1, что говорит о недостаточной значимости теста у этой группы пациентов. Однако специфичность при этом достигает 92%. Уровень цитокинов представлены в таблице 4.

Таблица 4.

Сывороточные маркеры при неонатальном сепсисе.

(Table 4 Serum markers in neonatal sepsis).

Показатель	Контрольная группа Me[Q1;Q3]	Неонатальный сепсис Me[Q1;Q3]	P-value
TGF, пг/мл	14,48 [7,4; 29,0]	18,89 [8,0; 39,0]	>0,05
G-CSF, пг/мл	273 [114; 810]	520 [138; 1536]	>0,05
GM-CSF, пг/мл	15,0 [9,7; 24,1]	24,0 [12,4; 31,3]	>0,05
IFNa, пг/мл	73 [57,7; 82,9]	56 [40,6; 72,2]	>0,05
IFNg, пг/мл	3,93 [0,9; 5,1]	7,5 [3,3; 18,9]	>0,05
MCP, пг/мл	2827 [1173; 6446]	3164 [585; 2677]	>0,05
sCD40, пг/мл	3303 [2397; 3846]	868 [470; 1580]	0,005
IL-17a, пг/мл	0,87 [0,43; 1,33]	2,71 [1,27; 5,46]	0,045
IL-1, пг/мл	110 [17; 785]	692 [30; 1933]	>0,05
IL-9, пг/мл	2,45 [0,41; 3,46]	8,44 [4,4; 12,63]	0,02
IL-6, пг/мл	2400 [55; 2800]	4400 [60; 7800]	>0,05
IL-8, пг/мл	1722 [149; 6644]	3051 [572; 8344]	>0,05
TNF-a, пг/мл	135 [112; 163]	299 [175; 310]	0,021

Набор цитокинов включает в себя факторы врожденного иммунитета, ростовые факторы, ключевые цитокины разных звеньев Th- ответа, основные провоспалительные цитокины. В первую очередь в

классических провоспалительных цитокинах (IL-1, IL-8, IL-6) можно отметить крайнюю степень вариабельности этих показателей. Мы видим явный и ожидаемый, кратный рост медианных значений при сепсисе, однако

значимости эти данные не достигли. Факторы роста моноцитов и нейтрофилов, а также интерферон-гамма, как ростовой фактор лимфоцитов, в общем случае тоже не показали статистически однозначных результатов. Противовоспалительный TGF также не отличался. Значимости достигли sCD40, IL-17a, TNF-а и сывороточный TREM.

Обсуждение

Неонатальный сепсис до сих пор остается проблемой педиатрии. Клинические проявления воспалительного синдрома у новорожденных могут быть стерты либо вариативны. Нормальный диапазон лабораторных маркеров зависит от срока гестации или постнатального возраста, колеблется в ответ на сосуществующие процессы неинфекционного характера. Хотя наличие положительного посева крови является золотым стандартом, однако сокращенный объем крови, применимый к младенцам и восприимчивость к более низким концентрациям возбудителя, снижает чувствительность этого метода.

Даже по сравнению с детьми старшего возраста новорожденные проявляют уникальный иммунный ответ на септический шок, что затрудняет диагностику и прогнозирование. Таким образом, неонатальные специфические клинические исследования необходимы для улучшения выживаемости и отдаленных результатов для этих групп населения. Лучшее понимание патофизиологии взаимодействия иммунной системы младенца и возбудителя откроет новые возможности нацеленных на улучшение исходов.

C-реактивный белок является базовым диагностическим тестом и наиболее часто используется для диагностики состояний, связанных с гипервоспалением. Исследования, оценивающие роль СРБ в диагностике раннего неонатального сепсиса (РНС), сообщают о различной чувствительности и специфичности от 29 до 100% и от 60 до 100% соответственно [15]. Большинство авторов говорит о низкой клинической выгоде в случае РНС [14,2]. Есть множество состояний, при которых наблюдается ложное повышение уровня СРБ. В нашем исследовании, при использовании отсечки 5мг/л его диагностическая значимость для этой категории пациентов оказалась удовлетворительной. Диагностическая оценка шансов достигает 5,1, и отрицательный результат позволяет с некоторой долей уверенности отвергнуть диагноз (специфичность и прогностическая значимость отрицательного результата выше, чем положительного) [15, 9, 6, 14].

Прокальцитонин (ПКТ) в периоде новорожденности имеет множество особенностей. Так *Танцюра Л.Д.* находит транзиторно повышенные уровни ПКТ в сыровотке [2], *Чурсина Е.С и Дементьева Г.М.* в обзоре литературы, приводят данные, что что ПКТ повышается у новорожденных и в ответ на респираторный дистресс-синдром и другие неинфекционные состояния [3]. В нашем исследовании так же, при высокой специфичности (92%), общая диагностическая значимость этого теста не велика.

Стандартные показатели анализа крови используют для диагностики РНС, но без большого успеха. По данным одних авторов было показано, что лейкопения

имеет низкую чувствительность (29%), но высокую специфичность (91%) для диагностики неонатального сепсиса [13]. *Sharma D. и соавт.* [15] утверждали, что значения ниже 5000/мм³ для лейкоцитов имеют высокую специфичность (91%) в отношении диагностики сепсиса. Нейтропения по данным *Philip A.G.* оказалась более предсказуемой для неонатального сепсиса чем нейтрофилия [4]. В нашем исследовании в целом подтверждаются эти данные, мы отметили изменения числа нейтрофилов в первую очередь в ответ на системную инфекцию, однако дискриминационная способность показателя была низкой.

Мы предложили использовать нейтрофильно-лимфоцитарный индекс, который показал специфичность 80%. Ранее уже были исследования, что NLR имеет лучшие диагностические возможности, чем СРБ, в том числе у недоношенных и маловесных детей [4,3,10,7]. Однако остается вопрос референтного значения, который у каждого автора заметно отличается и динамично должен меняться с каждым календарным днем.

Базовый иммунный статус становится отражением системной воспалительной реакции, и мы ввели его в наше исследование, чтобы найти источник сдвигов. В то время как большинство общепринятых показателей подверглось большой вариации и не изменилось существенно, мы обнаружили изменения со стороны CD8-лимфоцитов. Его количественные характеристики снижались, что привело к изменению соотношения CD4/CD8.

Цитокины в сыровотке показали значительную вариативность. Кавартильные значения отличались в сотню раз, что и является главной причиной сложности разработки диагностических маркеров у этой категории пациентов. Мы не смогли достичь значимых различий даже в классических ИЛ-6 и ИЛ -8, несмотря на значительный рост в среднем. Но при этом значимости достигли sCD40, IL-17a, TNF-а. В этом плане особенно интересен sCD40, который является лигандом взаимодействия В-лимфоцитов, Т-хелперов и моноцитов, и его снижение говорит об активации функциональной активности иммунной системы и повышенном расходе лиганда на коммуникацию. Фактор некроза опухоли (TNF-а) и IL-17a являются мощными провоспалительными агентами, последний из которых отвечает за вовлечение нейтрофилов в воспаление.

Заключение

Исследование маркеров воспаления раннего неонатального сепсиса показало, что особенности иммунофизиологии новорожденных вносят существенный вклад в базовые иммунные маркеры воспаления. В нашем исследовании мы доказали, что гипер-воспаление является основным направлением течения процесса, однако существующие маркеры должны применяться с осторожностью из-за их значительной вариации. Широкая вариация относится и к клиническим маркерам воспаления – СРБ, ПКТ, NRL, что существенно затрудняет использование их в качестве диагностических инструментов. Цитокины – классические сигнальные молекулы воспалительного процесса, однако и в этом случае сложно получить значимые различия из-за обилия кофакторов, которые

влиют на их уровень. И есть необходимость изучения новых новых диагностических мишеней. По результатам нашего исследования, такими мишенями, как крайне перспективными маркерами, следует признать sCD40 и IL-17a, которые были ранее недостаточно изучены при неонатальном сепсисе.

Информация о финансировании:

Это исследование финансируется Комитетом Науки Министерства Образования и Науки (ИРН AP08857386 грант «Иммунологические аспекты сепсиса новорождённых»)

Вклад авторов в исследование

Ахмалтдинова Л. и Колесниченко С. - авторы концепции и дизайн.

Ахмалтдинова Л. разработка методологии и руководство проектом. Подготовка первоначального варианта статьи.

Лавриненко А. – менеджмент ресурсов исследования.

Лавриненко А. и Колесниченко С. исследования в области микробиологии.

Жумадилова Ж. и Авдиенко О - иммунологические исследования.

Кадырова И. – статистическая обработка данных.

Кадырова И., Лавриненко А. - доработка рукописи.

Панибратец Л. и Виноградская Е. - клиническая часть исследования, анализ историй, диагнозов и рекрутинг пациентов.

Все авторы прочитали и согласились с версией рукописи.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения о публикации:

Данный материал не опубликован и не подавался в другие издательства и журналы.

Литература:

1. Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2019 году: Статистический сборник. // Министерство здравоохранения РК Астана, 2020, 01.07.2020., 323 с.

2. Танцюра Л.Д. Прокальцитонин у новорожденных детей. Неоднозначность оценки // Современная педиатрия. 2018. №5(93). С.37-41.

3. Чурсина Е.С., Деметьева Г.М. Прокальцитонин и его значение как маркера тяжелых бактериальных инфекций у новорожденных детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2007. №6. С.21-26.

4. Alkan Ozdemir S., Arun Ozer E., Ilhan O., Sutcuoglu S. Can neutrophil to lymphocyte ratio predict late-onset sepsis in preterm infants? // J. Clin. Lab. Anal. 2018. №32(4). e22338.

5. Can E., Hamilcikan S., Ca C. The Value of Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Platelet to Lymphocyte Ratio for Detecting Early-onset Neonatal Sepsis // J. Pediatr. Hematol. Oncol., 2018. №40(4). e229-e232.

6. Gilfillan M., Bhandari V. Neonatal sepsis biomarkers: where are we now? // Research and Reports in Neonatology. 2019. №9. P.9-20.

7. Hincu M.-A., Zonda G.-I., Stanciu G.D., Nemescu D., Paduraru L. Relevance of Biomarkers Currently in Use or Research for Practical Diagnosis Approach of Neonatal Early-Onset Sepsis // Children. 2020. №7. P.309.

8. Hotchkiss R.S., Monneret G., Payen D. Immunosuppression in sepsis: a novel understanding of the disorder and a new therapeutic approach // Lancet Infect Dis. 2013. №13. P.260–268.

9. Khan F. C-reactive Protein as a Screening Biomarker in Neonatal Sepsis // J Coll Physicians Surg Pak. 2019. №29(10). P.951-953.

10. Li T., Dong G., Zhang M., Xu Z., Hu Y., et al Association of Neutrophil-Lymphocyte Ratio and the Presence of Neonatal Sepsis // J Immunol Res. 2020. №2. 2020. 7650713. doi: 10.1155/2020/7650713.

11. Nakamori Y., Park E.J., Shimaoka M. Immune Deregulation in Sepsis and Septic Shock: Reversing Immune Paralysis by Targeting PD-1/PD-L1 Pathway // Front. Immunol. 2021. Article 624279.

12. Odabasi I.O., Bulbul A. Neonatal Sepsis. Sisli Etfal Hastan // Tip Bul. 2020. №54. P.142-158.

13. Philip A.G., Hewitt J.R. Early diagnosis of neonatal sepsis // Pediatrics. 1980. №65. P.1036–1041.

14. Ruan L., Chen G.Y., Liu Z., Zhao Y., Xu G.Y. The combination of procalcitonin and C-reactive protein or presepsin alone improves the accuracy of diagnosis of neonatal sepsis: a meta-analysis and systematic review // Crit Care. 2018. № 22(1). P.316.

15. Sharma D., Farahbakhsh N., Shastri S., Sharma P. Biomarkers for diagnosis of neonatal sepsis: a literature review // J Matern Fetal Neonatal Med. 2018. № 31(12). P.1646-1659.

References:

1. Zdorov'e naseleniya Respubliki Kazakhstan i deyatel'nost' organizatsii zdavookhraneniya v 2019 godu: Statisticheskii sbornik [Health of the population of the Republic of Kazakhstan and the activities of healthcare organizations in 2019: statistical collection]. Ministerstvo zdavookhraneniya RK [Ministry of Health]. Astana, 2020, 323 p. [in Russian]

2. Tancjura L.D. Prokal'tsitonin u novorozhdennykh detei. Neodnoznachnost' otsenki [Procaltsitonin in newborns. Uncertainty of assessment]. *Sovremennaya pediatriya* [Modern pediatrics]. 2018, №5(93), pp. 37-41. [in Russian]

3. Chursina E.S. Dement'eva G.M. Prokal'tsitonin i ego znachenie kak markera tjazhelykh bakterial'nykh infektsii u novorozhdennykh detei [Procalcitonin and its significance as a marker of severe bacterial infections in newborns]. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii* [Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics]. 2007, №6, pp.21-26 [in Russian].

Контактная информация:

Ахмалтдинова Людмила Леонидовна - старший исследователь НАО «Национальный научный кардиохирургический центр», г. Нур-Султан, Республика Казахстан, НАО «Медицинский университет Караганды», г. Караганда, Республика Казахстан;

Почтовый адрес: Республика Казахстан, г. Караганда, ул.Гоголя, 40.

E-mail: immunol.lab@gmail.com

Телефон: +7 (7212) 50 39 30 (доб.1281)

Received: 27 June 2022 / Accepted: 15 August 2022 / Published online: 31 August 2022

DOI 10.34689/SH.2022.24.4.007

UDC 371.8

EFFECTS OF LIFESTYLES IN ELEMENTARY AND JUNIOR HIGH SCHOOL STUDENTS THAT WARRANT CONSIDERABLE ATTENTION

Ken Inoue^{1*}, Yasuyuki Fujita^{2,3}, Haruo Takeshita³, Masanori Kamura⁴

¹ Research and Education Faculty, Medical Sciences Cluster, Health Service Center, Kochi University, Kochi, Japan;

² Faculty of Medicine, Shimane University, Shimane, Japan;

³ Department of Legal Medicine, Faculty of Medicine, Shimane University, Shimane, Japan;

⁴ Kamura Clinic, Shimane, Japan.

Abstract

Background: The lifestyles of elementary and junior high school students and their effects on mental and physical health are issues garnering attention in countries around the world, including Japan. The focus on lifestyles covers a broad range of topics.

Objective: With this in mind, we summarize the results to a lifestyle survey of their students.

Materials and Methods: We administered to the responses elementary and junior high school students (6th–9th graders in Izumo, Japan; n=714) in 2018. The survey asked about being in a good mood when waking, the time that the student woke up, the time that the student went to bed, the hours of TV watched per day, the hours of games played per day, the hours of smartphone use per day, the hours of PC or tablet PC use per day, how often the student turned off the TV during meals, and the number of times the student ate breakfast per week. The responses were compiled, and our analyses revealed the following.

Results: The 9th graders woke up significantly later than the other students. The junior high school students of all grades went to bed significantly later. Seventh graders watched significantly fewer hours of TV per day than 6th graders but used a smartphone for significantly more hours per day; the 7th graders also ate breakfast significantly fewer times per week.

Conclusions: Especially, attention must be focused on the duration of sleep so that students do not start going to bed later in junior high school. In addition, relevant personnel need to devise and improve education regarding these actions for students of all grades.

Keywords: waking up; going to bed; breakfast; smartphone; TV.

Резюме

ВЛИЯНИЕ ОБРАЗА ЖИЗНИ НА УЧАЩИХСЯ МЛАДШИХ КЛАССОВ НАЧАЛЬНОЙ ШКОЛЫ

Кен Иноуэ^{1*}, Ясуюки Фуджита^{2,3}, Харуо Такешита³, Масанори Камуро⁴

¹ Научно-образовательный факультет, Кластер медицинских наук, Центр медицинского обслуживания, Университет Коти, Коти, Япония;

² Медицинский факультет Университета Симане, Симане, Япония;

³ Кафедра судебной медицины, медицинский факультет, Университет Симане, Симане, Япония;

⁴ Клиника Камура, Симане, Япония.

Актуальность: Образ жизни учащихся младших классов начальной школы и его влияние на психическое и физическое здоровье являются вопросами, привлекающими внимание в странах по всему миру, включая Японию. Акцент на образе жизни охватывает широкий круг тем.

Цель: Оценка образа жизни учащихся младших классов начальной школы.

Материалы и методы: Проведен опрос учащихся младших классов начальной школы (6-9 классов в Идзумо, Япония; n=714) в 2018 году. Опрос подразумевал сбор информации об эмоциональном состоянии при пробуждении, о времени, когда респондент просыпался, ложился спать, выделяемом для просмотра телевизора в день, игр, смартфона, работы с ПК или планшетом, как часто респондент выключал телевизор во время еды и сколько раз респондент завтракал в неделю. Ответы были обобщены, и результаты исследования показали следующее.

Результаты: Учащиеся 9-класса просыпались значительно позже других. Ученики младших классов начальной школы ложились спать значительно позже. Обучающиеся 7-класса проводили время за просмотром телевизора значительно меньше часов в день, чем 6-классники, но пользовались смартфоном значительно больше часов в день; 7-классники также завтракали значительно меньше раз в неделю.

Выводы: Особое внимание должно быть сосредоточено на продолжительности сна, чтобы учащиеся младших классов начальной школы не ложились спать позже назначенного времени. Кроме того, соответствующий персонал должен разработать и улучшить алгоритм информированности учащихся относительно профилактических мероприятий на всех уровнях обучения.

Ключевые слова: пробуждение; отход ко сну; завтрак; смартфон; телевизор.

Түйіндеме

**БАСТАУЫШ СЫНЫП ОҚУШЫЛАРЫНА
ӨМІР САЛТЫНЫҢ ӘСЕРІ****Кен Иноуе^{1*}, Ясуюки Фуджита^{2,3}, Харуо Такешита³, Масанори Камуро⁴**¹ Ғылыми-білім беру факультеті, Медициналық ғылымдар кластері, медициналық қызмет көрсету орталығы, Коти университеті, Коти, Жапония;² Симане университетінің медицина факультеті, Симане, Жапония;³ Заң медицинасы бөлімшесі, Медицина факультеті, Симане университеті, Симане, Жапония;⁴ Камура клиникасы, Симане, Жапония.

Өзектілігі: Бастауыш сынып оқушыларының өмір салты және оның психикалық және физикалық денсаулығына әсері бүкіл әлем елдерінде, соның ішінде Жапонияда назар аударатын мәселелер бірі болып табылады. Өмір салтына баса назар аудару көптеген тақырыптарды қамтиды.

Мақсаты: Бастауыш сынып оқушыларының өмір салтын бағалау.

Материалдар мен әдістер: 2018 жылы бастауыш сынып оқушыларына (Жапонияның Идзумо қаласында 6-9 сынып; n=714) сауалнама жүргізілді. Сауалнама ұйқыдан ояну кезіндегі эмоционалды жағдай туралы, респонденттің ұйқыдан оянған, ұйықтаған кездегі уақыты, күніне теледидар көруге, ойындарға, смартфонға, компьютермен немесе планшетпен жұмыс істеуге бөлінген уақыты, респондент тамақтану кезінде теледидарды қаншалықты жиі өшіргені және аптасына қанша рет таңғы ас ішкені туралы ақпаратты қамтиды. Жауаптар қорытындыланып, зерттеу нәтижелері мынаны көрсетті.

Нәтижелері: 9-сынып оқушылары басқаларға қарағанда әлдеқайда ұйқыдан кеш оянды. Бастауыш сынып оқушылары кейінірек ұйықтаған. 7-сынып оқушылары теледидар көруге 6-сынып оқушыларына қарағанда күніне бірнеше сағаттан аз уақыт жұмсады, бірақ смартфонды күніне бірнеше сағаттан көп пайдаланды; 7-сынып оқушылары аптасына бір реттен аз таңғы ас ішті.

Қорытынды: Бастауыш сынып оқушылары белгіленген уақыттан кейін ұйықтамауы үшін ұйқының ұзақтығына ерекше назар аудару керек. Сонымен қатар, тиісті қызметкерлер оқытудың барлық деңгейлеріндегі профилактикалық іс-шараларға қатысты оқушылардың хабардар болу алгоритмін әзірлеуі және жақсартуы тиіс.

Түйінді сөздер: ұйқыдан ояну; ұйқыға кету; таңғы ас; смартфон; теледидар.

Bibliographic citation:

Inoue K., Fujita Ya., Takeshita H., Kamura M. Effects of lifestyles in elementary and junior high school students that warrant considerable attention // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2022, (Vol.24) 4, pp. 51-60. doi 10.34689/SH.2022.24.4.007

Иноуе К., Фуджита Я., Такешита Х., Камура М. Влияние образа жизни на учащихся младших классов начальной школы // *Наука и Здравоохранение*. 2022. 4(Т.24). С. 51-60. doi 10.34689/SH.2022.24.4.007

Иноуе К., Фуджита Я., Такешита Х., Камура М. Бастауыш сынып оқушыларына өмір салтының әсері // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2022. 4 (Т.24). Б. 51-60. doi 10.34689/SH.2022.24.4.007

Introduction

Mental and physical problems specifically in younger people have been examined in a variety of settings in various countries. In a study of 8th–10th graders in Norway, *Kleppang et al.* found that physical activity at a sports club was associated with significantly lower odds for symptoms of depression [14]. Pascoe et al. contend that physical activity and exercise interventions to promote mental health or treat mental illness in young people have not been described in sufficient detail [18]. A possible association between sleep problems and mental health problems was also described in a study of Norwegian adolescents [9]. *Velten et al.* reported that lifestyle's effects about mental health were comparable among German and Chinese students [25].

However, this related study was shown results by various methods from different aspects including each country and

age group [3,5,13,23]. We feel that such study needs cooperation with preventive activity and research in various occupations including government agency, teachers, and parents/guardians of the students in school district.

Herein, we investigated the lifestyles of elementary and junior high school students as part of our research concerning the health of this age group. We administered a survey to examine the health/lifestyles of students in the city of Izumo (population 172,775) in Shimane Prefecture on Japan's northern coast [21,22].

Methods**Participants**

In Japan, compulsory education consists of six years of elementary school (1st–6th grade) and three years of junior high school (7th–9th grade). The participants in this study were a total of 714 students aged 11–15 in an Izumo civic Daiichi school district who completed a lifestyle survey in

2018. The participants were 6th graders (n=197), 7th graders (n=174), 8th graders (n=179), and 9th graders (n=164).

Informed consent to participate in this study was obtained from the students and their parents/guardians. The study was approved by the Medical Ethics Committee of the Faculty of Medicine, Shimane University.

Ethics approval

Informed consent to participate in this study was obtained from the students and their parents/guardians. The study was approved by the Medical Ethics Committee of the Faculty of Medicine, Shimane University.

Survey details

The lifestyle survey administered to the students in 2018 asked that questions:

{1} being in a good mood when waking (yes, rather yes, rather no, or no),

{2} the time that the student woke up (before 6:30 a.m., after 6:30 a.m. but before 7:00 a.m., after 7:00 a.m. but before 7:30 a.m., or after 7:30 a.m.),

{3} the time that the student went to bed (before 9:00 p.m., after 9:00 p.m. but before 10:00 p.m., after 10:00 p.m. but before 11:00 p.m., after 11:00 p.m. but before 12:00 a.m., or after 12:00 a.m.),

{4} the hours of TV watched per day (seldom watch, watch less than 1 hr, watch more than 1 hr but less than 2 hr, watch more than 2 hr but less than 3 hr, watch more than 3 hr but less than 4 hr, or watch more than 4 hr),

{5} the hours of games played per day (none, play less than 30 min, play more than 30 min but less than 1 hr, play more than 1 hr but less than 2 hr, play more than 2 hr but less than 3 hr, play more than 3 hr but less than 4 hr, or play more than 4 hr),

{6} the hours of smartphone use per day (none, use for less than 30 min, use for more than 30 min but less than 1 hr, use for more than 1 hr but less than 2 hr, use for more than 2 hr but less than 3 hr, use for more than 3 hr but less than 4 hr, or use for more than 4 hr),

{7} the hours of PC or tablet PC use per day (none, use for less than 30 min, use for more than 30 min or less than 1 hr, use for more than 1 hr but less than 2 hr, use for more than 2 hr but less than 3 hr, use for more than 3 hr but less than 4 hr, or use for more than 4 hr),

{8} how often the student turned off the TV during meals (yes, rather yes, rather no, or no), and

{9} the number of times the student ate breakfast per week (every day, 3–4 times/week, 1–2 times/week, or none).

Statistical analysis

Using the above-described nine survey items, we consolidated the students' responses for the statistical analyses as follows.

{1} Being in a good mood when waking was categorized as essentially yes (yes and rather yes) or essentially no (rather no and no).

{2} The time that the student woke up was categorized both as {a} before 6:30 a.m. (before 6:30 a.m.) or after 6:30 a.m. (after 6:30 a.m. but before 7:00 a.m., after 7:00 a.m. but before 7:30 a.m., and after 7:30 a.m.) and {b} before

7:00 a.m. (before 6:30 a.m. and after 6:30 a.m. but before 7:00 a.m.) or after 7:00 a.m. (after 7:00 a.m. but before 7:30 a.m., and after 7:30 a.m.).

{3} The time that the student went to bed was categorized as both {a} before 10:00 p.m. (before 9:00 p.m. and after 9:00 p.m. but before 10:00 p.m.) or after 10:00 p.m. (after 10:00 p.m. but before 11:00 p.m., after 11:00 p.m. but before 12:00 a.m., and after 12:00 a.m.) and {b} before 11:00 p.m. (before 9:00 p.m., after 9:00 p.m. but before 10:00 p.m., and after 10:00 p.m. but before 11:00 p.m.) or after 11:00 p.m. (after 11:00 p.m. but before 12:00 a.m. and after 12:00 a.m.).

{4} The hours of TV watched per day were categorized as <1 hr (seldom watch and less than 1 hr) or ≥1 hr (more than 1 hr but less than 2 hr, more than 2 hr but less than 3 hr, more than 3 hr but less than 4 hr, and more than 4 hr).

{5} The hours of games played per day were categorized as <1 hr (none, less than 30 min, and more than 30 min but less than 1 hr) or ≥1 hr (more than 1 hr but less than 2 hr, more than 2 hr but less than 3 hr, more than 3 hr but less than 4 hr, and more than 4 hr).

{6} The hours of smartphone use per day were categorized as <1 hr (none and less than 1 hr) or ≥1 hr (more than 1 hr but less than 2 hr, more than 2 hr but less than 3 hr, more than 3 hr but less than 4 hr, and more than 4 hr).

{7} The hours of PC or tablet PC use per day were categorized as <1 hr (none and less 1 hr) or ≥1 hr (more than 1 hr but less than 2 hr, more than 2 hr but less 3 hr, more than 3 hr but less than 4 hr, and more than 4 hr).

{8} How often the student turned off the TV during meals was categorized as essentially yes (yes and rather yes) or essentially no (rather no and no).

{9} The number of times the student ate breakfast per week was categorized as every day (every day) or not every day (3–4 times/week, 1–2 times/week, and none). Fisher's exact test was used for the statistical analysis of these items with EZR ver. 1.36 [12]. For the analysis, the students were grouped into (a) 6th graders and 7th graders, (b) 7th graders and 8th graders, and (c) 8th graders and 9th graders.

Interpretation based on the analyses

Using the results of the statistical analyses, we summarize the changes in the daily rhythms of 6th–9th graders and their effects on health. Based on those findings, we will examine the factors that comprise a good lifestyle from the perspectives of preventive medicine and public health.

Results

Detailed Survey Results

The results of the nine items in the lifestyle survey are depicted in Figures 1–9. As shown in Figure 1, regarding the first item, i.e., being in a good mood when waking {1}, the most frequent response from the 6th graders was yes (40.1%), followed by rather yes (31.0%). The most frequent response from the 7th–9th graders was rather yes (41.4% for 7th graders, 48.9% for 8th graders, and 38.9% for 9th graders), followed by rather no (27.6% for 7th, 24.7% for 8th, and 30.9% for 9th graders).

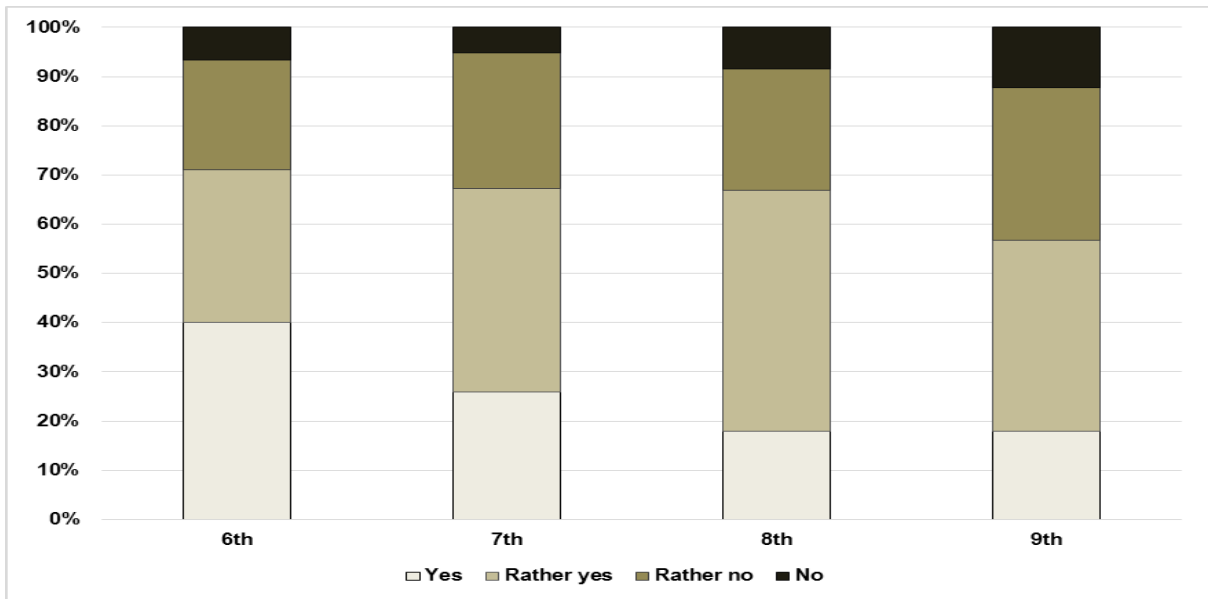


Figure 1. Detailed survey results regarding being in a good mood when waking.

Concerning the time that the student woke up {2}, the most frequent response from 6th, 8th and 9th graders was after 6:30 a.m. but before 7:00 a.m. (50.3% for 6th graders, 46.4% for 8th, and 48.5% for 9th), followed by before 6:30

a.m. (37.6% for 6th, 37.4% for 8th, and 23.9% for 9th graders) (Figure 2). The most frequent response from 7th graders was before 6:30 a.m. (46.8%), followed by after 6:30 a.m. but before 7:00 a.m. (38.7%).

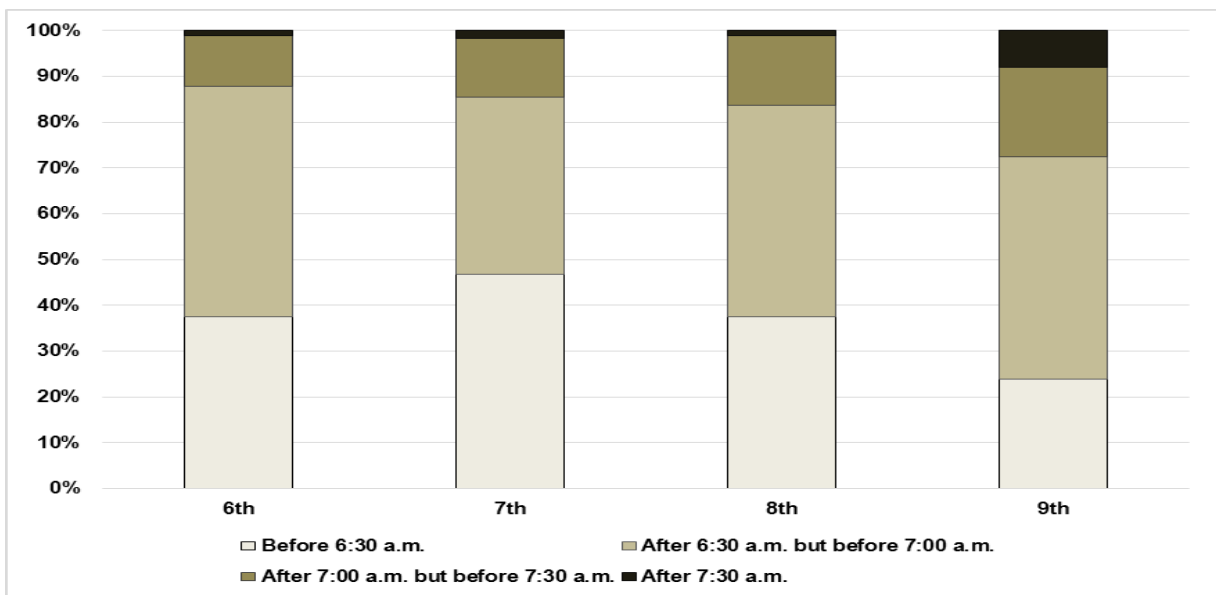


Figure 2. Survey results of the time that the student woke up.

Figure 3 illustrates the students' responses to the survey item about the time at which the student went to bed {3}, showing that the most frequent response from 6th graders was after 10:00 p.m. but before 11:00 p.m. (44.7%), followed by after 9:00 p.m. but before 10:00 p.m. (44.2%). The most frequent response from 7th and 8th graders was after 10:00 p.m. but before 11:00 p.m. (45.9% for 7th graders and 50.8% for 8th graders), followed by after 11:00 p.m. but before 12:00 a.m. (33.1% for 7th graders and 38.5% for 8th graders). The most frequent response from 9th graders was after 11:00 p.m. but before 12:00 a.m. (53.4%), followed by after 10:00 p.m. but before 11:00 p.m. (30.1%).

Item {4}, the hours of TV watched per day, revealed that the most frequent response from 6th graders was more

than 1 hr but less than 2 hr (36.5%), followed by more than 2 hr but less than 3 hr (22.8%) (Figure 4). The most frequent response from 7th–9th graders was more than 1 hr but less than 2 hr (33.5% for 7th graders, 38.0% for 8th, and 43.3% for 9th), followed by less than 1 hr (22.5% for 7th, 20.7% for 8th, and 21.3% for 9th graders).

The responses to item {5}, the hours of games played per day, were as follows (Figure 5): The most frequent response from 6th and 7th graders was none (34.0% for 6th graders and 34.3% for 7th graders), followed by more than 30 min but less than 1 hr (20.8% for 6th and 26.7% for 7th graders). The most frequent response from 8th and 9th graders was none (38.0% for 8th and 38.9% for 9th graders), followed by more than 1 hr but less than 2 hr (21.8% for 8th and 21.6% for 9th graders).

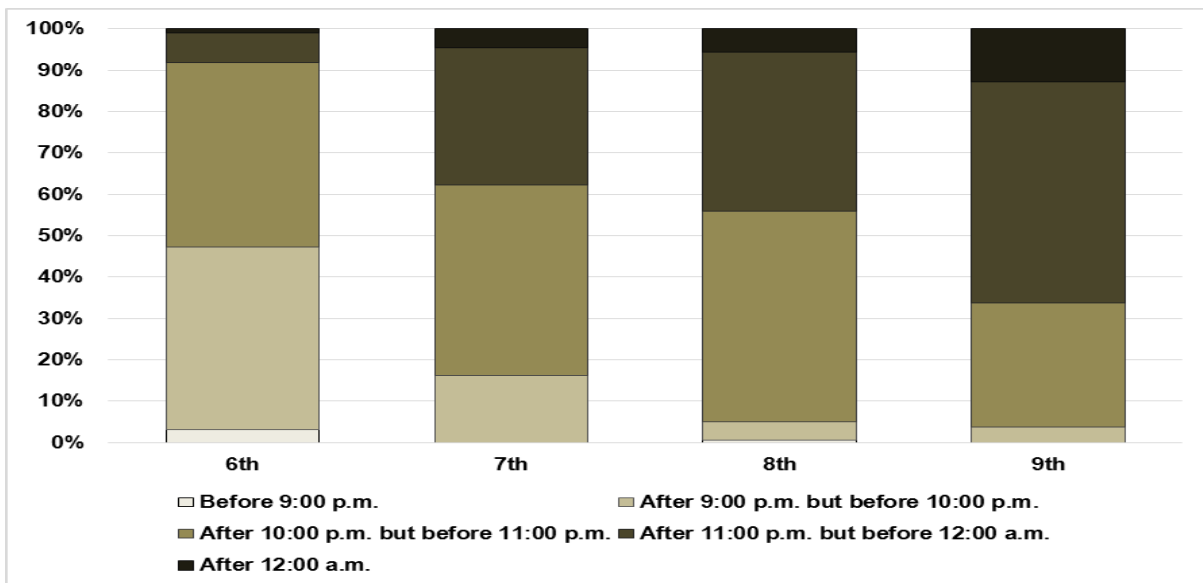


Figure 3. The times that the student went to bed.

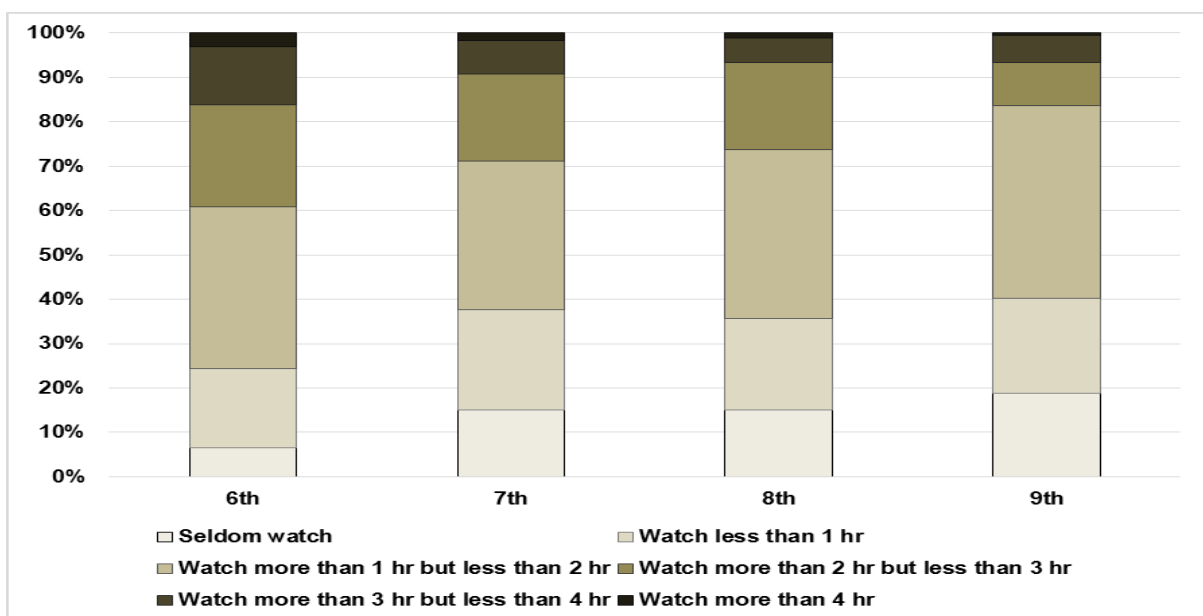


Figure 4. The hours of TV watched per day.

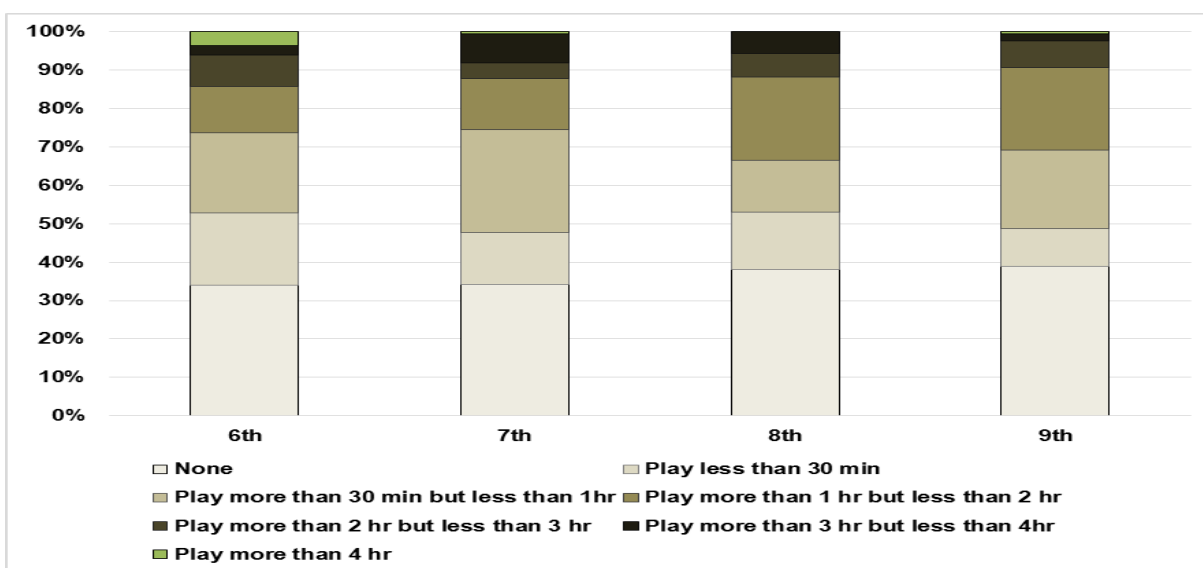


Figure 5. The hours of games played per day.

The question regarding the number of hours of smartphone use per day {6} revealed that the most frequent response from 6th graders was none (49.5%), followed by less than 30 min (18.9%). The most frequent response from 7th–

9th graders was none (45.9% for 7th, 45.5% for 8th, and 37.7% for 9th graders), followed by more than 1 hr but less than 2 hr (14.5% for 7th, 18.0% for 8th, and 21.0% for 9th graders) (Figure 6).

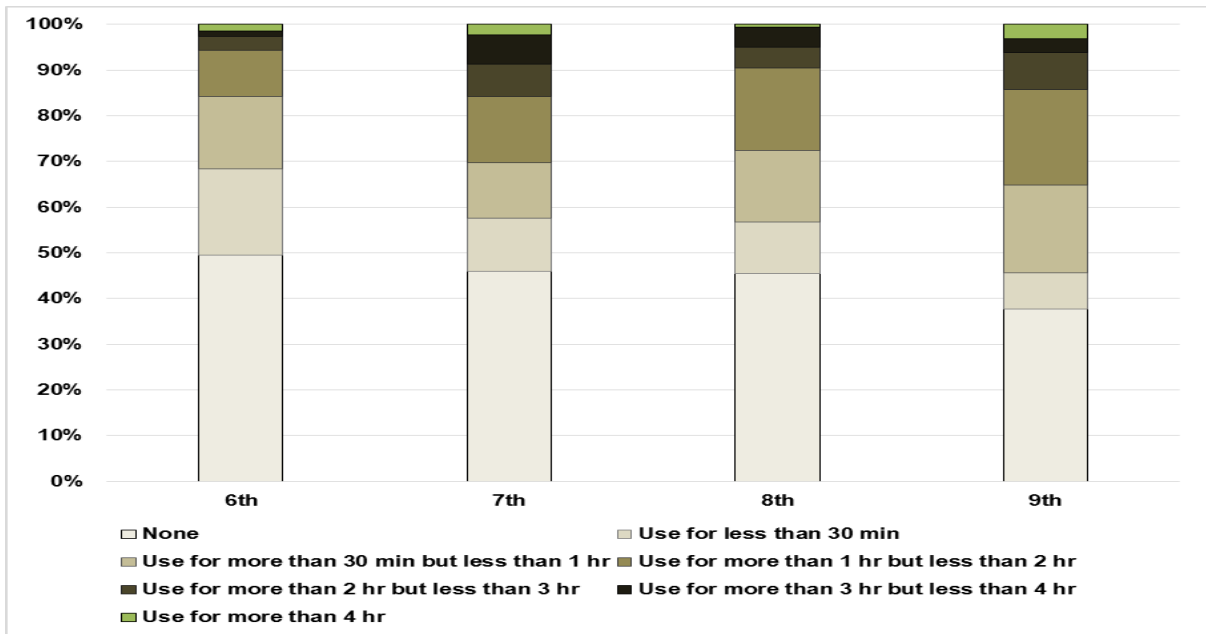


Figure 6. The hours of smartphone use per day.

As shown in Figure 7, the most frequent response to item {7}, the hours of PC or tablet PC use per day, was none (55.3%) among the 6th graders, followed by less than 30 min (13.7%) in that grade. The most frequent response from 7th and 8th graders was none (54.9% for 7th and 51.1% for

8th graders), followed by more than 30 min but less than 1 hr (13.9% for 7th graders and 19.1% for 8th graders). The most frequent response from 9th graders was none (51.2%), followed by more than 1 hr but less than 2 hr (16.5%).

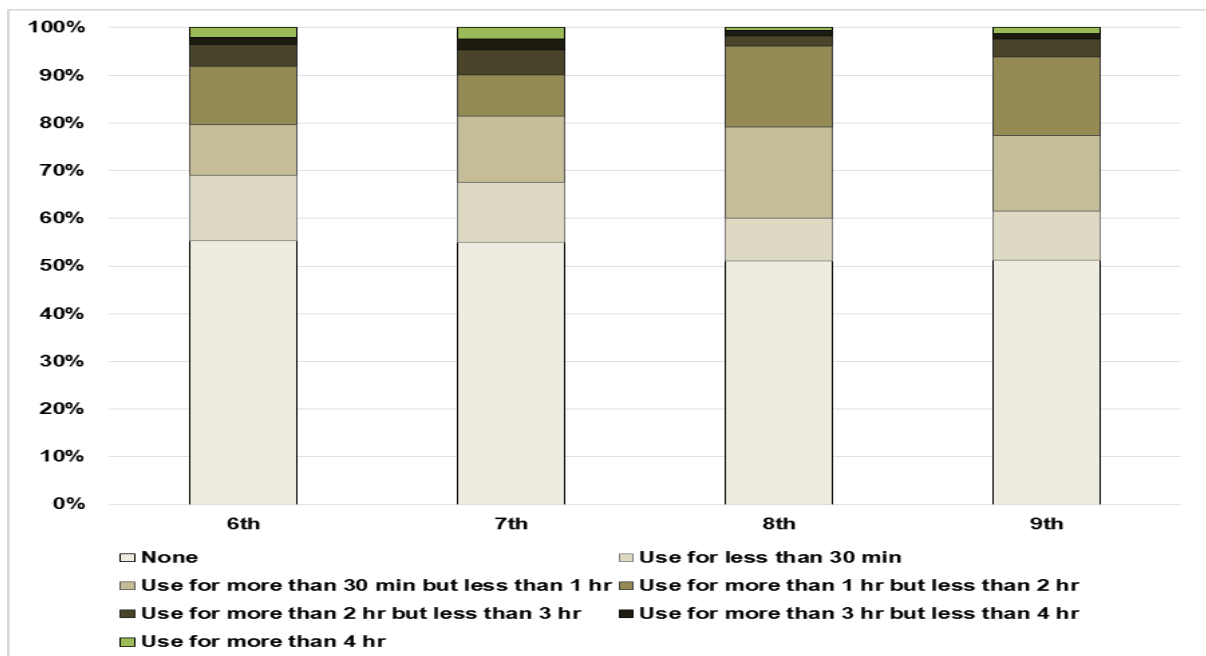


Figure 7. The hours of PC or tablet PC use per day.

When the students were asked how often they turned off the TV during meals {8}, the most frequent response from students in all grades was no (35.2% for 6th, 34.5% for 7th,

40.2% for 8th, and 40.9% for 9th graders); the percentages of the answer yes were 28.1% for 6th graders, 27.0% for 7th, 24.6% for 8th, and 22.6% for 9th graders (Figure 8).

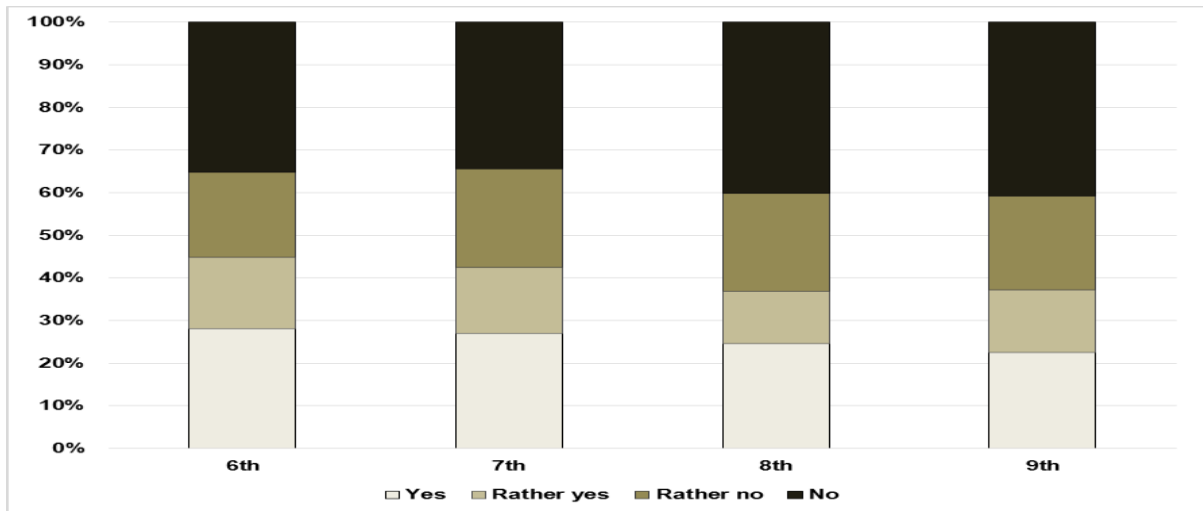


Figure 8. How often the student turned off the TV during meals.

When asked about {9} the number of times the student ate breakfast per week (Figure 9), the most frequent response from students in all grades was every day (95.4%

for 6th graders, 86.6% for 7th, 92.0% for 8th, and 87.1% for 9th), followed by 3–4 times/week (3.0% for 6th, 8.1% for 7th, 4.5% for 8th, and 8.6% for 9th graders).

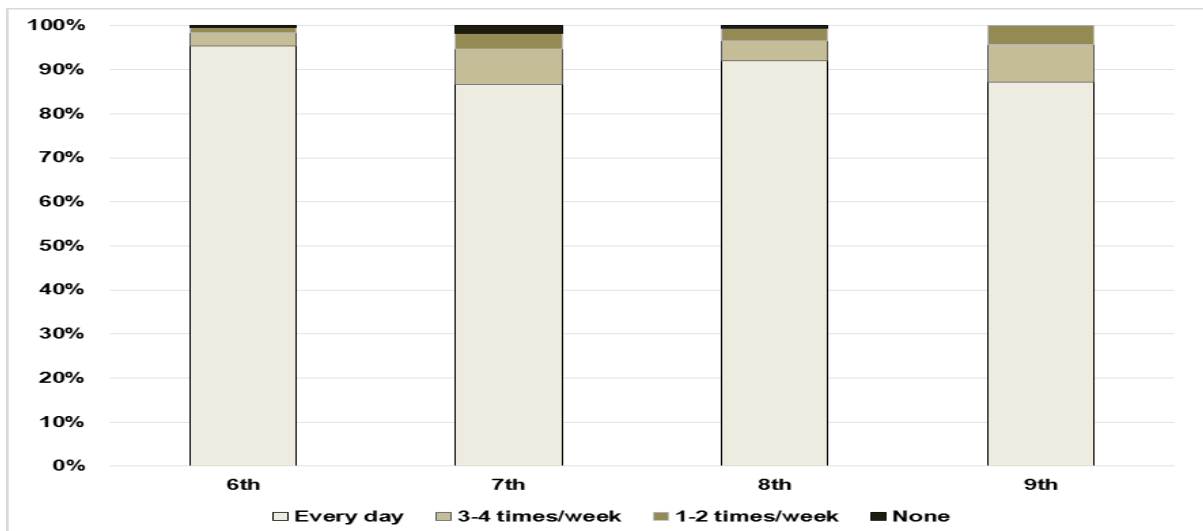


Figure 9. The number of times the student ate breakfast per week.

Summary of survey responses in the categories and the statistical analysis results

Table 1 summarizes the survey responses in the categories described above in section ‘Statistical analysis’ and provides detailed results of the analyses. When responses to {1} (being in a good mood when waking) were categorized as essentially yes or essentially no, there were no significant differences among the student groupings (a) (6th and 7th graders together), (b) (7th and 8th graders), and (c) (8th and 9th).

Regarding {2-a}, i.e., the time that the student woke up categorized as before or after 6:30 a.m., there were no significant differences in the two student groups (a) and (b). A significantly greater proportion of 9th graders woke up after 6:30 a.m. (c) compared to 8th graders ($p < 0.01$).

When {2-b} the time that the student woke up was categorized as before or after 7:00 a.m., there were no significant differences in the two student groups (a) and (b). A significantly greater proportion of 9th graders woke up after 7:00 a.m. (c) compared to 8th graders ($p < 0.05$).

When we categorized the time that the student went to bed {3-a} as before or after 10:00 p.m., we observed that

compared to the 6th graders, a significantly greater proportion of 7th graders went to bed after 10:00 p.m. ($p < 0.001$), and a significantly greater proportion of 8th graders went to bed after 10:00 p.m. than 7th graders ($p < 0.001$). There was no significant difference for this item in the 8th+9th graders group (c).

We divided the times that the student went to bed {3-b} as before or after 11:00 p.m., and we observed that a significantly greater proportion of 7th graders went to bed after 11:00 p.m. compared to 6th graders ($p < 0.001$), and a significantly greater proportion of 9th graders went to bed after 11:00 p.m. than 8th graders ($p < 0.001$). There were no significant differences in the group of 7th+8th graders (b).

We categorized responses to the hours of TV watched per day {4} as < 1 hr or ≥ 1 hr, and the analysis revealed that compared to the 6th graders, a significantly smaller proportion of 7th graders watched ≥ 1 hr ($p < 0.01$). There were no significant differences in the other two student groups (b) and (c).

There were no significant differences in the responses by groups (a), (b) or (c) regarding the hours of games played per day {5} when categorized as < 1 hr or ≥ 1 hr.

Table 1. Summary of the 2018 Survey Responses to the Nine Items and the Statistical Analysis Results.

{1} grade	Essentially yes	Essentially no		p-value
6th	71.1%	28.9%		
7th	67.2%	32.8%	(a)	0.432
8th	66.9%	33.1%	(b)	1
9th	56.8%	43.2%	(c)	0.0583
{2-a} grade	Before 6:30 a.m.	After 6:30 a.m.		p-value
6th	37.6%	62.4%		
7th	46.8%	53.2%	(a)	0.0739
8th	37.4%	62.6%	(b)	0.0843
9th	23.9%	76.1%	(c)	0.00729
{2-b} grade	Before 7:00 a.m.	After 7:00 a.m.		p-value
6th	87.8%	12.2%		
7th	85.5%	14.5%	(a)	0.542
8th	83.8%	16.2%	(b)	0.661
9th	72.4%	27.6%	(c)	0.0124
{3-a} grade	Before 10:00 p.m.	After 10:00 p.m.		p-value
6th	47.2%	52.8%		
7th	16.3%	83.7%	(a)	1.56×10 ⁻¹⁰
8th	5.0%	95.0%	(b)	0.00077
9th	3.7%	96.3%	(c)	0.605
{3-b} grade	Before 11:00 p.m.	After 11:00 p.m.		p-value
6th	91.9%	8.1%		
7th	62.2%	37.8%	(a)	4.96×10 ⁻¹²
8th	55.9%	44.1%	(b)	0.235
9th	33.7%	66.3%	(c)	0.0000539
{4} grade	<1 hr	≥1 hr		p-value
6th	24.4%	75.6%		
7th	37.6%	62.4%	(a)	0.00667
8th	35.8%	64.2%	(b)	0.741
9th	40.2%	59.8%	(c)	0.436
{5} grade	<1 hr	≥1 hr		p-value
6th	73.6%	26.4%		
7th	74.4%	25.6%	(a)	0.906
8th	66.5%	33.5%	(b)	0.128
9th	69.1%	30.9%	(c)	0.643
{6} grade	<1 hr	≥1 hr		p-value
6th	84.2%	15.8%		
7th	69.8%	30.2%	(a)	0.00112
8th	72.5%	27.5%	(b)	0.637
9th	64.8%	35.2%	(c)	0.159
{7} grade	<1 hr	≥1 hr		p-value
6th	79.7%	20.3%		
7th	81.5%	18.5%	(a)	0.694
8th	79.2%	20.8%	(b)	0.595
9th	77.4%	22.6%	(c)	0.696
{8} grade	Essentially yes	Essentially no		p-value
6th	44.9%	55.1%		
7th	42.5%	57.5%	(a)	0.675
8th	36.9%	63.1%	(b)	0.327
9th	37.2%	62.8%	(c)	1
{9} grade	Every day	Not every day		p-value
6th	95.4%	4.6%		
7th	86.6%	13.4%	(a)	0.00295
8th	92.0%	8.0%	(b)	0.118
9th	87.1%	12.9%	(c)	0.155

{1} Being in a good mood when waking. {2-a} The time that the student woke up, categorized as before or after 6:30 a.m. {2-b} The time that the student woke up, categorized as before or after 7:00 a.m. {3-a} The time that the student went to bed, categorized as before or after 10:00 p.m. {3-b} The time that the student went to bed, categorized as before or after 11:00 p.m. {4} The hours of TV watched per day. {5} The hours of games played per day. {6} The hours of smartphone use per day. {7} The hours of PC or tablet PC use per day. {8} How often the student turned off the TV during meals. {9} The number of times the student ate breakfast per week.

(a) 6th graders + 7th graders, (b) 7th graders + 8th graders, (c) 8th graders + 9th graders in the statistical analysis.

With the categorization of the hours of smartphone use per day {6} as <1 hr or ≥1 hr, a significantly greater proportion of 7th graders used a smartphone for ≥1 hr

compared to the 6th graders ($p < 0.01$). There was no significant differences in group (b) or (c).

There were no significant differences in the responses by groups (a), (b) or (c) regarding the hours of PC or tablet PC use per day {7} categorized as <1 hr or ≥ 1 hr. There were also no significant differences in the responses by groups (a), (b) or (c) about how often the student turned off the TV during meals {8} categorized as essentially yes or essentially no.

For item {9}, i.e., the number of times the student ate breakfast per week were categorized as every day or not every day; a significantly greater proportion of 7th graders did not eat breakfast every day compared to 6th graders ($p < 0.01$). There were no significant differences in the 7th+8th graders group or 8th+9th graders group.

Discussion

The time at which a student wakes up and the time when a student goes to bed both affect whether the student has a positive view of activities that day [24]. A study of the mental health aspects of sleep durations suggested that adolescents should sleep for ≥ 8.5 hr or longer [17]. A review comparing the sleep of adolescents in multiple countries around the world demonstrated that Asian adolescents slept less than North American and European adolescents and that Asian adolescents tended to have a higher rate of daytime sleepiness [7]. Routinely being active at night can cause disruption of a person's innate biological rhythm, which can eventually lead to an unstable mental and physical state [10]. Another study of Japanese subjects noted that going to bed late led to napping and sleepiness during the day and that going to bed late was associated with insomnia and poor performance [6].

Melatonin is secreted at night in humans, and serotonin is actively secreted in the morning. Waking up and going to bed are vital since they keep these two factors functioning normally and help a person to sleep. Educational campaigns and efforts to provide a correct understanding of the importance of sleep and the importance of a regular lifestyle are thus necessary and should continue. Our survey revealed that the 9th-grade students were waking up later than the younger student, which may be because 9th graders in Japan are studying for exams. Education about daily rhythms that takes into account the timepoints at which 9th graders in particular wake up must be provided and followed up. Junior high school students of all grades go to bed rather late, and education about the appropriate time to go to bed should be provided and followed up while closely monitoring the times that students are going to bed, especially among the students starting junior high school.

In this era of smartphones, students are beginning to use smartphones at an earlier age [11]. In Japan, the use of the instant messaging application LINE has spread among students, and the same study [11] suggested that uses of LINE, video sites, and Twitter have pushed back the times that students go to bed. A 2015 survey indicated that 78% of teens ages 10–15 watched more than 15 min of TV on weekdays, but that figure decreased by over 20% in 2020 [1]. Our present analyses indicate that smartphone use by 7th graders has increased significantly; students, and particularly those starting junior high school, should therefore continually be informed of the need to avoid prolonged smartphone use so that their lives and health are not impacted.

In the modern age, people need to continue to be correctly and fully informed about both the benefits and the

dangers of the use of information devices (including smartphones). Educational campaigns to that end should continue to be conducted so that people use such devices appropriately, without detrimental effects on their health. Although no significant changes in the amount of time spent on online games has been established, it was indicated that preventive measures should continue to be taken globally with attention to young people [2,4,8,19].

If one does not eat breakfast (our survey's item {9}), then one's mind tends to wander during the morning, even if one's body is active. The body and brain need to be energized by a reliable supply of glucose, which is the brain's energy source, at breakfast [15]. Efforts to provide breakfast at school, in cooperation with the local community, have been undertaken in several countries [16]. Students should continue to be informed of the importance of eating breakfast before their school day [20].

Study Limitations

There are several study limitations to consider. The survey was administered in a single school district in one prefecture among Japan's 47 prefectures, and it was the discussion from survey of one time in a year. However, our findings thus provide valuable information about the health of elementary and junior high school students based on the focus for lifestyle habits including important social items.

Conclusion

The major findings in this study are that the 9th graders woke up significantly later than the other students, and junior high school students as a whole (7th–9th graders) went to bed significantly later. The 7th graders watched TV for significantly less time than the 6th graders, but the 7th graders used a smartphone for a significantly longer time compared to the 6th graders. The 7th graders also ate breakfast significantly fewer times per week than the 6th graders. Therefore, students should have a correct understanding of the importance of waking up and going to sleep at appropriate times and the importance of a wake and sleep rhythm, the importance of breakfast, and precautions regarding the prolonged use of smartphones/tablets and their hours of TV watching, and education about these topics should begin in elementary school. Methodical educational campaigns are needed before and after students start junior high school so that the students remain mindful of these issues. Greater attention must be paid to the time when a student wakes up so that 8th graders do not start waking up later once they move on to 9th grade. Moreover, attention must be focused on the duration of sleep so that students do not start going to bed later in junior high school. It is quite possible that students' use of smartphones for academic purposes will continue to increase, and these devices should be adeptly incorporated in students' lives.

Students' own understanding of required results in this study, parents/guardians, schools, school physicians, educators, medical experts, and government agencies should coordinate to provide education about healthy lifestyles for students, and actions by the students' communities as a whole could be optimal.

Acknowledgment. We thank the nursing teachers and teachers of the Izumo civic Daiichi school district for their enthusiastic cooperation.

Author Contributions. Conceptualization was KI, YF and MK. Discussion of methodology was KI, YF, HT and MK. Data collection was YF and MK. Statistical analysis was KI and YF.

Draft preparation of manuscript was K.I. Editing of manuscript was K.I, Y.F, H.T and M.K. Funding was K.I. and Y.F. All authors have read and agreed final approval for submission of the manuscript.

Funding. This work was supported by JSPS KAKENHI Grants-in-Aid for Scientific Research (C) Numbers 16K01760 and 22K02494 awarded to Y.F.; and Numbers 17K09194 and 21K02383 awarded to K.I.

Conflict of Interests: None.

References:

- Asahi Newspaper Digital. [cited 2022 Jun 14]; Available From: <https://www.asahi.com/articles/-ASP5N6FM8P5NUCVL032.html>.
- Balhara Y.P.S., Kattula D., Singh S., Chukkali S., Bhargava R. Impact of lockdown following COVID-19 on the gaming behavior of college students // *Indian J Public Health*. 2020; 64(Supplement): S172-S176. https://doi.org/10.4103/ijph.IJPH_465_20.
- Bjertnaes A.A., Fossum I.N., Oma I., Bakken K.S., Arne T., Holten-Andersen M.N. A cross-sectional study of the relationship between mental health problems and overweight and obesity in adolescents // *Front Public Health*. 2020; 8: 334. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00334>.
- Borges G., Orozco R., Benjet C., Martínez Bennet K.I., Contreras E.V., Jiménez Pérez A.L., et al. DSM-5 Internet gaming disorder among a sample of Mexican first-year college students // *J Behav Addict*. 2019; 8(4): 714-724. <https://doi.org/10.1556/2006.8.2019.62>.
- Chaput J.P., Willumsen J., Bull F., Chou R., Ekelund U., Firth J. et al. WHO guidelines on physical activity and sedentary behaviour for children and adolescents aged 5-17 years: summary of the evidence // *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2020; 17(1): 141. <https://doi.org/10.1186/s12966-020-01037-z>.
- Fukuda K., Ishihara K. Evening naps and delayed night-time sleep schedule typically found in Japanese adolescents is closely related with their daytime malfunctioning // *Sleep and Biological Rhythms*. 2004; 2(1): S45-46.
- Gradisar M., Gardner G., Dohnt H. Recent worldwide sleep patterns and problems during adolescence: A review and meta-analysis of age, region, and sleep // *Sleep Med*. 2011; 12(2): 110-118. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2010.11.008>.
- Hashioka S., Inoue K., Takeshita H., Kamura M., Fujita Y. The need to develop a strategy with an evidence-based guideline for the prevention of gaming disorder // *Asia Pac J Public Health*. 2019; 31(3): 267-268. <https://doi.org/10.1177/1010539519844079>.
- Hestetun I., Svendsen M.V., Oellingrath I.M. Sleep problems and mental health among young Norwegian adolescents // *Nord J Psychiatry*. 2018; 72(8): 578-585. <https://doi.org/10.1080/08039488.2018.1499043>.
- Hirai M., Kamikawa Y. Present situation and problem related to children's rhythm of life // *Toyama Daigaku Kyouikugakubu Kenkyuonshuu*. 1999; 2: 35-42 [in Japanese].
- Ito K. Risk structure for teenagers in smartphone age: On a survey in Maebashi City // *Gunma Daigaku Shakaijyohougakubu Kenkyuonshuu*. 2016; 23: 1-14 [in Japanese and English abstract].
- Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZ' for medical statistics // *Bone Marrow Transplant*. 2013; 48(3): 452-458. <https://doi.org/10.1038/bmt.2012.244>.
- Kim H., Park K.H., Park S. Gender differences in lifestyle and mental health among senior high school students in South Korea // *Int J Environ Res Public Health*. 2021; 18(20): 10746. <https://doi.org/10.3390/ijerph182010746>.
- Kleppang A.L., Hartz I., Thurston M., Hagquist C. The association between physical activity and symptoms of depression in different contexts – a cross-sectional study of Norwegian adolescents // *BMC Public Health*. 2018; 18(1): 1368. <https://doi.org/10.1186/s12889-018-6257-0>.
- Ministry of Agriculture, Forestry and Fisheries. [cited 2021 Dec 5]; Available From: https://www.maff.go.jp/j/syokuiku/kodomo_navi/oneday/morning1.html.
- Ministry of Agriculture, Forestry and Fisheries. https://www.maff.go.jp/j/syokuiku/wpaper/h30/h30_h/book/part1/chap1/b1_c1_1_03.html. [cited 2021 Dec 5];
- Ojio Y., Nishida A., Shimodera S., Togo F., Sasaki T. Sleep duration associated with the lowest risk of depression/anxiety in adolescents // *Sleep*. 2016; 39(8): 1555-1562. <https://doi.org/10.5665/sleep.6020>.
- Pascoe M.C., Bailey A.P., Craike M., Carter T., Patten R.K., Stepto N.K. et al. Poor reporting of physical activity and exercise interventions in youth mental health trials: A brief report. *Early Interv Psychiatry*. 2021; 15(5): 1414-1422. <https://doi.org/10.1111/eip.13045>.
- Salam Z., Sadiq Z., Tajamul U., Sethi M.R., Irfan M. Internet gaming disorder in students of Peshawar: A cross sectional survey // *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2019; 31(4): 548-552.
- Shiga Prefecture. [cited 2022 Sep 18]; Available From: <https://www.pref.shiga.lg.jp/file/attachment/58262.pdf>.
- Shimane Prefectural Government.; Available From: <http://pref.shimane-toukei.jp/upload/user/00022438de121d.pdf>. [cited 2021 Dec 2]
- Shimane Prefectural Government. [cited 2022 Jan 9]; Available From: <https://www.pref.shimane.lg.jp/admin-seisaku/koho/profile/site.html>.
- Smorti M., Milone A., Gonzalez Gonzalez J., Vitali Rosati G. Adolescent selfie: an Italian society of paediatrics survey of the lifestyle of teenagers. *Ital J Pediatr*. 2019; 45(1): 62. <https://doi.org/10.1186/s13052-019-0653-7>.
- Tomita H. The correlation between sleep and study. *AIT Associated Repository of Academic Resources*. 2007; 42: 181-184 [in Japanese and English abstract].
- Velten J., Bieda A., Scholten S., Wannemüller A., Margraf J. Lifestyle choices and mental health: a longitudinal survey with German and Chinese students. *BMC Public Health*. 2018; 18(1): 632. <https://doi.org/10.1186/s12889-018-5526-2>.

Corresponding author:

Ken Inoue—MD, PhD, Professor, Research and Education Faculty, Medical Sciences Cluster, Health Service Center, Kochi University, Japan.

Address: 2-5-1, Akebono-cho, Kochi-shi, Kochi 780-8520, Japan.

Tel: +81-88-844-8158, Fax: +81-88-844-8089

E-mail: ke-inoue@med.shimane-u.ac.jp (K. Inoue)

Received: 02 February 2022 / Accepted: 15 August 2022 / Published online: 31 August 2022

DOI 10.34689/SH.2022.24.4.008

UDC 614.253(574)

ANALYSIS OF THE PERCEPTION OF MEDICAL PROFESSIONALISM BY STUDENTS AND RESIDENTS OF FAMILY MEDICINE IN KAZAKHSTAN

Nurgul A. Abenova¹, <https://orcid.org/0000-0003-0395-9025>

Bibigul K. Karimsakova¹, <https://orcid.org/0000-0001-8865-505X>

Anya N. Seipenova¹, <https://orcid.org/0000-0003-4568-6002>

Gulnara Zh. Sakhipova¹, <https://orcid.org/0000-0002-9062-0697>

Lazzat M. Zhamaliyeva¹, <https://orcid.org/0000-0003-3625-3651>

Gulbakit K. Koshmaganbetova¹, <https://orcid.org/0000-0001-5895-346X>

¹ NCJSC “Marat Ospanov West Kazakhstan medical university”, Aktobe, Republic of Kazakhstan.

Abstract

Introduction. Professionalism is a core competency that all medical students must achieve throughout their studies. Clinical knowledge, good communication skills and an understanding of ethics form the basis of professionalism. Patients, medical societies and accrediting organizations expect future specialists to be professionals in their field, which in turn leads to the best clinical results. Currently, there are no studies devoted to the study of medical professionalism in the Republic of Kazakhstan. As a result, medical education in the Kazakhstani system has a limited perception of the concept of professionalism compared to many Western medical schools.

The aim of this study is to analyze the perception of medical professionalism among students and residents of family medicine at the West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University.

Methods. A qualitative research method was used based on the content analysis methodology. A focus group discussion was held with 30 students and 24 residents of family medicine to gather participants' views and experiences in the field of medical professionalism. The received information was processed using the MAXQDA-2020 software package. Respondents were selected for the study based on their age, gender, and educational level.

Results. The results of the conducted survey confirmed the respondents' acknowledgement of the basic attributes of professionalism, such as medical knowledge and skills (more than 40% of the answers), personal and moral qualities of the doctor (more than 25% of the answers), respect for the interests of the patient (15% of the answers), the relationship between the doctor and the patient and among professionals themselves (15% of responses). Another important discovery of the survey was that students are 5 times more likely to define the relationship between a doctor and a patient in a model “respect for the interests of the patient” in comparison with residents of family medicine, who primarily reported responsibility and collegiality to be the basis for the development of professionalism and traditionally view doctor-patient relationship to be formed on the basis of paternalism defined by high degree of control over patients. This significant difference demonstrates a rift among specialists in the field of family medicine, which causes a lot of problems. For example, nowadays, professional family doctors regularly face the burnout problem due to many reasons and factors that force them to abandon their jobs. In addition to that, elements of professionalism such as reflective skills, time management and feedback collection were presented to the least extent (less than 1%) by both groups, which differs from the perception of the Western medical school and is a significant issue that needs to be solved.

Conclusion. The qualitative nature of our study provides a detailed understanding of medical professionalism in the context of the Central Asian healthcare system, revealing many aspects that are inferior to the Western medical school counterparts and provides a solution, which is to teach the attributes and skills required for medical professionalism at all stages of medical education of family doctors.

Keywords: *Family medicine, family doctors, medical professionalism, medical education.*

Резюме

АНАЛИЗ ВОСПРИЯТИЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРОФЕССИОНАЛИЗМА СТУДЕНТАМИ И РЕЗИДЕНТАМИ СЕМЕЙНОЙ МЕДИЦИНЫ В КАЗАХСТАНЕ

Нургуль А. Абенова¹, <https://orcid.org/0000-0003-0395-9025>

Бибигуль К. Каримсакова¹, <https://orcid.org/0000-0001-8865-505X>

Ания Н. Сейпенова¹, <https://orcid.org/0000-0003-4568-6002>

Гулнара Ж. Сахипова¹, <https://orcid.org/0000-0002-9062-0697>

Ляззат М. Жамалиева¹, <https://orcid.org/0000-0003-3625-3651>

Гулбахыт К. Кошмаганбетова¹, <https://orcid.org/0000-0001-5895-346X>

¹ НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова», г. Актобе, Республика Казахстан.

Введение. Профессионализм - это основная компетенция, которую все студенты-медики должны достичь на протяжении всего обучения. Клинические знания, хорошие коммуникативные навыки и понимание этики составляют основу профессионализма. Пациенты, медицинские общества и аккредитующие организации ожидают, что будущие специалисты будут профессионалами своего дела, что, в свою очередь, приведет к наилучшему клиническому результату. В настоящее время в Республике Казахстан отсутствуют исследования, посвященные изучению медицинского профессионализма. В результате медицинское образование в казахстанской системе имеет ограниченное восприятие понятия профессионализма по сравнению со многими западными медицинскими школами.

Цель исследования. Анализ восприятия медицинского профессионализма студентами и резидентами семейной медицины Западно-Казахстанского медицинского университета имени Марата Оспанова.

Методы. Был использован качественный метод исследования, основанный на методологии контент-анализа. Было проведено обсуждение в фокус-группе с 30 студентами и 24 резидентами семейной медицины, чтобы собрать мнения и опыт участников в области медицинского профессионализма. Полученную информацию обрабатывали с помощью программного комплекса MAXQDA-2020. Респондентов для исследования отбирали по возрасту, полу и уровню образования.

Результаты. Результаты проведенного опроса подтвердили признание респондентами основных столпов профессионализма, таких как медицинские знания и навыки (более 40 % ответов), личные и моральные качества врача (более 25 % ответов), уважение интересов пациента (15% ответов), отношения между врачом и пациентом и между специалистами (15% ответов). Еще одним важным открытием опроса стало то, что студенты в 5 раз чаще определяют отношения между врачом и пациентом в модели «уважение интересов пациента» по сравнению с резидентами семейной медицины, которые в первую очередь отмечали ответственность и коллегиальность медицинских специалистов, как основной путь развития профессионализма и традиционно рассматривали отношения врача и пациента как формирующиеся на основе патернализма, определяемого высокой степенью контроля над пациентами. Это существенное отличие свидетельствует о расколе среди специалистов в области семейной медицины, что вызывает массу проблем. Например, в настоящее время профессиональные семейные врачи регулярно сталкиваются с проблемой эмоционального выгорания в силу множества причин и факторов, которые вынуждают их уходить с работы. Кроме того, такие элементы профессионализма, как рефлексивные навыки, тайм-менеджмент и сбор обратной связи, были представлены в наименьшей степени (менее 1%) обеими группами, что отличается от восприятия западной медицинской школы и является существенным вопросом, который необходимо решить.

Выводы. Качественный характер нашего исследования обеспечивает детальное понимание медицинского профессионализма в контексте системы здравоохранения Центральной Азии, раскрывая многие аспекты, которые уступают западным аналогам медицинских школ, и предлагает решение, заключающееся в обучении качествам и навыкам, необходимых для развития медицинского профессионализма на всех этапах медицинского образования семейных врачей.

Ключевые слова: Семейная медицина, семейные врачи, медицинский профессионализм, медицинское образование.

Түйіндеме

ҚАЗАҚСТАНДАҒЫ ОТБАСЫ МЕДИЦИНАСЫНЫҢ РЕЗИДЕНТТЕРІ МЕН СТУДЕНТТЕРІ АРАСЫНДАҒЫ МЕДИЦИНАЛЫҚ КӘСІБИЛІГІН ТАЛДАУ

Нургуль А. Абенова¹, <https://orcid.org/0000-0003-0395-9025>

Бибигуль К. Каримсакова¹, <https://orcid.org/0000-0001-8865-505X>

Ания Н. Сейпенова¹, <https://orcid.org/0000-0003-4568-6002>

Гульнара Ж. Сахипова¹, <https://orcid.org/0000-0002-9062-0697>

Ляззат М. Жамалиева¹, <https://orcid.org/0000-0003-3625-3651>

Гульбахыт К. Кошмаганбетова¹, <https://orcid.org/0000-0001-5895-346X>

¹ «Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті» КеАҚ, Ақтөбе қ., Қазақстан Республикасы.

Кіріспе. Кәсіби шеберлік – университет студенттерінің барлығы оқу барысында қол жеткізуі тиіс негізгі құзырет. Клиникалық білімдер мен коммуникативті дағдылар және этиканы жақсы түсіну - кәсібиліктің негізін құрайды. Пациенттер, медициналық қоғамдар мен аккредиттеу ұйымдары болашақ мамандардан өз саласының кәсіби маманы болуын күтеді. Сонымен қатар, медициналық кәсібилік жақсы клиникалық нәтижелермен байланысты. Қазіргі уақытта Қазақстан Республикасында медициналық кәсібилікті талдайтын зерттеулер жоқ.

Зерттеудің мақсаты. Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университетінің студенттері мен отбасылық медицина резиденттерінің медициналық кәсібилік туралы түсінігін анықтау.

Әдістер. Мазмұнды-талдау әдістемесіне негізделген сапалы зерттеу әдісі қолданылды. Медициналық кәсібилік саласындағы қатысушылардың пікірлері мен тәжірибелерін жинақтау мақсатында отбасылық медицина

кафедрасының 30 студенттері мен 24 резиденттері фокус-топтық пікірталасқа қатысты. Алынған ақпарат МАХQDA-2020 бағдарламалық пакетінің көмегімен өңделді. Зерттеуге респонденттер жасы, жынысы және білім деңгейі бойынша таңдалды.

Нәтижелер. Респонденттер сауалнама нәтижесінде медициналық кәсібиліктің негізгі тіректерін растады, олар: медициналық біліктілік пен дағдылар (жауаптардың 40%), дәрігердің жеке және моральдық қасиеттер (жауаптардың 25%), пациенттің мүдделерін құрметтеу (жауаптардың 15%), дәрігер мен пациенттің және мамандар арасындағы қарым-қатынас (жауаптардың 15%). Сауалнаманың тағы бір маңызды қорытындысы, студенттердің кәсібилік негізінде дәрігер мен пациент арасындағы қарым-қатынасты «пациенттің мүддесін құрметтеу» үлгісінде анықтау мүмкіндігі, отбасылық медицина резиденттеріне қарағанда 5 есе жоғары атап кетті. Сонымен қатар, резиденттер кәсібилік негізінде бірінші кезекте дәрігерлердің жауапкершілігі мен алқалылығын атап өтті. Олар медицина мамандарының кәсібилігінің дамыту жолында дәрігер мен пациенттің қарым-қатынасын пациенттерді жоғары дәрежесімен бақылау, патернализмге негізделген қарым-қатынас ретінде қарастырды. Бұл айтарлықтай айырмашылық отбасылық медицина саласындағы мамандардың бөлінуін көрсетеді, бұл көптеген мәселелерді тудырады. Мысалы, қазіргі уақытта кәсіби отбасылық дәрігерлер жұмыстан кетуге мәжбүрлейтін көптеген себептер мен факторларға байланысты эмоционалдық күйзеліс проблемасымен үнемі бетпе-бет келеді. Сонымен қатар, рефлексиялық дағдылар, уақытты басқару және кері байланыс жинау сияқты кәсіби элементтері екі топта да ең аз дәрежеде (1%-дан аз) аталынған, бұл Батыс медициналық мектебінің қабылдауынан ерекшеленеді және маңызды мәселе болып табылады.

Тұжырымдар. Біздің зерттеуіміздің сапалық сипаты Орталық Азияның денсаулық сақтау жүйесі контекстіндегі медициналық кәсібилікті егжей-тегжейлі түсінуге мүмкіндік береді. Медициналық жоғары оқу орындарының отбасылық дәрігерлердің медициналық білім берудің барлық кезеңдеріндегі кәсібилігі Батыстық аналогтарынан төмен көптеген аспектілерді ашады және медицинаны дамытуға қажетті қасиеттер мен дағдыларды үйрету шешімін ұсынады.

Түйін сөздер: Отбасылық медицина, отбасылық дәрігерлер, медициналық кәсібилік, медициналық білім.

Bibliographic citation:

Abenova N.A., Karimsakova B.K., Seipenova A.N., Sakhipova G.Zh., Zhamaliyeva L.M., Koshmaganbetova G.K. Analysis of the perception of medical professionalism by students and residents of family medicine in Kazakhstan // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2022, (Vol.24) 4, pp. 61-69. doi 10.34689/SH.2022.24.4.008

Абенова Н.А., Каримсакова Б.К., Сейпенова А.Н., Сахипова Г.Ж., Жамалиева Л.М., Кошмаганбетова Г.К. Анализ восприятия медицинского профессионализма студентами и резидентами семейной медицины в Казахстане // *Наука и Здравоохранение*. 2022. 4(Т.24). С. 61-69. doi 10.34689/SH.2022.24.4.008

Абенова Н.А., Каримсакова Б.К., Сейпенова А.Н., Сахипова Г.Ж., Жамалиева Л.М., Кошмаганбетова Г.К. Қазақстандағы отбасы медицинасының резиденттері мен студенттері арасындағы медициналық кәсібилігін талдау // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2022. 4 (Т.24). Б. 61-69. doi10.34689/SH.2022.24.4.008

Relevance

Each profession includes a specialized body of knowledge and skills and the medical specialty is distinguished from other professions by a high code of conduct that insists on responsibility and service to the

public [12]. There are numerous treatises and publications on the elements of professionalism and how they should be displayed and evaluated. In 2006, Arnold and Stern proposed a framework for medical professionalism to the medical community (Figure 1).



Figure 1. Attributes of professionalism (Arnold and Stern 2006).

This concept is based on clinical competence, effective communication skills and a good understanding of ethics [5]. The work of a doctor, unlike many other professions, requires a large amount of special knowledge and skills, clinical thinking, good communication skills and continuous work to improve their competencies. On this foundation, key attributes or pillars of professionalism (Figure 1) are built, such as: accountability - the doctor takes responsibility for his behavior and actions; altruism - the behavior and actions of doctors are subordinated to the interests of patients; excellence - the doctor undertakes to constantly maintain his knowledge and skills, continuously learn and introduce new knowledge into his practice; humanism- is compassion, empathy, decency and respect

One of the most important documents on the world stage that can be used to set expectations for 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" [3]. This document outlines the 3 fundamental principles of professionalism and 10 professional responsibilities. The founding principles of the Charter are: patient welfare, patient autonomy and social justice. This seminal document has been endorsed by 109 organizations around the world and over 100,000 copies have been distributed.

In the Republic of Kazakhstan (RK), the document regulating the professional or non-professional behavior of a medical worker is the Order of the Minister of Health 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" (registered with the Ministry of Justice of the Republic of Kazakhstan December 24, 2020 No. 21890) [2].

In recent years, systematic work has been carried out in all universities of the country to introduce international standards in the field of medical education and science, and strategic partnerships are being developed with leading medical schools of foreign universities. The purpose of this cooperation is to achieve a high quality of healthcare personnel training based on the implementation of the best principles of international practices and the modernization of higher medical education [2].

As part of the implementation of international standards, medical universities of the RK faced the need to include new competencies of graduates in medical education programs. In particular, in the leading medical schools of the world, "professionalism" is one of the core competencies that all medical students must achieve in the course of their studies [19]. At the same time, under the term "professionalism" the foreign medical community defines a set of views, values, behaviors and relationships that act as the basis for the contract of a medical worker with society [14]. Whereas in our country, clinical knowledge and skills are most often taken as professionalism, while soft skills are not evaluated.

In our country, as well 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 graduate. 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

teaching the disciplines taught. Unfortunately, with the implementation of numerous reforms in the field of education, the development of digital technology and distance learning, we have completely lost part of the "hidden" curriculum. Bearing in mind the many warnings that inadequate professional attitudes can be detrimental to the well-being and health of patients, as well as the morale of doctors [14], development and promotion of medical professionalism among medical specialists of the RK is one of the key tasks of medical education and healthcare in general.

The aim of the study was to assess the perception of medical professionalism among students and residents of family medicine at the West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University.

Materials and methods of research.

A qualitative research method (focus group discussion) was used to find out the opinions and experiences of survey participants. In order to obtain a variety of views on medical professionalism, the following targeted sampling method was applied: medical students were selected based on age, gender and educational level. The study was conducted on the basis of West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University. The study involved 30 5-th year students and 24 residents (10 - 1st year of study, 14 - 2nd year of study) specializing in "Family Medicine". The average age of the respondents was 24 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 prior to the focus group. The data has not been shared with anyone, apart from the involved researchers. In addition, the information collected from the participants was used only for the purposes of this study. Transcriptions were made anonymously by assigning random numbers to the transcripts. We have excluded identification of personal information from quotes.

Research questions:

1. What does medical professionalism mean to you?
2. What elements, in your opinion, includes medical professionalism?
3. How do you think doctors express their professionalism?

For convenience, we divided the students' direct open answers into blocks. Response blocks contain similar responses. The answers in the main document were slightly edited: we included only the core of the thought, omitting the "water". Data collection was carried out between September and October 2021. Four one and a half hour focus groups were held with each of the groups of participants. One researcher led the focus groups and two others took notes. Facilitation in each group was conducted by the same researcher with experience in conducting focus groups. Each focus group was audio recorded. During the focus groups, the facilitator followed a script of questions to limit differences between groups. Focus groups were held in Russian and Kazakh languages. Audio recordings of focus group discussions were recorded verbatim. Qualitative thematic content analysis of transcribed texts was carried out using a data-driven inductive approach to encode content into topics using the MAXQDA2022 software [8]. The results, codes and topics were constantly discussed with all three researchers until a consensus was reached. Two researchers, one of whom was present

during the focus groups and the other who was not, studied the transcripts of each focus group separately, encoding dominant responses. These codes were then combined into main themes. The two coders collaboratively compared these topics and discussed agreements and disagreements. Initial agreement between coders was about 80%. These encoders then re-evaluated the data until an agreement was reached and no new topics emerged. Qualitative rigor was performed using the Guba and Lincoln criteria (validity, tolerability, reliability, and confirmability) as a guide [16]. Consolidated criteria for reporting qualitative research have been used to guide data collection and reporting [22].

The results of the study.

As mentioned above, the aim of the study is to assess the perception of medical professionalism among students and residents of family medicine. The analysis showed that separate topics arose, which were classified according to the areas of issues for discussion in focus groups: medical knowledge and skills, moral and personal qualities, the interests of patients and society, communication skills, responsibility and collegiality, as well as the principle of the doctor's role model. An overview of 6 main themes and 16 sub-themes, illustrative citations are presented in more detail in Table 1.

Table 1.

List of themes and associated sub-themes, and illustrative quotations

No	Themes	Sub-themes	Illustrative quotations
1	Medical knowledge and skills	<ol style="list-style-type: none"> 1. Availability of basic and clinical knowledge; 2. Possession of all necessary assistance techniques; 3. Knowledge of treatment methods that meet all standards; 4. Timely response to emergency situations; 5. Continuous learning throughout life; 6. Transfer of knowledge; 	<p>"You need to leave the first impression with the patient by providing the right qualified assistance";</p> <p>"Knowledge of the chosen profession" from "and" to""</p> <p>"To develop every day (since medical technologies do not stand still, new more effective methods of treating diseases appear)";</p> <p>"If a doctor does not cease to improve in his field of activity, explores novelties in the field of medicine, this is a professional in his field";</p> <p>"Possession of treatment skills at the highest level";</p> <p>"Competence in their work";</p> <p>"The ability to make the right quick and at the same time balanced decisions"</p> <p>"Constantly develop, keep up with the times."</p>
2	Moral and personal qualities	<ol style="list-style-type: none"> 1. Morality and ethics 2. Personal qualities: <ol style="list-style-type: none"> 2.1 Humanity 2.2 Reliability 2.3 Patience 2.4 Desire to help 2.5. Emotion control 2.6 Kindness 3. Role model 	<p>"The desire to help another person has always been considered a useful personality trait and should have been brought up from childhood";</p> <p>"Love for work and for patients, respect for them";</p> <p>"Balance between a cold mind and a moral-moral side when making decisions regarding the patient's health";</p> <p>"Knowledge of ethics and deontology, the moral qualities of a doctor";</p> <p>"High moral qualities, such as humanity and fidelity to duty a combination of conscientiousness, love for work and for patients, "The ability to keep emotional calm in urgent situations";</p> <p>"Know how to always keep the bar";</p> <p>"Lead a healthy lifestyle"</p> <p>"First of all, we must start with ourselves, be an example for everyone: for students, for our patients, for others"</p> <p>"We must be an example, a role model".</p>
3	Compliance with the interests of the patient	<ol style="list-style-type: none"> 1. Respect for the rights of the patient 2. Service to the community 3. Admit your mistakes 	<p>"Recognition that the interests of the patient are paramount in relation to the interests of the doctor";</p> <p>"The interests of the patient must come first";</p> <p>"Be able to admit your mistakes so that the patient does not suffer";</p> <p>"The desire to apply all acquired knowledge and skills for the benefit of society."</p>
4	Responsibility and collegiality	<ol style="list-style-type: none"> 1. Responsibility for decisions; 2. Proper performance of duties; 3. Be collegial; 	<p>"The most important thing in our time is to observe collegiality";</p> <p>"Professionalism is manifested in the proper performance of one's functions, the results of treatment, and rehabilitation."</p>
5	Communication skills	<ol style="list-style-type: none"> 1. Possession of all communication and relationship building skills; 	<p>"The ability to work with patients, possess communication skills, enter into the patient's confidence, have a strong opinion";</p> <p>"The ability to gain confidence in both the patient and the family";</p> <p>"Professionalism is manifested in the ability to clearly explain all the appointments and their actions to the patient."</p>
6	Vocation and talent		<p>"Gifted talent - we hope for this, turning to the doctor";</p> <p>"It is important that the future specialist from the student's bench correctly chooses his profession, according to his vocation."</p>

Medical professionalism.

In the view of 40.0% of students, professionalism includes precisely medical knowledge and skills. In their opinion, professionalism requires a high level of knowledge to perform their duties. It is noteworthy that often students note the need for constant updating of knowledge, learning new practices, acquiring new skills.

The next block contained answers about the moral component of medical professionalism. The share of these answers was 25.0%. Students said that it was morality and ethics, humanity and fidelity to duty.

15.0% of the answers relate to focusing on the needs of society and the patient. Respondents say that medical professionalism is the desire to apply their knowledge for the benefit of the patient and society. In addition, they believe that a professional should put the interests of society and patients above his own (altruism and humanism).

Some students (5.0%) spoke about the ability to make informed decisions in urgent situations.

Some of the students surveyed (5.0%) believe that medical professionalism is a vocation. This requires gifted talent.

Residents at the focus of the discussion talked about the same things as the students. In their opinion, medical professionalism is knowledge, good preparation, communication skills, responsibility and collegiality. They also talked about the fact that it is clinical thinking and the ability to solve complex problems.

Elements of professionalism

When asked what elements, in the opinion of students and teachers, medical professionalism includes, we received 215 answers (respondents could give several answers).

We also divided the answers to this question into blocks. Three areas of response were identified. These are professional qualities, personal qualities and answers that relate to morality, ethics.

Professional qualities include 44.7% of answers. Respondents again believe that this is knowledge and updating of knowledge; ability to think, analyze; a responsibility; ethics, morality; communication skills.

27.9% of answers about moral qualities. According to respondents' professionalism includes moral, moral traits of behavior. Such as kindness, honesty, humanity, empathy and so on. The next block of answers, which we defined as "personal qualities", scored 27.4% of the answers. Such qualities as communicativeness, confidence, purposefulness, independence and so on were mentioned here.

To analyze this issue, we used content analysis. From the list of answers, words were singled out (determining the qualities of professionalism). A quantitative analysis determined that the most frequently mentioned words were "knowledge / cognition / literacy / education" (15.1%), "ethics / morality / deontology" (14.7%), "responsibility / duty" (10.5%) , "communication skill / sociability" (8.0%), "conscientiousness / decency / honesty / disinterestedness" (6.3%). Content - analysis of the elements of professionalism according to the survey of respondents is presented in Table 2.

Table 2.

Content - analysis of elements of professionalism according to the survey.

The words	Quantity	%
knowledge / cognition / literacy / education	36	15.1
ethics/morality/deontology	35	14.7
responsibility/duty	25	10.5
communicative / sociability	19	8.0
conscientiousness/decency/honesty/disinterestedness	15	6.3
kindness/humanity/humanity	11	4.6
initiative / purposefulness / perseverance	11	4.6
courtesy/respect/tact	7	2.9
resilience / stress resistance / poise / endurance	7	2.9
empathy/responsiveness/compassion	7	2.9
willingness/decisiveness/courage	6	2.5
confidence	5	2.1
attentiveness / observation	4	1.7
to help	4	1.7
psychology	4	1.7
patience / patience	4	1.7
critical thinking	3	1.3
reliability	3	1.3
autonomy/independence	3	1.3
intelligence	2	0.8
confidentiality	2	0.8
organization/self-organization	2	0.8
adherence to principles	2	0.8
working capacity / working capacity	2	0.8
self improvement	2	0.8
focus/collection	2	0.8
save	2	0.8
saving/save	2	0.8

Continuation of Table No. 2.

The words	Quantity	%
accuracy	1	0.4
law-abiding	1	0.4
intelligence	1	0.4
intuition	1	0.4
masculinity	1	0.4
an experience	1	0.4
orientation	1	0.4
attractiveness	1	0.4
transparency	1	0.4
punctuality	1	0.4
partnership	1	0.4
Total	238	100.0

As for residents, then in their opinion the main element of medical professionalism is continuous learning. They emphasize that medicine is constantly developing and that new knowledge in medicine is emerging.

In addition, they noted responsibility, the ability to think clinically, adherence to collegiality, maintaining a healthy lifestyle.

Expression of professionalism

According to more than half (53.8%) of the students surveyed, professionalism is expressed in cured/healthy patients, in the process of treatment (solving difficult situations, choosing a treatment, making the correct diagnosis).

More than a quarter (46.7%) say that this is expressed in the ability to build communications.

Block "morality, ethics of attitude towards people" has 25.0% of answers.

As well as in question No. 2, students said that this is manifested in knowledge and their constant updating - 15.0%.

The block "Other" (33.3%) contains different answers about such personal qualities as self-confidence, fidelity to duty, reliability, attention, and so on. An analysis of respondents' answers about expressing their professionalism is presented in Table 3.

Table 3.

Content - analysis of of expression professionalism according to the survey.

Answers	Quantity	%
communications	28	46.7
the process of helping, treating, curing	32	53.8
knowledge, updating knowledge	9	15.0
morality, ethics, attitude towards people	15	25.0
other	20	33.3

* Respondents can give several answers, so the sum of percentages is more than 100.

Residents, who participated in the focus group discussion, also agree that professionalism is manifested as a result of treating a patient. They also talk about the ability to find contact with patients, to explain treatment and their activities in an accessible way.

Discussion

The results of our study revealed that all respondents have a clear understanding of the importance and

development of professionalism in the medical profession. A comprehensive discussion of the foundations and elements of professionalism suggests that the medical community, represented by medical students, celebrate almost all the main pillars and elements of professionalism proposed by Arnold and Stern in 2006.[5]. However, our study showed that the main role in the perception of medical professionalism (40-45% of answers) among students is assigned to the availability of professional knowledge and skills for providing medical care. In second place, according to students (about 25-28% of answers), the moral and personal qualities of the doctor, as well as the availability of communication skills, are noted. While the residents in their answers in the second place highlight such qualities as responsibility and collegiality. At the same time, among both groups of respondents, few answers (less than 1% of respondents) were devoted to such elements of professionalism as reflective skills and time management, which, in particular, along with the presence of professional knowledge, are indicated by the Western community. In addition, respondents from both groups noted one of the most important elements of professionalism, such as the "role model" of the clinical mentor himself or the teacher who trains future specialists. Arguing that an important role in developing the skills of medical professionalism among future doctors is played by the teacher's own example, as a standard of professional behavior in mastering the future profession. The least relevant areas chosen by both groups of respondents (less than 1% of responses) were "feedback requested" and "appropriate use of healthcare resources".

The areas of medical professionalism identified in this study are also similar to the components of medical professionalism identified by the UK General Medical Council, namely: "Behave in an ethical and legal manner", "Think, learn and teach others", "Learn and work effectively in a multidisciplinary team", "Protect patients and improve the quality of care" [15]. Also, in our survey, respondents identified knowledge/skills, patient relationship, character traits, value alignment, doctor-patient relationship, demeanor, professional management, personal awareness and motivation as core areas of professionalism, similar to some surveys of Western medical professionals schools [17,24].

In our study, students, unlike residents of medical universities, in the perception of elements of

professionalism more often single out the area of relationship skills between the doctor and the patient - "effective communication with the patient" and "respect for the rights of the patient". This perception of professionalism among trainees illustrates a shift in healthcare towards patient-centered care and the development of patient autonomy [21]. The importance of communication skills in medical professionalism has also been emphasized in other studies [10, 23]. While the residents during the discussion argued that not only doctors should show respect for the opinion of the patient, but also patients should respect the doctors and listen to his recommendations.

In the field of interprofessional relations skills, residents indicated the need for "collegiality" in decision-making, while students' answers about collegiality were in less than 1% of respondents. "Collegiality" demonstrates young professionals' perception of the growing importance of collective care and cooperation between different health professionals whose opinions should be respected [11, 25]. The importance of collegiality was also highlighted in a study by Chandratilake et al. which showed that working with colleagues to achieve common goals is considered important in the countries of Europe and North America [10].

To the best of our knowledge, this is the first study of students' and residents' perceptions of medical professionalism in the Republic of Kazakhstan using qualitative methods, the MAXQDA program. However, there are limitations to the study. This was a single center study and further studies are needed with other available institutions in different cities.

Conclusion

According to the results of our study, in the perception of both students and residents, medical professionalism is primarily professional knowledge that needs to be constantly updated. The professionalism of medical staff, according to the respondents, is still high moral/moral qualities. Doctors must be decent, honest, disinterested, humane.

In addition, medical professionalism, in their opinion, includes elements of communication skills, which involve the ability to communicate and create trusting relationships, the ability to hear the patient's complaints.

The interviewed students also emphasized that medical professionalism is a high responsibility and duty. Students feel responsible for every step taken in diagnosing and prescribing treatment. At the same time, this is a responsibility not only to the patient, but also to his relatives and society.

Professionalism is expressed in the opinion of the majority of respondents in the way the doctor treats the patient, in his actions and cured patients. It is noteworthy that many respondents noted the importance of the doctor's ability to act calmly and keep a cool mind in urgent situations.

Since there is little research on medical professionalism in the Republic of Kazakhstan, this study provides a basis for future research on medical professionalism, especially in Central Asia. However, the qualitative nature of our study provided a detailed understanding of medical professionalism in the context of the Central Asian

healthcare system, revealing a relatively limited perception of the concepts of professionalism in contrast to Western medical schools, which requires the development of research in this direction.

Authors' contribution:

Abenova N.A. – facilitation of a focus group discussion with students, content analysis of the focus group discussion data, article design;

Karimsakova B.K. – critical analysis of the conducted literature search;

Seipenova A.N. – transcription of audiograms of a focus group discussion with students;

Sakhipova G.Zh. - research resource management, statistical processing;

Zhamalieva L.M. – facilitation of a focus group discussion with residents of family medicine;

Koshmaganbetova G.K. - primary data analysis and work in the MAXQODA program;

The authors have no conflict of interest.

Acknowledgments

We thank students and residents for their voluntary participation in the study. The study was conducted within the framework of the project of the Ministry of Education and Science of the Republic of Kazakhstan "Capacity building of medical education and scientific technologies in family medicine in Kazakhstan" IRN AP09260428.

Литература:

1. Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 15 декабря 2020 года № ҚР ДСМ-263/2020 "Об утверждении правил осуществления стратегического партнерства в сфере медицинского образования и науки". <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2000021811/links>

2. Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 23 декабря 2020 года № ҚР ДСМ-319/2020. «Об утверждении Кодекса чести медицинских и фармацевтических работников Республики Казахстан». Зарегистрирован в Министерстве юстиции Республики Казахстан 24 декабря 2020 года № 21890

3. 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.

4. Anon. Doctors in society: medical professionalism in a changing world. Report of a Working Party of the Royal College of Physicians of London. London: Royal College of Physicians of London; 2005.

5. 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.

6. American Board of Internal Medicine. *Project Professionalism*. Philadelphia: ABIM, 1995.

7. Blank L., Kimball H., McDonald W., Merino J. Medical professionalism in the new millennium: a physician charter 15 months later // *Ann Intern Med*. 2003; 138(10): 839-841.

8. Boyatzis R. *Transforming Qualitative Information: Thematic Analysis and code Development*. Thousand Oaks, CA: Sage Publications; 1998. <https://doi.org/10.1080/00221329809596155>

9. Cuesta-Briand B., Auret K., Johnson P., Playford D. A world of difference': a qualitative study of medical students' views on professionalism and the 'good doctor // *BMC Med Educ.* 2014;14:77.
10. Chandratilake M., McAleer S., Gibson J. Cultural similarities and differences in medical professionalism: a multi-region study // *Med Educ.* 2012;46:257–66.
11. Chua A.Z., Lo D.Y., Ho W.H., Koh Y.Q., Lim D.S., Tam J.K., Liaw S.Y., Koh G.C. The effectiveness of a shared conference experience in improving undergraduate medical and nursing students' attitudes towards inter-professional education in an Asian country: a before and after study // *BMC Med Ed.* 2015;15:233.
12. Fehser J. Teaching professionalism: a student's perspective // *Mt Sinai J Med* 2002; 69:412-4.
13. Finn G., Garner J., Sawdon M. 'You're judged all the time!' students' views on professionalism: a multicentre study // *Med Educ.* 2010;44:814–25.
14. Goold S.D., Lipkin M. The doctor–patient relationship // *J Gen Intern Med.* 1999;14(S1):26–33.
15. General Medical Council. Professionalism in action. // *Good Medical Practice* 2019; <https://www.gmc-uk.org/ethical-guidance/ethical-guidance-for-doctors/good-medical-practice/professionalism-in-action>. Accessed July 14, 2019.
16. Guba E, Lincoln Y. Fourth Generation Evaluation. Newbury Park, London, and New Delhi: Sage Publications; 1989.
17. Jha V., Bekker H., Duffy S., Roberts T. Perceptions of professionalism in medicine: a qualitative study // *Med Educ.* 2006;40:1027–36.
18. NEJM Knowledge+ Team. Exploring the ACGME core competencies: professionalism (Part 7 of 7). Accessed July 14, 2017. <https://knowledgeplus.nejm.org/blog/acgme-core>
19. Papadakis M.A., Paauw D.S., Hafferty F.W., Shapiro J., Byyny R.L. Perspective: the education community must develop best practices informed by evidence-based research to remediate lapses of professionalism // *Acad Med.* 2012;87(12):1694–1698. doi:10.1097/ACM.0b013e318271bc0b
20. Passi V., Doug M., Peile E., Thistlethwaite J., Johnson N. Developing medical professionalism in future doctors: a systematic re- view // *Int J Med Educ.* 2010; 1: 19-29.
21. Quill T.E., Brody H. Physician recommendations and patient autonomy: finding a balance between physician power and patient choice // *Ann Intern Med.* 1996;125:763–9.
22. Tong A., Sainsbury P., Craig J. Consolidated criteria for reporting qualitative research (COREQ): A 32-item checklist for interviews and focus groups // *Int J Qual Health Care.* 2007;19(6):349-57. <https://doi.org/10.1093/intqhc/mzm042> PMID:17872937
23. Van De Camp K., Vernooij-Dassen M.J, Grol R.P, Bottema B.J. How to conceptualize professionalism: a qualitative study // *Med Teach.* 2004;26:696–702.
24. Wagner P., Hendrich J., Moseley G., Hudson V. Defining medical professionalism: a qualitative study // *Med Educ.* 2007;41:288–94.
25. Zheng R.M, Sim Y.F, Koh G.C-H. Attitudes towards interprofessional collaboration among primary care physicians and nurses in Singapore // *J Interpro Care.* 2016;30:505–11.

References:

1. Prikaz Ministra zdravookhraneniya Respubliki Kazakhstan ot 15 dekabrya 2020 goda № ҚР DSM-263/2020 “Ob utverzhenii pravil osushchestvleniya strategicheskogo partnerstva v sfere meditsinskogo obrazovaniya i nauki” [Order of the Minister of Health of the Republic of Kazakhstan dated December 15, 2020 No. ҚР ДСМ-263/2020 “On approval of the rules for implementing strategic partnerships in the field of medical education and science”]. <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2000021811/links>
2. Prikaz Ministra zdravookhraneniya Respubliki Kazakhstan ot 23 dekabrya 2020 goda № ҚР DSM-319/2020. «Ob utverzhenii Kodeksa chesti meditsinskikh i farmatsevticheskikh rabotnikov Respubliki Kazakhstan». Zaregistrirovan v Ministerstve yustitsii Respubliki Kazakhstan 24 dekabrya 2020 goda № 21890 [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 of Medical and Pharmaceutical Workers of the Republic of Kazakhstan". Registered with the Ministry of Justice of the Republic of Kazakhstan on December 24, 2020 No. 21890.

Contact Information

Abenova Nurgul Abdullayevna – 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.

Phone number: +7 (701) 5500410

E-mail: nurgul_abenova@mail.ru

Получена: 18 апреля 2022 / Принята: 27 июля 2022 / Опубликовано online: 31 августа 2022

DOI 10.34689/SH.2022.24.4.009

УДК 616-002.5-053.6

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТУБЕРКУЛЕЗА У ПОДРОСТКОВ

Айша-Бибі Е. Айдарбек¹, <https://orcid.org/0000-0003-1386-1734>

Алмас Е. Ерлан¹, <https://orcid.org/0000-0002-3508-6532>

Идалия Р. Рахимова¹, <https://orcid.org/0000-0002-9011-2879>

Дина Д. Чункаева¹, <https://orcid.org/0000-0003-2466-9860>

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

Резюме

Актуальность: Подростки в силу биологических, анатомо-физиологических, психо-эмоциональных и социальных факторов являются одной из наиболее уязвимых групп населения по заболеванию туберкулезом. Современные условия эпидемиологического неблагополучия по подростковому туберкулезу в регионе послужили основанием для проведения настоящего исследования.

Цель исследования: провести сравнительный анализ структуры туберкулеза у подростков Семейского региона за последнее десятилетие.

Материалы и методы: Проведен ретроспективный анализ данных медицинской информационной системы «Национальный регистр больных туберкулезом» КГП на ПХВ «Региональный центр фтизиопульмонологии и реабилитации» УЗ ВКО. Дизайн - поперечное исследование. Критерии включения: подростки от 15 до 18 лет, туберкулез легочной локализации. Критерии исключения: дети от 0 до 15 лет, взрослые 18 лет и старше, туберкулез внелегочной локализации. В исследование методом сплошной выборки включено всего 187 подростков: первая группа - 138 (туберкулез выявлен в 2011-2015 гг.), вторая группа - 49 (туберкулез выявлен в 2016-2020 гг.). Статистический анализ проводился с использованием программы StatTechv. 2.5.9 (разработчик - ООО "Статтех", Россия).

Результаты: Динамика заболеваемости туберкулезом среди подростков за последнее десятилетие демонстрирует тенденцию к снижению. В структуре туберкулеза у подростков второй группы по сравнению с первой преобладали лица женского пола (65,3% против 42,8%; $p=0,007$), городские жители (85,7% против 68,8%; $p=0,022$), студенты (36,7% против 20,3%; $p=0,038$). Доля деструктивных (22,5% и 36,7%) и лекарственно-устойчивых (35,5% и 36,7%) форм заболевания не имела статистически значимых различий ($p=0,051$ и $p=0,878$ соответственно). Внедрение молекулярно-генетического метода Xpert MTB/RIF повысило лабораторное подтверждение туберкулеза у подростков в 4 раза с 14,5% до 61,2% ($p=0,001$). Результаты лечения в анализируемых группах показали высокую эффективность и составили 96,4% и 96,0% соответственно ($p=0,529$).

Выводы: Для дальнейшего улучшения эпидемиологической ситуации в регионе необходима качественная реализация мер по диагностике, профилактике и лечению туберкулеза среди подросткового населения с учетом последних рекомендаций ВОЗ и нормативных документов по борьбе с туберкулезом в Республике Казахстан.

Ключевые слова: туберкулез, туберкулез с лекарственной устойчивостью, подростки.

Abstract

EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF TUBERCULOSIS IN ADOLESCENTS

Aisha-Bibi E. Aidarbek¹, <https://orcid.org/0000-0003-1386-1734>

Almas Ye. Yerlan², <https://orcid.org/0000-0002-3508-6532>

Idaliya R. Rakhimova², <https://orcid.org/0000-0002-9011-2879>

Dina D. Chunkayeva², <https://orcid.org/0000-0003-2466-9860>

NCJSC "Semey Medical University", Semey c., Republic of Kazakhstan.

Relevance: Adolescents, due to biological, anatomical, physiological, psycho-emotional and social factors, are one of the most vulnerable groups of the population for tuberculosis. The current conditions of epidemiological problems with adolescent tuberculosis in the region served as the basis for this study.

The purpose of the study: to conduct a comparative analysis of the structure of tuberculosis in adolescents of the Semey region over the past decade.

Materials and methods: A retrospective analysis of the data of the medical information system "National Register of Tuberculosis Patients" of the Municipal state enterprise on the right of economic management at the Regional Center for Phthisiopulmonology and Rehabilitation of the health department of East Kazakhstan region was carried out. Design is a cross-sectional study. Inclusion criteria: adolescents from 15 to 18 years of age, pulmonary tuberculosis. Exclusion criteria:

children from 0 to 15 years old, adults 18 years and older, tuberculosis of extrapulmonary localization. A total of 187 adolescents were included in the study by the continuous sampling method: the first group - 138 (tuberculosis was detected in 2011-2015), the second group - 49 (tuberculosis was detected in 2016-2020). Statistical analysis was carried out using the StatTechv program. 2.5.9 (developer - Stattech LLC, Russia).

Results: The dynamics of tuberculosis incidence among adolescents over the past decade shows a downward trend. The structure of tuberculosis in adolescents of the second group, compared with the first, was dominated by females (65.3% vs. 42.8%; $p=0.007$), urban residents (85.7% vs. 68.8%; $p=0.022$), students (36.7% vs. 20.3%; $p=0.038$). The proportion of destructive (22.5% and 36.7%) and drug-resistant (35.5% and 36.7%) forms of the disease had no statistically significant differences ($p=0.051$ and $p=0.878$, respectively). The introduction of the molecular genetic method Xpert MTB/RIF increased laboratory confirmation of tuberculosis in adolescents by 4 times from 14.5% to 61.2% ($p=0.001$). The results of treatment in the analyzed groups showed high efficiency and amounted to 96.4% and 96.0%, respectively ($p=0.529$).

Conclusions: In order to further improve the epidemiological situation in the region, it is necessary to implement high-quality measures for the diagnosis, prevention and treatment of tuberculosis among the adolescent population, taking into account the latest WHO recommendations and regulatory documents on tuberculosis control in the Republic of Kazakhstan.

Keywords: tuberculosis, drug-resistant tuberculosis, adolescents.

Түйіндеме

ЖАСӨСПІРІМДЕРДЕГІ ТУБЕРКУЛЕЗДІҢ ЭПИДЕМИОЛОГИЯЛЫҚ АСПЕКТІЛЕРІ

Айша-Бибі Е. Айдарбек¹, <https://orcid.org/0000-0003-1386-1734>

Алмас Е. Ерлан¹, <https://orcid.org/0000-0002-3508-6532>

Идалия Р. Рахимова¹, <https://orcid.org/0000-0002-9011-2879>

Дина Д. Чункаева¹, <https://orcid.org/0000-0003-2466-9860>

«Семей медицина университеті» КеАҚ, Семей қ., Қазақстан Республикасы.

Өзектілігі: жасөспірімдер биологиялық, анатомиялық-физиологиялық, психозэмоционалды және әлеуметтік факторларға байланысты туберкулез ауруы бойынша халықтың ең осал топтарының бірі болып табылады. Аймақтағы жасөспірімдер туберкулезі бойынша эпидемиологиялық қолайсыздықтың қазіргі жағдайлары осы зерттеуді жүргізуге негіз болды.

Зерттеудің мақсаты: соңғы онжылдықта Семей өңірінің жасөспірімдеріндегі туберкулез құрылымына салыстырмалы талдау жүргізу.

Материалдар мен әдістер: ШҚО ДСБ «Аймақтық фтизиопульмонология және оңалту орталығы» ШЖҚ КМК «Туберкулезбен ауыратын науқастардың ұлттық тіркелімі» медициналық ақпараттық жүйесінің деректеріне ретроспективті талдау жүргізілді. Дизайн – көлденеңзерттеу. Қосу критерийлері: 15 жастан 18 жасқа дейінгі жасөспірімдер, өкпе туберкулезі. Алыптастау критерийлері: 0-ден 15 жасқа дейінгі балалар, 18 және одан жоғары жастағы ересектер, өкпеден тыс туберкулез. Жаппай іріктеу әдісімен зерттеуге барлығы 187 жасөспірім енгізілді: бірінші топ - 138 (туберкулез 2011-2015 жж. анықталды), екінші топ - 49 (туберкулез 2016-2020 жж. анықталды). Статистикалық талдау StatTechv2.5.9 (өзірлеуші - "Статтех" ЖШҚ, Ресей) бағдарламасын қолдану арқылы жүргізілді.

Нәтижелері: Соңғы онжылдықта жасөспірімдер арасында туберкулезбен сырқаттанушылық динамикасы төмендеу үрдісін көрсетіп отыр. Екінші топтағы жасөспірімдердің туберкулез құрылымында бірінші топпен салыстырғанда әйел адамдар басым болды (65,3% қарағанда 42,8%; $p=0,007$), қала тұрғындары (68,8% қарағанда 85,7%; $p=0,022$), студенттер (20,3% қарағанда 36,7%; $p=0,038$). Аурудың деструктивті (22,5% және 36,7%) және дәріге төзімді (35,5% және 36,7%) түрлерінің үлесі статистикалық маңызды айырмашылықтарға ие болмады (сәйкесінше $p=0,051$ және $p=0,878$). Xpert MTB/RIF молекулярлық-генетикалық әдісіненгізу жасөспірімдерде туберкулезді зертханалық растауды 14,5%-дан 61,2%-ға дейін ($p=0,001$) 4 есеге арттырды. Талданған топтардағы емдеу нәтижелері жоғары тиімділікті көрсетті және тиісінше 96,4% және 96,0% құрады ($p=0,529$).

Қорытындылар: Өңірдегі эпидемиологиялық жағдайды одан әрі жақсарту үшін ДДҰ-ның соңғы ұсынымдарын және Қазақстан Республикасындағы туберкулезбен күрес жөніндегі нормативтік құжаттарды ескере отырып, жасөспірімдер арасында туберкулезді анықтау, алдыналу және емдеу жөніндегі шараларды сапалы іске асыру қажет.

Түйіндісөздер: туберкулез, дәрігетөзімді туберкулез, жасөспірімдер.

Библиографическая ссылка:

Айдарбек А.-Б.Е., Ерлан А.Е., Рахимова И.Р., Чункаева Д.Д. Эпидемиологические аспекты туберкулеза у подростков // Наука и Здравоохранение. 2022. 4(Т.24). С. 70-78. doi 10.34689/SH.2022.24.4.009

Aidarbek A.-B.E., Yerlan A.Ye., Rakhimova I.R., Chunkayeva D.D. Epidemiological aspects of tuberculosis in adolescents // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2022, (Vol.24) 4, pp. 70-78. doi 10.34689/SH.2022.24.4.009

Айдарбек А.-Б.Е., Ерлан А.Е., Рахимова И.Р., Чункаева Д.Д. Жасөспірімдердегі туберкулездің эпидемиологиялық аспектілері // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2022. 4(Т.24). Б. 70-78. doi 10.34689/SH.2022.24.4.009

Актуальность

По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) показатели заболеваемости и смертности от туберкулеза (ТБ) за последние годы снижаются очень медленно [5]. Проблема ТБ затрагивает все возрастные категории населения, в существенной степени и подростков. Так, в мире ежегодно возникает полмиллиона расчетных случаев подросткового ТБ [28].

Подростки (15-17 лет) относятся к группе риска по ТБ в связи с анатомо-физиологическими и психологическими возрастными особенностями [10]. На фоне полового созревания происходит бурный рост и гормональная перестройка, что снижает резистентность подросткового организма к ТБ инфекции [4]. В этот период наряду с ухудшением соматических показателей здоровья отмечается рост психических расстройств в результате приобщения к вредным привычкам (курение, употребление алкоголя, наркотических и токсичных веществ) [7].

В социальном плане подростки представляют неоднородную группу: это школьники старших классов, студенты колледжей и первых курсов ВУЗов, работающие и не работающие [8]. Повышенная учебная нагрузка, вступление в новые учебные коллективы, отрыв от семьи, расширение круга социальных контактов способствуют снижению защитных сил организма и быстрому развитию ТБ [9; 31]. Неорганизованные подростки также уязвимы в отношении ТБ, так как малодоступны профилактическим противотуберкулезным мероприятиям, зачастую подвержены разрушающему воздействию стрессовых ситуаций, недостаточно критически относятся к своему здоровью и несвоевременно обращаются к врачу при появлении клинических симптомов [41].

Общеизвестно, что демографические и клинические характеристики ТБ у подростков отличаются от взрослых и детей [38]. Несмотря на важность проблемы, исторически сложилось так, что усилия по профилактике, диагностике и лечению ТБ больше сосредоточены на взрослом населении [35]. В настоящее время в медицинских базах отмечается недостаточный объем статистики и фактических данных по различным аспектам ТБ у подростков, что приводит к возникновению серьезных пробелов в области стратегий и мероприятий по борьбе с ТБ в данной возрастной категории [27; 33]. Согласно мнению международных экспертов данная проблема, требует повышенного приоритетного внимания и новых знаний для регулярного обновления практических подходов ведения подросткового ТБ, вызванного как лекарственно-чувствительными, так и резистентными штаммами микобактерий туберкулеза (МБТ) [15; 39].

В Республике Казахстан в результате последовательно проводимых противотуберкулезных мероприятий в эпидемиологии подросткового туберкулеза произошли большие положительные сдвиги, которые нашли свое отражение в изменении статистических показателей. Так, в период с 2009г. по 2018г. регистрируется снижение заболеваемости ТБ в 2,4 раза с 117,1 до 47,9 случаев на 100 тыс. населения.

Вместе с тем, ситуация различается и данный показатель выше республиканского уровня отмечается в следующих областях: Атырауской (137,1), Западно-Казахстанской (52,9), Кызылординской (85,0), Костанайской (60,2), Актюбинской (93,6), Мангистауской (91,2) и городе Нур-Султан (55,7) [13].

По итогам 2018 г. в городе Семей показатель заболеваемости ТБ подростков составил 54,8 случаев на 100 тыс. населения, что превышает областной показатель более чем в 2 раза (ВКО - 24,6 случаев на 100 тыс. населения). Современные условия эпидемиологического неблагополучия по ТБ у подростков в регионе послужили основанием для проведения настоящего исследования.

Цель исследования: провести сравнительный анализ структуры туберкулеза у подростков Семейского региона за последнее десятилетие.

Материалы и методы

Ретроспективное исследование на основе использования данных медицинской информационной системы «Национальный регистр больных туберкулезом» (НРБТ) КГП на ПХВ «Региональный центр фтизиопульмонологии и реабилитации» УЗ ВКО за 2011-2020 гг. Критерии включения: подростки от 15 до 18 лет, туберкулез легочной локализации. Критерии исключения: дети от 0 до 15 лет, взрослые 18 лет и старше, туберкулез внелегочной локализации.

В исследование методом сплошной выборки включено всего 187 подростков. Для сравнения сформированы 2 группы: 138 подростков, у которых ТБ выявлен в 2011-2015 гг. (первая группа) и 49 подростков, у которых ТБ выявлен в 2016-2020 гг. (вторая группа). Информированное согласие пациентов в соответствии с дизайном исследования не требовалось.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTechv. 2.5.9 (разработчик - ООО "Статтех", Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10), точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10). Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона.

Работа проведена в рамках студенческого научного проекта НАО «Медицинский университет Семей». Протокол исследования утвержден на заседании

кафедры сердечно-сосудистой и торакальной хирургии имени Б.С. Буланова (№ 5 от 08.12.2021 г.).

Результаты

Динамика заболеваемости за анализируемый период свидетельствует о снижении абсолютного числа

случаев активного ТБ у подростков с 138 (2011-2015 гг.) до 49 (2016-2020 гг.). Основные сравнительные характеристики ТБ у подростков приведены в таблице 1.

Таблица 1.

Основные характеристики ТБ у подростков, Семейский регион, 2011-2015 гг. и 2016-2020 гг.

(Table 1. Main characteristics of TB in adolescents, Semey region, 2011-2015 and 2016-2020).

Характеристики ТБ		1 группа (n=138)		2 группа (n=49)		p
		абс.ч.	%	абс.ч.	%	
Пол	Муж.	79	57,2	17	34,7	0,007
	Жен.	59	42,8	32	65,3	
Проживание	Город	95	68,8	42	85,7	0,022
	Село	43	31,2	7	14,3	
Занятость	Организованные	85	61,6	27	55,1	0,038
	Неорганизованные	25	18,1	4	8,2	
	Студенты	28	20,3	18	36,7	
Контакт	ТБ	8	16,3	23	16,7	0,956
	МЛУ-ТБ	7	5,1	5	10,2	0,305
Случай ТБ	Новый	121	87,7	46	93,9	0,391
	Рецидив	13	9,4	3	6,1	
	Неудача лечения	4	2,9	-	-	
Клиническая форма	Инфильтративный ТБ	119	86,2	46	93,9	0,307
	Очаговый ТБ	16	11,6	2	4,1	
	Туберкулема	3	2,2	1	2,0	
Бактериовыделение		28	20,3	18	36,7	0,022
Деструкция легочной ткани		31	22,5	18	36,7	0,051
Лекарственная устойчивость МБТ		49	35,5	18	36,7	0,878

Выявлены достоверные различия между группами по половому составу: в первой группе преобладали мальчики (57,2%), во второй - девочки (65,3%) (p=0,007). Удельный вес городских жителей был выше во второй группе и составил 85,7% против 68,8% (p=0,022). Анализ социального статуса подростков также показал существенные различия. Во второй группе доля неорганизованных подростков была достоверно ниже (8,2% против 18,1%), тогда как доля студентов - выше (36,7% против 20,3%) (p=0,038).

Контакт с больным ТБ установлен у 16,3% (первая группа) и 16,7% (вторая группа) подростков (p=0,956). Контакт с известным источником МЛУ-ТБ в 2 раза чаще встречался во второй группе (5,1% и 10,2% соответственно), но различие между группами недостоверно (p=0,305).

Также в сравниваемых группах не выявлено статистически значимых различий по эпизодам заболевания и в клинической структуре. Повторных случаев ТБ в первой группе было 12,3%, во второй - 6,1% (p=0,391). В большинстве случаев был диагностирован инфильтративный ТБ (86,2% и 93,9% соответственно), одинаково - туберкулема (2,2% и 2,0%), чаще в первой группе - очаговый ТБ (11,6 против 4,1%) (p=0,307). Деструкция легочной ткани отмечалась у 22,5% и 36,7% подростков, лекарственная устойчивость МБТ лабораторно доказана у 35,5% и 36,7% (p=0,051 и p=0,878 соответственно). И только по показателю, определяющему инфекционный статус пациента, были выявлены достоверные различия. Так, бактериовыделение методом микроскопии

подтверждено в первой группе у 20,3% подростков, во второй - у 36,7% (p=0,022).

Учитывая наличие лекарственной устойчивости почти у каждого третьего подростка анализируемых групп, мы провели детальное изучение результатов тестирования лекарственной чувствительности (ТЛЧ). ТЛЧ проводилось к противотуберкулезным препаратам (ПТП) первого (5) и второго ряда (8) с использованием автоматизированной системы ВАСТЕС MGIT-960. Внешний контроль качества бактериологических исследований ежегодно осуществлялся в Национальной референс-лаборатории при ННЦФ РК г. Алматы. Анализ ТЛЧ показал наличие различия в группах устойчивости МБТ к 6 из 13 ПТП: пипразинамиду, левофлоксацину, моксифлоксацину, канамицину, капреомицину и протионамиду (p<0,05). Рост лекарственной устойчивости к данным ПТП во второй группе объясняется с одной стороны улучшением лабораторной диагностики, с другой - широким использованием фторхинолонов и аминогликозидов в режимах химиотерапии МЛУ-ТБ в последние годы (таблица 2).

Профиль лекарственной устойчивости МБТ у подростков второй группы по сравнению с первой группой характеризовался снижением штаммов с полирезистентностью и множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ), увеличением штаммов с монорезистентностью и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) (различие между группами недостоверно, p>0,05) (таблица 3).

Таблица 2.

Устойчивость МБТ к отдельным ПТП по результатам ТЛЧ у подростков, Семейский регион, 2011-2015 гг. и 2016-2020 гг.

(Table 2. MBT resistance to individual ATD according to the results of DST in adolescents, Semey region, 2011-2015 and 2016-2020).

Наименование ПТП	1 группа (n=138)			2 группа (n=49)			p
	Проведено ТЛЧ	Устойчивых		Проведено ТЛЧ	Устойчивых		
		Абс.ч	%		Абс.ч	%	
H	63	41	29,7	28	14	28,6	0,139
R	63	29	21,0	28	10	20,4	0,242
S	63	43	31,2	23	14	28,6	0,802
E	61	30	21,7	28	11	22,4	0,195
Z	4	-	-	21	7	14,3	<0,001
Ofx	16	2	1,4	2	-	-	0,288
Lfx	1	-	-	10	1	2,0	<0,001
Mfx	-	-	-	9	1	2,0	<0,001
Km	9	1	0,7	12	2	4,1	0,003
Сm	17	-	-	11	2	4,1	0,030
Am	15	-	-	10	-	-	0,092
Pto	11	11	8,0	8	6	12,2	0,036
Cs	10	5	3,6	1	1	2,0	0,339

*Изониазид - H, рифампицин - R, стрептомицин - S, этамбутол - E, пипразинамид - Z, офлоксацин - Ofx, левофлоксацин - Lfx, моксифлоксацин - Mfx, канамицин - Km, капреомидин - Cm, амикацин - Am, протионамид - Pto, циклосерин - Cs.

Таблица 3.

Профиль лекарственной устойчивости МБТ у подростков, Семейский регион, 2011-2015 гг. и 2016-2020 гг.

(Table 3. MBT drug resistance profile in adolescents, Semey region, 2011-2015 and 2016-2020).

Профиль ЛУ	1 группа (n=138)		2 группа (n=49)	
	абс.ч	%	абс.ч	%
Монорезистентность	4	2,9	4	8,2
Полирезистентность	16	11,6	4	8,2
МЛУ	27	19,6	7	14,3
Пре-ШЛУ	2	1,4	2	4,1
ШЛУ	-	-	1	2,0
Всего	49	35,5	18	36,7

Согласно стратегическим рекомендациям ВОЗ в качестве первичного диагностического теста при диагностике ТБ применяется молекулярно-генетическое тестирование на основе ПЦР-Хpert MTB/RIF. В Семейском регионе внедрение данного метода начато в 2015г., в результате охват исследованием Хpert MTB/RIF в первой группе составил 38,4%, во второй - 100% случаев. Выявляемость ТБ во второй группе по сравнению с первой была выше в 4 раза и статистически значима (61,2% против 14,5%, p=0,001).

Лечение в режиме лекарственно-чувствительного ТБ получили в первой группе 76,8%, во второй - 71,4%, в режиме лекарственно-устойчивого ТБ - 23,2% и 28,6% подростков соответственно. Эффективность лечения была без значимых различий и составила в первой группе 96,4%, во второй - 96,0% (p=0,529) (таблица 4).

Таблица 4.

Эффективность лечения ТБ у подростков, Семейский регион, 2011-2015 гг. и 2016-2020 гг.

(Table 4. Effectiveness of TB treatment in adolescents, Semey region, 2011-2015 and 2016-2020).

Исход	1 группа (n=138)		2 группа (n=49)		p
	абс.ч.	%	абс.ч.	%	
Излечение	133	96,4	47	96,0	0,529
Неэффективное лечение	3	2,2	1	2,0	
Результат не оценен	1	0,7	1	2,0	
Диагноз снят	1	0,7	-	-	
	(Эхинококкоз легких)				

Обсуждение результатов

До настоящего времени в мире исследованиям по подростковому ТБ не уделялось должного внимания. Это связано с тем, что подростки не рассматривались как отдельная группа населения в рамках противотуберкулезных программ. В доступных нам научных статьях подход к определению подросткового возраста различается и в основном определяется как

возраст от 10 до 24 лет, что приводит к неоднородным данным [18; 34; 35].

В ряде работ исследователи указывают, что недоработки по контролю туберкулезной инфекции в целом влияют на высокую распространенность ТБ среди подростков [2; 14; 16]. Наибольшее значение для развития заболевания имеет контакт с больным ТБ, при этом заболеваемость ТБ в бациллярных очагах в 30 раз выше, чем общие показатели заболеваемости ТБ

подросткового населения [3]. Наблюдается более высокая частота распространенных, осложненных и деструктивных процессов у подростков с наличием факторов социального риска [12; 25].

Несомненно, еще одним серьезным из известных факторов риска, способствующим переходу латентной туберкулезной инфекции в активный ТБ является ВИЧ-инфекция. В нашей работе при обследовании подростков не зарегистрировано ни одного случая ко-инфекции ТБ/ВИЧ. Согласно результатам многочисленных публикаций ВИЧ-инфекция, отрицательно влияя на клиническое течение ТБ, осложняет проведение противотуберкулезной химиотерапии и снижает эффективность лечения даже у лиц молодого возраста [21; 29; 36].

По данным авторов из Франции и Ирана среди подростков, заболевших ТБ, преобладали лица женского пола [24; 32]. В Кении основная масса подростков с ТБ - это жители деревень [30]. В исследовании, проведенном в Украине, по сравнению с подростками, проживающими в сельской местности, подростки, живущие в городах, имели более высокий риск заражения ТБ [17].

По данным нашего исследования в обеих группах в 100% случаев наблюдались вторичные формы заболевания с высокой долей инфильтративного ТБ и распада легочной ткани. Полученные данные согласуются с результатами из Бразилии, Узбекистана, США [1; 18; 33].

Несмотря на заметный прогресс, достигнутый в борьбе с ТБ, Казахстан был отнесен к одной из 20 стран с высоким уровнем МЛУ-ТБ [23]. Ежегодно в стране продолжает регистрироваться более 5000 случаев МЛУ-ТБ. За период 2011-2015 гг. и 2016-2020 гг. в Семейском регионе на фоне значительного снижения случаев ТБ среди подростков доля МЛУ-ТБ остается на высоком уровне. О высоком бремени подросткового МЛУ-ТБ сообщают ученые Беларуси, Перу, Индии [6; 19; 42].

Появление теста Xpert MTB/RIF существенно изменило подход к лечению инфекций, вызванных МТБ, обеспечив более быструю и точную диагностику ТБ с определением устойчивости к рифампицину - маркеру МЛУ-ТБ. Результаты мета-анализов демонстрируют высокую чувствительность и специфичность данного метода у ТБ пациентов [22; 40].

Схему противотуберкулезной химиотерапии подростка определяют с учетом результатов ТЛЧ. При наличии семейного контакта важна информация об устойчивости МБТ источника заражения. Частичное и полное соответствие устойчивости МБТ к ПТП у заболевших подростков и источника инфекции отмечается в 67,4% случаев [11].

В целом результаты лечения подростков показывают высокую эффективность [20; 37; 43]. Однако для этого необходимо создать устойчивую систему приверженности к лечению, предполагающую оказание постоянной поддержки пациенту с учётом его индивидуальной потребности и рисков отрыва от лечения [26].

Выводы

Показатель заболеваемости ТБ среди подростков в Семейском регионе за последнее десятилетие имеет

благоприятную тенденцию к снижению. В структуре ТБ у подростков в период 2016-2020 гг. по сравнению с 2011-2015 гг. увеличилось количество лиц женского пола, городских жителей, студентов. Сохраняется высокая доля деструктивных и лекарственно-устойчивых форм заболевания. Для улучшения эпидемиологической ситуации в регионе необходима качественная реализация мер по диагностике, профилактике и лечению заболевания среди подросткового населения с учетом последних рекомендаций ВОЗ и нормативных документов по борьбе ТБ в Республике Казахстан.

Вклад авторов: Айдарбек А.Е., Ерлан А.Е. - сбор и интерпретация первичных данных, обзор литературы, написание статьи. Рахимова И.Р. - статистическая обработка материала. Чункаева Д.Д. - научное руководство, редактирование и утверждение окончательного варианта статьи.

Финансирование: При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представителями.

Конфликт интересов: Авторы декларируют отсутствие конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Сведения о публикации: Авторы заявляют, что данный материал не был заявлен ранее для публикации в других изданиях и не был частично или полностью скопирован из других источников.

Благодарность: Авторы выражают признательность главному врачу РЦФПР г. Семей, к.м.н. Шакенову Е.Р. за предоставление доступа к медицинской документации и электронным данным пациентов (подростков) с туберкулезом.

Литература:

1. Аджаблаева Д.Н. Основные эпидемиологические показатели по туберкулезу органов дыхания среди детей и подростков в Самаркандской области: состояние проблемы и возможные пути её разрешения // Universum: Медицина и фармакология: электрон. научн. журн. 2014. № 9 (10). С.1-10. URL: <http://7universum.com/en/med/archive/item/1588> (дата обращения: 06.03.2022).
2. Аксенова В.А., Гордина А.В. Вопросы туберкулеза у детей и подростков в Российской Федерации // ТМЖ. 2021. №1 (83). С. 80-84. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/voprosy-tuberkuleza-u-detey-i-podrostkov-v-rossiyskoy-federatsii> (дата обращения: 06.03.2022).
3. Аксенова В.А., Леви Д.Т. Туберкулез у детей и подростков // БИО препараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2012. №1(44). С. 22-27. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/tuberkulez-u-detey-i-podrostkov> (дата обращения: 06.03.2022).
4. Амареева Л.В., Мархаев А.Г., Бадлеева М.В. Особенности течения туберкулеза легких у подростков // Acta Biomedica Scientifica. 2011. №2. С. 16-18. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-techeniya-tuberkuleza-legkih-u-podrostkov> (дата обращения: 06.03.2022).
5. Глобальный отчет по туберкулезу 2020 г.: резюме [Global tuberculosis report 2020: executive summary]. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2020. Лицензия: CC BY-NC-SA 3.0

IGO.URL:

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/337538/9789240017009-rus.pdf>

6. Горбач Л.А. Лекарственно-устойчивый и лекарственно-чувствительный туберкулез у подростков // Медицина: теория и практика. 2019. №4. С. 154-155 URL:

<https://cyberleninka.ru/article/n/lekarstvennoustoychivyy-i-lekarstvennochuvstvitelnyy-tuberkulez-u-podrostkov> (дата обращения: 06.03.2022).

7. Долгих В.В., Хантаева Н.С., Ярославцева Ю.Н., Кулеш Д.В. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу среди детского и подросткового населения (обзор литературы) // [Электронный ресурс]. Acta Biomedica Scientifica. 2013. №2-1 (90). С. 159-164 URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/epidemiologicheskaya-situatsiya-po-tuberkulezu-sredi-detskogo-i-podrostkovogo-naseleniya-obzor-literatury> (дата обращения: 05.03.2022).

8. Коланова Г.К., Эфендиев И.М. Особенности туберкулеза у детей и подростков // Вестник КазНМУ. 2020. №1. С. 317-321. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-tuberkuleza-u-detey-i-podrostkov> (дата обращения: 05.03.2022).

9. Лозовская М.Э., Захарова О.П., Удальцова Е.Н. Туберкулез у подростков в современных условиях // Медицина: теория и практика. 2019. №4. С. 319-320 URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/tuberkulez-u-podrostkov-v-sovremennyh-usloviyah> (дата обращения: 05.03.2022).

10. Овсянкина Е.С., Панова Л.В., Хитова А.Ю., Виечелли Е.А. Причины поздней диагностики туберкулеза у подростков // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2019. 64(1):76-80. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-1-76-80>.

11. Овсянкина Е.С., Панова Л.В. и др. Туберкулез у подростков: современные подходы к выявлению, диагностике и лечению // Туберкулез и социально-значимые заболевания. 2014. № 1-2. С. 121-122.

12. Рашкевич Е.Е., Мякишева Т.В., Авдеева Т.Г. Социальные факторы риска и их влияние на характер и течение туберкулеза у подростков // Сибирское медицинское обозрение. 2011. № 6 (72). С. 98-100.

13. Статистический обзор по туберкулезу в Республике Казахстан // Национальный научный центр фтизиопульмонологии Министерства здравоохранения Республики Казахстан - Алматы, 2019. - 63с.

14. Цыганкова Е.А., Мордык А.В., Плеханова М.А. Анализ эпидемиологической ситуации по туберкулезу среди детей и подростков в Омской области // Сибирское медицинское обозрение. 2011. №6(72). С. 50-54. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/analiz-epidemiologicheskoy-situatsii-po-tuberkulezu-sredi-detey-i-podrostkov-v-omskoy-oblasti-1> (дата обращения: 06.03.2022).

15. Aksenova V.A., Vasilyeva I.A., et al. Latent tuberculosis infection in children and adolescents in Russia // Int J Infect Dis. 2020 Mar. 92S:S26-S30. doi: 10.1016/j.ijid.2020.02.038. Epub 2020 Feb 27. PMID: 32114196.

16. Bunyasi E.W. et al. Regional changes in tuberculosis disease burden among adolescents in South Africa (2005–2015) // PLoS ONE. 2020. № 7 (15). P.1-12

17. Chiang S.S., Dolynska M., Rybak N.R., et al. Clinical manifestations and epidemiology of adolescent tuberculosis in Ukraine // ERJ Open Res 2020. 6: 00308-2020 C. 1-11. <https://doi.org/10.1183/23120541.00308-2020>

18. Cruz A.T., Hwang K.M., Birnbaum G.D., Starke J.R. Adolescents with tuberculosis: a review of 145 cases // Pediatr Infect Dis J. 2013 Sep. 32(9):937-41. doi: 10.1097/INF.0b013e3182933214. PMID: 23538527.

19. Dhakulkar S., Das M., et al. Treatment outcomes of children and adolescents receiving drug-resistant TB treatment in a routine TB programme, Mumbai, India. PLoS One. 2021 Feb 18. 16(2):e0246639. doi: 10.1371/journal.pone.0246639. PMID: 33600431; PMCID: PMC7891761.

20. Enane L.A., Lowenthal E.D., et al. Loss to follow-up among adolescents with tuberculosis in Gaborone, Botswana // Int J Tuberc Lung Dis. 2016 Oct;20(10):1320-1325. doi: 10.5588/ijtld.16.0060. PMID: 27725042.

21. Isaakidis P., Paryani R., et al. Poor outcomes in a cohort of HIV-infected adolescents undergoing treatment for multidrug-resistant tuberculosis in Mumbai, India // PLoS One. 2013 Jul 19. 8(7):e68869. doi: 10.1371/journal.pone.0068869. PMID: 23894358; PMCID: PMC3716893.

22. Kay A.W., González Fernández L., Takwoingi Y., Eisenhut M., Detjen A.K., Steingart K.R., Mandalakas A.M. Xpert MTB/RIF and Xpert MTB/RIF Ultra assays for active tuberculosis and rifampicin resistance in children // Cochrane Database Syst Rev. 2020 Aug 27. 8(8):CD013359. doi: 10.1002/14651858.CD013359.pub2. PMID: 32853411; PMCID: PMC8078611.

23. Lange C., Dheda K., Chesov D., Mandalakas A.M., Udwadia Z., Horsburgh C.R. Jr. Management of drug-resistant tuberculosis // Lancet. 2019 Sep 14. 394(10202):953-966. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31882-3. PMID: 31526739.

24. Lotfian F., Bolursaz M.R., et al. Features of Adolescents Tuberculosis at a Referral TB's Hospital in Tehran, Iran // Mediterr J Hematol Infect Dis. 2016 Jan 1. 8(1):e2016005. doi: 10.4084/MJHID.2016.005. PMID: 26740866; PMCID: PMC4696473.

25. Mahomed H. et al. TB Incidence in an Adolescent Cohort in South Africa // PLOS ONE. 2013. № 3(8). С. e59652.

26. Moyo Sizulu, et al. Outcomes in adolescents undergoing treatment for drug-resistant tuberculosis in Cape Town, South Africa, 2008-2013. (2015): 1-6.

27. Moscibrodzki P., Enane L.A., Hoddinott G., et al. The Impact of Tuberculosis on the Well-Being of Adolescents and Young Adults // Pathogens. 2021. 10(12):1591. Published 2021 Dec 8. doi:10.3390/pathogens10121591.

28. Multidrug-resistant tuberculosis in children and adolescents in the WHO European Region, Expert opinion. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. URL:<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329395/9789289054447-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

29. Mulongeni P., Hermans S., et al. HIV prevalence and determinants of loss-to-follow-up in adolescents and young adults with tuberculosis in Cape Town. PLoS One.

2019 Feb 5. 14(2):e0210937. doi: 10.1371/journal.pone.0210937. PMID: 30721239; PMCID: PMC6363173.

30. Nduba V., Hoog A.H., et al. Prevalence of tuberculosis in adolescents, western Kenya: implications for control programs // *Int J Infect Dis.* 2015 Jun. 35:11-7. doi: 10.1016/j.ijid.2015.03.008. Epub 2015 Mar 12. PMID: 25770911.

31. Patton G.C. et al. Our future: a Lancet commission on adolescent health and wellbeing // *Lancet* (London, England). 2016. № 10036 (387). C. 2423–2478.

32. Pontual L., Balu L., Ovetchkine P. et al. Tuberculosis in adolescents: A French retrospective study of 52 cases // *Pediatr Infect Dis J.* 2006 Oct. 25(10):930-2. doi: 10.1097/01.inf.0000237919.53123.f4. PMID: 17006289.

33. Sant'Anna C, March M.F. et al. Pulmonary tuberculosis in adolescents: radiographic features // *Int J Tuberc Lung Dis* 2009. 13:1566–1568. PubMedGoogle Scholar

34. Seddon J.A., Johnson S., et al. Multidrug-resistant tuberculosis in children and adolescents: current strategies for prevention and treatment // *Expert Rev Respir Med.* 2021 Feb. 15(2):221-237. doi: 10.1080/17476348.2021.1828069. Epub 2020 Oct 10. PMID: 32965141.

35. Snow K.J., Cruz A.T., et al. Adolescent tuberculosis // *Lancet Child Adolesc Health.* 2020 Jan. 4(1):68-79. doi: 10.1016/S2352-4642(19)30337-2. Epub 2019 Nov 18. Erratum in: *Lancet Child Adolesc Health.* 2019 Nov 27. PMID: 31753806; PMCID: PMC7291359.

36. Snow K., Hesselning A.C., et al. Tuberculosis in adolescents and young adults: epidemiology and treatment outcomes in the Western Cape // *Int J Tuberc Lung Dis.* 2017 Jun 1. 21(6):651-657. doi: 10.5588/ijtld.16.0866. PMID: 28482959.

37. Snow K.J., Sismanidis C., et al. The incidence of tuberculosis among adolescents and young adults: a global estimate // *Eur Respir J.* 2018 Feb 21. 51(2):1702352. doi: 10.1183/13993003.02352-2017. PMID: 29467206.

38. Snow K., Yadav R. et al. Tuberculosis among children, adolescents and young adults in the Philippines: a surveillance report // *Western Pac Surveill Response J.* 2018 Nov 9. 9(4):16-20. doi: 10.5365/wpsar.2017.8.4.011. PMID: 30766743; PMCID: PMC6356044.

39. Strategic investments for adolescents in HIV, tuberculosis and malaria programs. Maximizing impact by addressing adolescents' needs in Global Fund concept notes. Geneva: Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria; 2016. C. 1-53.

40. Steingart K.R., Schiller I., Horne D.J., Pai M., Boehme C.C., Dendukuri N. Xpert® MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults // *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Jan 21. 2014. (1):CD009593. doi: 10.1002/14651858.CD009593.pub3. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Jun 07;6:CD009593. PMID: 24448973; PMCID: PMC4470349.

41. Szkwarko D., Mercer T., et al. Implementing intensified tuberculosis case-finding among street-connected youth and young adults in Kenya // *Public Health Action.* 2016 Jun 21. 6(2):142-6. doi:10.5588/pha.16.0021. PMID: 27358809; PMCID: PMC4913678.

42. Tierney D.B., Milstein M.B., et al. Treatment Outcomes for Adolescents With Multidrug-Resistant Tuberculosis in Lima, Peru // *Glob Pediatr Health.* 2016 Oct 26. 3:2333794X16674382. doi: 10.1177/2333794X16674382. PMID: 27826599; PMCID: PMC5084611.

43. Ziemele B., Ranka R., Ozere I. Pediatric and adolescent tuberculosis in Latvia, 2011-2014: case detection, diagnosis and treatment // *Int J Tuberc Lung Dis.* 2017 Jun 1. 21(6):637-645. doi: 10.5588/ijtld.16.0270. PMID: 28482957.

References: [1-14]

1. Adzhablaeva D.N. Osnovnye epidemiologicheskie pokazateli po tuberkulezu organov dykhaniya sredi detei i podrostkov v Samarkandskoi oblasti: sostoyanie problemy i vozmozhnye puti ee razresheniya [The main epidemiological indicators of respiratory tuberculosis among children and adolescents in the Samarkand region: The state of the problem and possible ways and solutions]. *Universum: Meditsina i farmakologiya: elektron. nauchn. zhurn.* [Medicine and Pharmacology: electronic scientific journal] 2014. №9(10). URL: <http://7universum.com/en/med/archive/item/1588> (accessed: 06.03.2022). [in Russian]

2. Aksenova V.A., Gordina A.V. Voprosy tuberkuleza u detei i podrostkov v Rossiiskoi Federatsii [Issues of tuberculosis in children and adolescents in the Russian Federation]. *TMZh* [PMJ medical journal]. 2021. №1 (83). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/voprosy-tuberkuleza-u-detey-i-podrostkov-v-rossiyskoy-federatsii> (accessed: 06.03.2022). [in Russian]

3. Aksenova V.A., Levi D.T. Tuberkulez u detei i podrostkov [Tuberculosis in children and adolescents]. *BIO preparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie* [BIOpreparations Prevention Diagnosis Treatment] 2012. №1 (44). P. 22-27. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/tuberkulez-u-detey-i-podrostkov> (accessed: 06.03.2022). [in Russian]

4. Amaraeva L.V., Markhaev A.G., Badleeva M.V. Osobennosti techeniya tuberkuleza legkikh u podrostkov [Features of the course of pulmonary tuberculosis in adolescents]. *Acta Biomedica Scientifica.* 2011. №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-techeniya-tuberkuleza-legkih-u-podrostkov> (accessed: 06.03.2022). [in Russian]

5. Global'nyi otchet po tuberkulezu 2020 g.: rezyume [Global tuberculosis report 2020: executive summary]. Zheneva: Vsemirnaya organizatsiya zdoravookhraneniya; 2020 [Geneva: World Health Organization; 2020]. Litsenziya: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/337538/9789240017009-rus.pdf> [in Russian]

6. Gorbach L.A. Lekarstvenno-ustoichiviy i lekarstvenno-chuvstvitel'nyy tuberkulez u podrostkov [Drug-resistant and drug-sensitive tuberculosis in adolescents]. *Meditsina: teoriya i praktika* [Medical Theory and Practice]. 2019. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/lekarstvennoustoichiviy-i-lekarstvennochuvstvitelnyy-tuberkulez-u-podrostkov> (accessed: 06.03.2022). [in Russian]

7. Dolgikh V.V., Khantaeva N.S., Yaroslavtseva Yu.N., Kulesh D.V. Epidemiologicheskaya situatsiya po tuberkulezu sredi detskogo i podrostkovogo naseleniya (obzor literatury) [Epidemiological situation of tuberculosis among children and adolescents (literature review)] [Elektronnyi resurs]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/epidemiologicheskaya-situatsiya-po-tuberkulezu-sredi-detskogo-i-podrostkovogo-naseleniya-obzor-literatury> (accessed: 05.03.2022). [in Russian]
8. Kopanova G.K., Efendiev I.M. Osobennosti tuberkuleza u detei i podrostkov Features of tuberculosis in children and adolescents]. *Vestnik KazNMU* [Bulletin of kaznmu]. 2020. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-tuberkuleza-u-detey-i-podrostkov> (accessed: 05.03.2022). [in Russian]
9. Lozovskaya M.E., Zakharova O.P., Udaltsova E.N. Tuberkulez u podrostkov v sovremennykh usloviyakh [Tuberculosis in adolescents in modern conditions]. *Meditsina: teoriya i praktika* [Medical Theory and Practice]. 2019. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/tuberkulez-u-podrostkov-v-sovremennykh-usloviyakh> (accessed: 05.03.2022). [in Russian]
10. Ovsyankina E.S., Panova L.V., Khiteva A.Yu., Viechelli E.A. Prichiny pozdnei diagnostiki tuberkuleza u podrostkov [Causes of late diagnosis of tuberculosis in adolescents]. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii* [Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics]. 2019. 64(1) С. 76-80. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-1-76-80>. [in Russian]
11. Ovsyankina E.S., Panova L.V. i dr. Tuberkulez u podrostkov: sovremennye podkhody k vyyavleniyu, diagnostike i lecheniyu [Tuberculosis in adolescents: modern approaches to detection, diagnosis and treatment]. *Tuberkulez i sotsial'no-znachimye zabolevaniya* [Tuberculosis and socially significant diseases]. 2014, №1-2. pp. 121-122. [in Russian]
12. Rashkevich E.E., Myakisheva T.V., Avdeeva T.G. Sotsial'nye faktory riska i ikh vliyanie na kharakter i techenie tuberkuleza u podrostkov [Social risk factors and their influence on the nature and course of tuberculosis in adolescents]. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie* [Siberian Medical Review]. 2011. №.6(72). pp. 98-100. [in Russian]
13. Statisticheskii obzor po tuberkulezu v Respublike Kazakhstan [Statistical overview of tuberculosis in the Republic of Kazakhstan]. *Natsional'nyi nauchnyi tsentr ftiziopul'monologii Ministerstva zdravookhraneniya Respubliki Kazakhstan* [National Scientific Center for Phthiopulmonology of the Republic of Kazakhstan" of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan] - Almaty, 2019, 63 p. [in Russian]
14. Tsygankova E.A., Mordyka V., Plekhanova M.A. Analiz epidemiologicheskoi situatsii po tuberkulezu sredi detei i podrostkov v Omskoi oblasti [Analysis of the epidemiological situation of tuberculosis among children and adolescents in the Omsk region]. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie* [Siberian Medical Review]. 2011. №6 (72). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/analiz-epidemiologicheskoy-situatsii-po-tuberkulezu-sredi-detey-i-podrostkov-v-omskoy-oblasti-1> (accessed: 06.03.2022). [in Russian]

Контактная информация:

Чункаева Дина Дюсенбековна - м.м.н., ассистент кафедры сердечно-сосудистой и торакальной хирургии имени Б.С. Буланова, НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 071400, Восточно-Казахстанская область, г. Семей, ул. Абая Кунанбаева, 103.

E-mail: dchunkayeva@mail.ru

Телефон: +7 705 444 0240

Получена: 10 февраля 2022 / Принята: 06 июля 2022 / Опубликовано online: 31 августа 2022

DOI 10.34689/SH.2022.24.4.010

УДК 616-002.5

ОСОБЕННОСТИ АНТИГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ПРОДУКЦИИ IFN- γ И IL-2 ПРИ РЕЦИДИВЕ ТУБЕРКУЛЕЗА

**Анель С. Тарабаева¹, Эльмира Ж. Битанова¹, Арайлым А. Абилябаева¹,
Аманжан Я. Абубакиров¹, Айнур С. Крыкпаева², Жанар М. Жуманбаева²**

¹ НАО «Казакский национальный медицинский университет им. С.Д.Асфендиярова»,
Кафедра общей иммунологии, г. Алматы, Республика Казахстан;

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

Резюме

Введение: Туберкулезная инфекция представляет собой сложное взаимодействие микобактерии и факторов резистентности организма. Особенности иммунного реагирования при рецидивирующем течении туберкулеза изучены недостаточно. В статье анализируются особенности антиген-специфической продукции интерферона- γ и интерлейкина-2 при первичном туберкулезе и рецидиве заболевания.

Цель: оценить особенности антигенспецифической продукции интерферона- γ и интерлейкина-2 на антигены ESAT-6, SFP-10 и TB7.7 при первичном ТБ и при его рецидивах.

Материалы и методы. Было проанализировано 208 проб крови от больных туберкулезом. Диагноз туберкулеза был подтвержден молекулярно-генетическими (GeneXpert/Hain-test) или бактериологическими (BACTEC) методами. Больных с первичным туберкулезом было 125 (60,1%), больных с рецидивом заболевания 83 (39,9%).

Анализ антиген-специфической продукции цитокинов проводился с использованием стандартных тест-платформ, основанных на высвобождении цитокинов после стимуляции антигенами *M. tuberculosis*. Для сравнения полученных результатов использовались стандартные методы непараметрической статистики (критерий Манна-Уитни, медиана и межквартильный размах).

Результаты: Сравнительный анализ продукции антиген-специфических IFN- γ и IL-2 показал, что уровень IFN- γ достоверно повышен у больных рецидивом туберкулеза по сравнению с больными первичным туберкулезом ($22 \pm 0,45$ МЕ/мл против $0,09 \pm 0,21$ МЕ/мл соответственно, $p = 0,004$), при отсутствии различий в уровне антиген-специфического IL-2 между первичным туберкулезом и ТБ рецидивом. При этом, анализ распределения концентраций выявил, что уровень антиген-специфического IFN- γ у больных впервые диагностированным ТБ (медиана \pm SE = $0,03 \pm 0,019$ МЕ/мл, диапазон 0,10–1,81 МЕ/мл) был значительно ниже, чем у больных с рецидивом ТБ (медиана \pm SE = $0,07 \pm 0,049$ МЕ/мл, диапазон - 0,36-3,17 МЕ/мл. $p=0,004$).

Выводы: Антиген-специфические IFN- γ и IL-2 продуцируются с различной интенсивностью при первичном туберкулезе и рецидиве. Уровень продукции IFN- γ при первичном туберкулезе ниже по сравнению с IL-2. При этом, при рецидиве отмечается значительное повышение IFN- γ по сравнению с первичным туберкулезом и оба цитокина синтезируются с одинаковой интенсивностью.

Ключевые слова: IFN- γ , IL-2, первичный туберкулез, рецидив туберкулеза, *Mycobacterium tuberculosis*, иммунодиагностика.

Abstract

FEATURES OF IFN- γ AND IL-2 ANTIGEN-SPECIFIC PRODUCTION IN RECURRENT TUBERCULOSIS

**Anel S. Tarabayeva¹, Elmira Zh. Bitanova¹, Arailym A. Abilbayeva¹,
Amanzhan Ya. Abubakirov¹, Ainur S. Krykpaeva², Zhanar M. Zhumanbayeva²**

¹ NCJSC «Asfendiyarov Kazakh National Medical University», Department of General Immunology,
Almaty, the Republic of Kazakhstan;

² NCJSC «Semey medical university», Semey c., Republic of Kazakhstan.

Introduction. Tuberculosis infection is a complex interaction between mycobacterium and host resistance factors. Features of the immune response in the recurrent course of tuberculosis have not been studied enough. The article analyzes the features of antigen-specific production of interferon- γ and interleukin-2 in primary tuberculosis and relapse of the disease.

Aim: to assess the features of antigen-specific production of interferon- γ and interleukin-2 for ESAT-6, SFP-10 and TB7.7 antigens in primary and relapsed TB.

Materials and methods. A total of 208 blood samples from TB patients were analyzed. The diagnosis of tuberculosis was confirmed by molecular genetic (GeneXpert/Hain-test) or bacteriological (BACTEC) methods. There were 125 (60.1%) patients with primary tuberculosis, 83 (39.9%) patients with relapse of the disease.

Analysis of antigen-specific cytokine production was performed using standard test platforms based on cytokine release after stimulation with *M. tuberculosis* antigens. To compare the obtained results, standard methods of nonparametric statistics (Mann-Whitney test, median and interquartile range) were used.

Results. Comparative analysis of the production of antigen-specific IFN- γ and IL-2 showed that the level of IFN- γ was significantly increased in patients with recurrent tuberculosis compared with patients with primary tuberculosis (22 ± 0.45 IU/ml versus $0.09 \pm 0, 21$ IU/ml, respectively, $p = 0.004$), in the absence of differences in the level of antigen-specific IL-2 between primary and recurrent TB. At the same time, analysis of the distribution of concentrations revealed that the level of antigen-specific IFN- γ in patients with newly diagnosed TB (median \pm SE = 0.03 ± 0.019 IU/ml, range 0.10–1.81 IU/ml) was significantly lower than in patients with recurrent TB (median \pm SE = 0.07 ± 0.049). IU / ml, range - 0.36-3.17 IU / ml. $p=0.004$).

Conclusions. Antigen-specific IFN- γ and IL-2 are produced with different intensity in primary tuberculosis and relapse. The level of production of IFN- γ in primary tuberculosis is lower compared to IL-2. At the same time, there is a significant increase in IFN- γ during relapse compared with primary tuberculosis and both cytokines are synthesized with the same intensity.

Keywords: IFN- γ , IL-2, primary tuberculosis, tuberculosis recurrence, *Mycobacterium tuberculosis*, immunodiagnostics.

Түйіндеме

ТУБЕРКУЛЕЗ РЕЦИДИВИ КЕЗІНДЕ IFN- γ МЕН IL-2 АНТИГЕН-СПЕЦИФИКАЛЫҚ ӨНДІРІЛУІНІҢ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ

Анель С. Тарабаева¹, Эльмира Ж. Битанова¹, Арайлым А. Абильбаева¹, Аманжан Я. Абубакиров¹, Айнур С. Крыкпаева², Жанар М. Жуманбаева²

¹ «С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті» КЕАҚ,

Жалпы иммунология кафедрасы, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

² КеАҚ «Семей медицина университеті», Семей қ., Қазақстан Республикасы.

Кіріспе. Туберкулездік жұқпа микобактерия мен ағзаның резистенттілік факторлары арасындағы күрделі өзара байланыс болып табылады. Туберкулездің қайталама ағымы барысындағы иммунды жауап қайтарудың ерекшеліктері жеткілікті зерттелмеген. Бұл мақалада біріншілік туберкулез бен аурудың қайталануы кезінде интерферона- γ мен интерлейкин-2-нің антиген-спецификалық өнімінің ерекшеліктері талданады.

Мақсаты: біріншілік ТБ мен оның қайталануы кезінде интерферона- γ мен интерлейкин-2-нің ESAT-6, SFP-10 мен TB7.7 антигендеріне қарсы антиген-спецификалық өндірілу ерекшелігін бағалау.

Материалдар мен әдістер: Туберкулезбен науқастардың 208 қан үлгісі талданды. Туберкулез диагнозы молекулалық-генетикалық (GeneXpert/Hain-test) немесе бактериологиялық (BACTEC) әдістермен расталды. Біріншілік туберкулезбен науқастар саны 125 (60,1%), ал аурудың қайталануымен науқастар саны 83 (39,9%) болды. Цитокиндердің антиген-спецификалық өндірілуін талдау *M. tuberculosis* антигендерімен ынталандырудан соң цитокиндердің синтезіне негізделген стандартты тест-платформалар көмегімен жүргізілді. Алынған нәтижелерді салыстыру үшін параметрлік емес стандартты статистика әдістері (Манна-Уитни критерийі, медиана мен квартильаралық ауқым) қолданылды.

Нәтижелер. IFN- γ мен IL-2-нің антиген-спецификалық өндірілуін салыстырмалы талдау IFN- γ деңгейі туберкулездің қайталануы кезінде біріншілік туберкулезбен салыстырғанда жоғары ($22 \pm 0,45$ ХБ/мл қарсы $0,09 \pm 0,21$ ХБ/мл сәйкесінше, $p = 0,004$) екенін көрсетті. Ал антиген-спецификалық IL-2 деңгейі бойынша біріншілік туберкулез бен оның қайталануы арасында айырмашылық анықталған жоқ. Бұл ретте концентрацияның үлестірілуін талдау антиген-спецификалық IFN- γ деңгейі ТБ бірінші рет анықталған науқастарда (медиана \pm SE = $0,03 \pm 0,019$ ХБ/мл, диапазон 0,10–1,81 ХБ/мл) ТБ қайталануы барысындағы деңгейімен (медиана \pm SE = $0,07 \pm 0,049$ ХБ/мл, диапазон - 0,36-3,17 ХБ/мл. $p=0,004$) салыстырғанда әлдеқайда төмен екенін көрсетті.

Қорытынды. Антиген-спецификалық IFN- γ мен IL-2 біріншілік туберкулезбен оның қайталануы кезінде әр түрлі қарқындылықпен өндіріледі. Біріншілік туберкулез кезінде IFN- γ өнім деңгейі IL-2 деңгейімен салыстырғанда төмен болып табылады. Бұл ретте аурудың қайталануы кезінде біріншілік ТБ-мен салыстырғанда IFN- γ деңгейі әлдеқайда жоғарылайды және екі цитокин де бірдей қарқындылықпен өндіріледі.

Түйінді сөздер: IFN- γ , IL-2, біріншілік туберкулез, туберкулездің қайталануы, *Mycobacterium tuberculosis*, иммунды диагностика.

Библиографическая ссылка:

Тарабаева А.С., Битанова Э.Ж., Абильбаева А.А., Абубакиров А.Я., Крыкпаева А.С., Жуманбаева Ж.М. Особенности антиген-специфической продукции IFN- γ и IL-2 при рецидиве туберкулеза // Наука и Здоровье. 2022. 4(Т.24). С. 79-85. doi 10.34689/SH.2022.24.4.010

Tababayeva A.S., Bitanova E.Zh., Abilbayeva A.A., Abubakirov A.Ya., Krykpaeva A.S., Zhumanbayeva Zh.M. Features of antigen-specific production of IFN- γ and IL-2 in recurrent tuberculosis // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2022, (Vol.24) 4, pp. 79-85. doi 10.34689/SH.2022.24.4.010

Тарабаева А.С., Битанова Э.Ж., Абильбаева А.А., Абубакиров А.Я., Крыкпаева А.С., Жуманбаева Ж.М. Туберкулез рецидиві кезінде IFN- γ мен IL-2-нің антиген-спецификалық өндірілуінің ерекшеліктері // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2022. 4 (Т.24). Б. 79-85. doi 10.34689/SH.2022.24.4.010

Введение

Туберкулез (ТБ) является одной из глобальных проблем здравоохранения населения мира. Несмотря на широкую вакцинацию, использование современных препаратов и реализацию национальных и международных программ борьбы с туберкулезом. По последним данным, только в 2019 г. было выявлено 10 млн. случаев первичного туберкулеза и умерло 1,2 млн ВИЧ-негативных больных [26].

Несмотря на то, что механизмы взаимодействия хозяина и микобактерий туберкулеза (МБТ), а также механизмы иммунной памяти и триггеры реактивации МБТ изучаются давно, но на сегодняшний день многие аспекты до сих пор не выяснены. В настоящее время хорошо известно значение CD-4 Т-лимфоцитов и, соответственно, продуцируемых этими клетками цитокинов (IL-2, IFN- γ , ФНО- β и др.) при первичной туберкулезной инфекции [4, 8]. Однако пока неясно, играют ли CD-4 клетки памяти столь же важную роль в реинфекции. Анализ эффективности противотуберкулезных вакцин, как модели вторичного иммунного ответа, не столь однозначную роль такой важной субпопуляции CD4 клеток, как Th1 в защите от туберкулеза [28].

Сегодня помимо CD4 клеток известно много других подгрупп клеток, отвечающих за иммунную память, таких как CD8-Т-клетки памяти, резидентные Т-клетки памяти, Т-клетки памяти подобные стволовым клеткам, «обученные» врожденные клетки и т. д. [11]. При этом, несмотря на более быстрое формирование Th1-иммунного ответа при повторном заражении, нет убедительных доказательств его эффективности [9]. Таким образом, в последние годы возникли сомнения в ведущей роли Т-клеток памяти в противотуберкулезной защите, и все больше данных указывают на роль врожденного тренированного иммунитета в формировании иммунной памяти при туберкулезе [21].

Предполагается, что механизмы врожденной памяти зависят от эпигенетической перестройки. При этом, тренированный иммунитет лишен специфичности, в отличие от адаптивной иммунной памяти, которая обеспечивается как перестройкой генов иммуноглобулинов и клональной экспансией, так и скоростью ответа, опосредованной эпигенетическим перепрограммированием [2]. Существует три основных фактора, влияющих на эпигенетическое программирование иммунных клеток: прямая инфекция, патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (ПАМП) и цитокины.

Показано, что гены основных иммунодоминантных белков МБТ присущи и другим возбудителям. Например, гомологи ESAT-6 были обнаружены в секвенированных геномах других грамположительных бактерий, включая *B. subtilis*, *Bacillus anthracis*, *Clostridium acetobutylicum*, *Listeria monocytogenes* и *S. aureus* [17]. Этот факт позволяет предположить, что эти белки также выступают в патогенезе ТБ как ПАМП, активируя не только адаптивный, но и врожденный иммунитет. В совокупности это объясняет растущий интерес исследователей к тренированному иммунитету.

Уже известно, что клетки врожденного иммунитета, в том числе активные продуценты IFN- γ и его стимуляторы (макрофаги и NK-клетки), после получения специфического сигнала могут формировать устойчивый «память-подобный» фенотип и сильнее реагировать на реинфекцию [20]. Так, было показано, что после инфицирования NK-клетки приобретают черты адаптивного иммунитета и формируют усиленный иммунный ответ по сравнению с наивными NK-клетками, формируя иммунную память Т/В-независимым образом [16]. Более того, согласно последним данным, NK-клетки могут подвергаться пролиферации и формировать долгоживущую иммунную память [24].

IL-2 считается каноническим фактором роста Т-клеток, который индуцирует клональную экспансию Т-клеток после стимуляции антигеном. Это мощный индуктор дифференцировки эффекторных Th1, что приводит к выживанию и оптимальному функционированию клеток адаптивной иммунной памяти [7, 19]. В то же время, в отличие от IFN- γ , IL-2 значительно меньше продуцируется клетками врожденного иммунитета [27, 3, 5, 13].

Рецидив туберкулезной инфекции является очень опасным признаком несостоятельности противoinфекционной защиты организма человека. Исследований, изучающих особенности продукции патогенетически значимых цитокинов при рецидиве туберкулезной инфекции критически мало. Необходим анализ уровней продукции IFN- γ и IL-2, который может иметь особенности при рецидиве туберкулеза.

Цель исследования:

Оценить особенности антигенспецифической продукции IFN- γ и IL-2 на антигены ESAT-6, SFP-10 и TB7.7 при первичном ТБ и при его рецидивах.

Материалы и методы:

Группа исследования: Всего было проанализировано 208 проб крови от больных туберкулезом.

Больные туберкулезом были набраны из Национального центра фтизиатрии Республики Казахстан. Диагноз туберкулеза был подтвержден молекулярно-генетическими (GeneXpert/Hain-test) или бактериологическими (ВАСТЕС) методами. Все исследования были рассмотрены и одобрены Локальным этическим комитетом Казахского национального медицинского университета.

Исследование было пилотным, рандомизированным, случай-контроль.

Характеристика больных туберкулезом представлена в таблице 1. Все больные туберкулезом были старше 18 лет. Средний возраст больных туберкулезом составил $38,14 \pm 13,38$ года. В группе было 60,6% мужчин и 39,4% женщин. У 128 (61,5%) человек отмечался нормальный индекс массы тела (ИМТ), у 43 больных был избыточный ИМТ, у 37 – сниженный (20,7% и 17,8% соответственно). У всех больных туберкулезом диагноз был подтвержден хотя бы одним из наиболее достоверных методов: цитологическим методом диагноз был подтвержден у 66 (31,7%) больных, Hain-test и/или G-Xpert у 142 (68,3%) и бактериологическими методами – у 187

(89,9%) больных. Лекарственная резистентность отмечалась у 151(72,6%) больных. Пациенты с первичным туберкулезом составляли 60,1%, в то время

как, больных с рецидивом заболевания было 39,9%. Основной контингент больных был представлен больными легочным туберкулезом (88%).

Таблица 1.

Характеристика больных туберкулезом.

(Table 1. TB patients characteristics).

Параметры	Количество	
Всего	208 (100%)	
Пол	Мужчины	126 (60,6%)
	Женщины	82 (39,4%)
Возраст (лет) M ± m	38,14±13,38	
ИМТ, n (%)	Нормальный	128 (61,5%)
	Избыточный	43 (20,7%)
	Сниженный	37 (17,8%)
Микроскопия n (%)	+1 +2 +3	66 (31,7%)
	Отр	142 (68,3%)
Молекулярно-генетические методы n (%)	Hain-test и/или G-Xpert**	142 (68,3%)
	Не проводился	66 (31,7%)
Бактериологические методы n (%)	ВАСТЕК и/или LJ***	187 (89,9%)
	Не проводился	21 (10,1%)
Чувствительность к препаратам n (%)	MDR+XDR*	151(72,6%)
	Чувствительные	57 (27,4%)
Тип пациента n (%)	Новый случай	125 (60,1%)
	Рецидив	83 (39,9%)
Локализация процесса n (%)	Легочный	183 (88%)
	Внелегочный	25 (12%)
Форма	Инфильтративный	113 (54,3%)
	Фиброзно-кавернозный	36 (17,3%)
	Другие формы****	59 (28,4%)
Продолжительность лечения текущего эпизода n (%)	<1 мес	3 (1,4%)
	1 мес -6 мес	158 (76%)
	6 мес – 1 год	32 (15,4%)
	>1 года	15 (7,2%)

*MDR – туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью;

XDR - туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью;

** Hain-test, G-Xpert - генетические тесты на выявление возбудителя МБТ и резистентности;

*** ВАСТЕК, LJ (Lowenstein Jensen medium) - культуральные системы для выделения бактерий;

**** Другие формы включали как внелегочный туберкулез, так и плевриты, диссеминированные формы, эмпиему.

Анализ продукции антиген-специфических цитокинов.

Образцы цельной крови у участников исследования собирались в пробирку с гепарином. Для оценки IFN- γ и IL-2-продуцирующей активности лимфоцитов в 3 пробирки вносили по 1 мл образца крови. Первая пробирка - отрицательный контроль (литий-гепарин), вторая - с антигенами *M. tuberculosis*, третья - положительный контроль с фитогемагглютинином (ФГА). После 10-кратного перемешивания образцы помещали в CO₂-инкубатор при температуре 37°C на 18 часов. По истечении указанного времени образцы центрифугировали в течение 15 минут при частоте вращения 2500 об/мин. Супернатант переносили в микропробирки и хранили в замороженном виде (при -20°C) до проведения ИФА-исследования.

Для определения уровня IFN- γ и IL-2 в образцах был проведен ИФА. Оптическую плотность определяли с помощью иммуноферментного анализатора (ChemWell 2910) при длине волны 450 нм. Для количественного определения уровней антиген-

специфических IFN- γ и IL-2 из результатов каждого теста вычитали результат отрицательного контроля.

Статистические методы: Статистическую обработку данных проводили с помощью программы SPSS. Оценка нормальности распределения в группе проводилась методами описательной статистики, а также с использованием графики и статистических критериев. В связи с тем, что распределение не соответствовало нормальному, для описания полученных результатов использовались стандартные методы непараметрической статистики (критерий Манна-Уитни, медиана и межквартильный размах). Гипотезы считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Антиген-специфическая и стимулированная ФГА продукция IFN- γ и IL-2 при первичном ТБ и рецидиве.

Результаты сравнительного анализа продукции IFN- γ и IL-2 при первичном ТБ и рецидиве после стимуляции комплексом антигенов ESAT-6, SFP-10 и TB7.7, а также ФГА представлены в таблице 2.

Таблица 2.

Секреция IFN-γ и IL-2 клетками периферической крови больных ТБ с первичным ТБ и рецидивом ТБ.

(Table 2. IFN-γ and IL-2 secretion by primary TB and recurrent TB patients).

Параметры	Группы	M±m	Mann-Whitney U	Z	p
Стимуляция антигенами ESAT-6, SFP-10 и TB7.7					
IFN-γ (ME/ml)	Новый случай	0,09±0,21	3975,5	-2,858	0,004
	Рецидив	0,22±0,45			
IL-2 (ME/ml)	Новый случай	0,09±0,14	4953	-0,552	0,581
	Рецидив	0,10±0,19			
Стимуляция ФГА					
IFN-γ (ME/ml)	Новый случай	3,35±2,15	5108,5	-0,186	0,853
	Рецидив	3,17±1,88			
IL-2 (ME/ml)	Новый случай	1,52±0,63	4498	-1,622	0,105
	Рецидив	1,37±0,58			

При сравнении концентрации антиген-специфических IFN-γ и IL-2 у больных первичным туберкулезом и рецидивом установлено, что уровень IFN-γ достоверно повышен у больных рецидивом туберкулеза по сравнению с больными первичным туберкулезом (22±0,45 ME/мл против 0,09±0,21 ME/мл соответственно, p - 0,004). В то же время различий в уровне антиген-специфического IL-2 между первичным туберкулезом и ТБ рецидивом практически не было.

Что касается продукции IFN-γ и IL-2 у больных первичным туберкулезом и рецидивом после стимуляции ФГА, то достоверных отличий в продукции обоих цитокинов выявлено не было.

Распределение уровней антиген-специфического IFN-γ и IL-2 у пациентов с «новым случаем» и «рецидивом» представлено на рисунке 1.

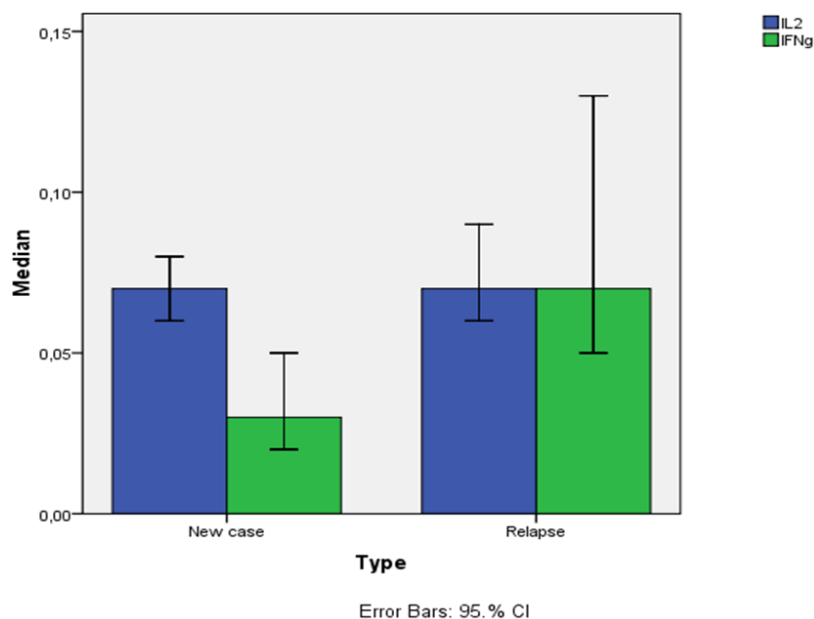


Рисунок 1. Распределение уровней антиген-специфического IFN-γ и IL-2 у пациентов с «новым случаем» и «рецидивом».

Обсуждение

Цитокиновая сеть представляет собой сложный многогранный механизм регуляции иммунного ответа на антигенный стимул. Компоненты клеточных стенок бактерий, включая антигенные и патогенные белки, являются одними из наиболее мощных индукторов цитокинов. На раннем этапе активации туберкулезного процесса появляются ранние цитокины синтезируемые макрофагами (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-12, ФНО-α, IFN-α), которые связываются с рецепторами на других макрофагах, нейтрофилах, дендритных клетках, лимфоцитах и эндотелиальных клетках. В динамике воспалительного процесса те же макрофаги начинают продуцировать ряд противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10, ИЛ-13, ФНО-β), что формирует сложные

Уровень антиген-специфического IFN-γ у больных впервые диагностированным ТБ (медиана ± SE = 0,03 ± 0,019 ME/мл, диапазон 0,10–1,81 ME/мл) был значительно ниже, чем у больных с рецидивом ТБ (медиана ± SE = 0,07 ± 0,049) ME/мл, диапазон - 0,36–3,17 ME/мл (p=0,004). Медиана уровня антиген-специфического IL-2 была одинаковой у больных с впервые выявленным (медиана ± SE = 0,07 ± 0,012 ME/мл, диапазон - 0,54–0,90 ME/мл) и рецидивом туберкулеза (медиана ± SE = 0,07 ± 0,208 ME/мл), мл, диапазон - 0,59 – 1,23 ME/мл (p=0,581).

Суммируя полученные результаты, можно сделать вывод, что при рецидиве туберкулеза уровни антиген-специфического IFN-γ возрастают, в отличие от уровня антиген-специфического IL-2.

взаимодействия между иммунными клетками и их медиаторами в цитокиновой сети. В адаптивной фазе иммунного ответа цитокины, продуцируемые антиген-специфическими лимфоцитами (IL-2, IFN-γ, ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13), выполняют как эффекторные, так и регуляторные функции [1,6].

Важность IFN-γ и IL-2 при туберкулезе хорошо известна. В настоящее время эти цитокины активно изучаются в контексте их роли в развитии латентной туберкулезной инфекции (ЛТБИ) и активного туберкулеза (АТБ), что создало основу для разработки иммунодиагностических методов. Несмотря на то, что оба цитокина синтезируются Th1, имеются данные об их разной продукции при ЛТБИ и АТБ [22].

При этом некоторые авторы отмечают разнонаправленную динамику их синтеза при развитии туберкулезного процесса и его лечении [12].

В то же время сведений об особенностях продукции этих цитокинов при рецидиве туберкулеза очень мало. В работе Капеко У. с соавторами [10] показано, что у пациентов с явным увеличением продукции IFN- γ в ответ на ESAT-6, SFP-10 белки повышен риск рецидива заболевания в течение 2 лет после лечения. *Nada Pitabut* с др. обнаружили, что концентрации антиген-специфического IFN- γ у больных с впервые выявленным туберкулезом и у больных с рецидивирующей туберкулезной инфекцией были одинаково высокими и значительно выше по сравнению с контрольной группой. По мнению авторов, это связано с тем, что иммунная система больных с рецидивом туберкулеза активируется и вырабатывает цитокины так же, как и у больных с впервые выявленным туберкулезом [18]. При этом, мы не нашли исследований по оценке продукции специфического IL-2 при рецидиве туберкулеза.

Следует отметить, что термин «рецидив» сам по себе не точен в том смысле, что так называемые рецидивные случаи включают смесь истинных рецидивов и случаев повторного заражения [25]. В нашем исследовании мы не дифференцировали реактивацию и реинфекцию и сформировали группу «рецидив» только по клиническим и временным характеристикам.

В результате проведенного нами исследования мы выявили несколько разнонаправленные изменения в продукции антиген-специфических IFN- γ и IL-2. При значительном снижении продукции IFN- γ при первичном туберкулезе по сравнению с IL-2, уровень IFN- γ достоверно повышался при рецидиве ТБ по сравнению с первичным ТБ и достигал уровня IL-2. В отличие от IFN- γ , уровень IL-2 при первичном ТБ не отличался от уровня IL-2 при рецидиве ТБ.

Мы полагаем, что эта асинхронность в продукции цитокинов связана с различной вовлеченностью клеток иммунной системы в патогенез первичного туберкулеза и его рецидива. Известно, что многие типы клеток, которые не относятся к адаптивному клеточному иммунитету, обладают способностью продуцировать IFN- γ , такие как естественные клетки-киллеры (NK) и донорские не-рестриктированные Т-клетки (DURT-клетки), включая $\gamma\delta$ Т-клетки, ассоциированные со слизистой оболочкой инвариантные Т- (MAIT) и Т-подобные клетки-естественные киллеры [14]. В отличие от IFN- γ , IL-2 продуцируется более ограниченным числом типов клеток, в первую очередь, Т-хелперами 1 типа.

Мы не выявили достоверных отличий продукции обоих цитокинов при первичном ТБ и рецидиве заболевания после стимуляции клеток крови неспецифическим Т-клеточным митогеном (ФГА). Это является свидетельством того, что интенсивность адаптивного клеточного иммунитета при первичном ТБ и рецидиве одинакова. Таким образом, можно предположить, что повышенная продукция антиген-специфического IFN- γ связана с клетками, не

относящимися к специфическому клеточному иммунитету.

Наши предположения подтверждаются исследованиями других авторов, которые показали, что клетки DURT и NK-клетки вносят больший (примерно 50%) вклад в продукцию IFN- γ в ответ на цельные микобактерии [23].

В то же время, имеются данные о том, что цитокиновый ответ на стимуляцию различными белками, может отличаться. Так, например Ingrid Olsen et al, которое показало, что бычьи NK-клетки могут продуцировать IFN- γ в ответ на белки ESAT-6 и MPP14, но не в ответ на MPB70 [15].

В связи с этим можно предположить, что разные белки МБТ обладают разной способностью активировать синтез отдельных цитокинов.

Для подтверждения нашего предположения необходимы дополнительные исследования, чтобы прояснить вопрос, могут ли антигены ESAT-6, SFP-10 и TB 7.7 активировать клетки врожденного иммунитета и в какой степени.

Обобщая полученные данные, мы предполагаем, что наблюдаемые в нашем исследовании увеличение продукции антиген-специфического IFN- γ при рецидиве туберкулеза связаны с синергетическим эффектом «тренированного» и адаптивного иммунитета.

Результаты этого исследования дают представление о различиях в антиген-специфической продукции IL-2 и IFN- γ при первичном ТБ и рецидиве ТБ. Однако, в этой области необходимы дополнительные исследования, в том числе изучение факторов, которые могут избирательно влиять на продукцию тех или иных цитокинов.

Изучение различий в продукции цитокинов как при первичном туберкулезе, так и при рецидивах туберкулеза будет способствовать не только пониманию патогенеза туберкулеза на разных стадиях развития, но и разработке подходов к диагностике туберкулеза на основе антиген-специфического анализа цитокинов, а также разработке вакцин.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, все авторы имели равноценный вклад при подготовке данного материала.

Финансирование: Сторонними организациями финансирования не осуществлялось.

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

Литература:

1. Betsy J. Barnes, Carter C. Somerville. Modulating Cytokine Production via Select Packaging and Secretion From Extracellular Vesicles // Front. Immunol., 29 May 2020 | <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01040>
2. Divangahi M., Aaby P., Khader S.A., Barreiro L.B., Bekkering S., Chavakis T. et al. Trained immunity, tolerance, priming and differentiation: distinct immunological processes // Nat Immunol. 2021 Jan;22(1):2-6. <https://doi.org/10.1038/s41590-020-00845-6>
3. Feau S., Arens R., Togher S., Schoenberger S.P. Autocrine IL-2 is required for secondary population

- expansion of CD8(+) memory T cells // *Nat Immunol.* 2011. 12(9):908-13. <https://doi.org/10.1038/ni.2079>
4. Flynn J.L., Chan J. Immunology of tuberculosis // *Annu Rev Immunol.* 2001. 19: 93–129.; <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.19.1.93>
 5. Granucci F., Vizzardelli C., Pavelka N., Feau S., Persico M. et al. Inducible IL-2 production by dendritic cells revealed by global gene expression analysis // *Nat Immunol.* 2001 Sep. 2(9):882-8. <https://doi.org/10.1038/ni0901-882>
 6. Gulati K., Guhathakurta S., Joshi J., Rai N., Ray A. Cytokines and their Role in Health and Disease // *MOJ Immunol.* 2016. 4(2):00121. DOI: 10.15406/moji.2016.04.00121
 7. Hoyer K.K., Dooms H., Barron L., Abbas A.K. Interleukin-2 in the development and control of inflammatory disease // *Immunol Rev.* 2008. 226:19-28. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2008.00697.x>
 8. Jasenosky L.D., Scriba T.J., Hanekom W.A., Goldfeld A.E. T cells and adaptive immunity to Mycobacterium tuberculosis in humans // *Immunol Rev.* 2015; 264(1):74-87. <https://doi.org/10.1111/imr.12274>
 9. Jung Y.J., Ryan L., LaCourse R., North R.J. Properties and protective value of the secondary versus primary T helper type 1 response to airborne Mycobacterium tuberculosis infection in mice // *J Exp Med.* 2005. 201(12):1915-24. <https://doi.org/10.1084/jem.20050265>
 10. Kaneko Y., Nakayama K., Kinoshita A., Kurita Y., Odashima K. et al. Relation between recurrence of tuberculosis and transitional changes in IFN- γ release assays // *Am J Respir Crit Care Med.* 2015. 191(4):480-3. <https://doi.org/10.1164/rccm.201409-1590LE>
 11. Kirman J.R., Henao-Tamayo M.I., Agger E.M. The Memory Immune Response to Tuberculosis // *Microbiol Spectr.* 2016;4(6). <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.TB2-0009-2016>
 12. Millington K.A., Innes J.A., Lalvani A. et al. Dynamic relationship between IFN- γ and IL-2 profile of Mycobacterium tuberculosis-specific T cells and antigen load // *J Immunol.* 2007 April 15; 178(8): 5217–5226
 13. Mitra S., Leonard W.J. Biology of IL-2 and its therapeutic modulation: Mechanisms and strategies // *J Leukoc Biol.* 2018. 103(4):643-655. <https://doi.org/10.1002/JLB.2RI0717-278R>
 14. Mogue T., Goodrich M.E., Ryan L., LaCourse R., North R.J. The Relative Importance of T Cell Subsets in Immunity and Immunopathology of Airborne Mycobacterium Tuberculosis Infection in Mice // *J Exp Med.* 2001. 193:271–80. doi: 10.1084/jem.193.3.271
 15. Olsen I., Boysen P., Kulberg S. et al. Bovine NK Cells Can Produce Gamma Interferon in Response to the Secreted Mycobacterial Proteins ESAT-6 and MPP14 but Not in Response to MPB70 // *Infection and Immunity.* Vol.73, No.9. P.5628-5635. doi: <https://doi.org/10.1128/IAI.73.9.5628-5635.2005>
 16. Pahl Jens H.W., Cerwenka A., Ni Jing. Memory-Like NK Cells: Remembering a Previous Activation by Cytokines and NK Cell Receptors // *Front Immunol.* 2018;9: 2796. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02796>
 17. Pallen M.J. The ESAT-6/WXG100 superfamily -- and a new Gram-positive secretion system? // *Trends Microbiol.* 2002.10(5):209-12. [https://doi.org/10.1016/s0966-842x\(02\)02345-4](https://doi.org/10.1016/s0966-842x(02)02345-4)
 18. Pitabut N., Mahasirimongkol S., Yanai H. et al. Decreased plasma granulysin and increased interferon-gamma concentrations in patients with newly diagnosed and relapsed tuberculosis // *Microbiology and Immunology.* Volume 55, Issue 8. Pages: 531-598
 19. Raeber M.E., Zurbuchen Y., Impellizzeri D., Boyman O. The role of cytokines in T-cell memory in health and disease // *Immun Rev.* 2018. 283:176-193. <https://doi.org/10.1111/imr.12644>
 20. Schnack L., Sohrabi Y., Lagache S.M.M., Kahles F., Bruemmer D. et al. Mechanisms of Trained Innate Immunity in oxLDL Primed Human Coronary Smooth Muscle // *Cells.* *Front Immunol.* 2019. 10:13. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00013>
 21. Steigler P., Verrall A.J., Kirman J.R. Beyond memory T cells: mechanisms of protective immunity to tuberculosis infection // *Immunol Cell Biol.* 2019. 97(7):647-655. <https://doi.org/10.1111/imcb.12278>
 22. Sudbury E., Clifford V., Messina N.L., Song R., Curtis N. Mycobacterium tuberculosis-specific cytokine biomarkers to differentiate active TB and LTBI: A systematic review // *Journal of Infection,* Volume 81, Issue 6, 2020, Pages 873-881, ISSN 0163-4453, <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.09.032>.
 23. Suliman S., Geldenhuys H., Johnson J.L., Hughes J.E., Smit E., Murphy M. et al. Bacillus Calmette-Guérin (BCG) Revaccination of Adults With Latent Mycobacterium Tuberculosis Infection Induces Long-Lived BCG-Reactive NK Cell Responses // *J Immunol.* 2016. 197:1100–10. doi: 10.4049/jimmunol.1501996
 24. Ulrich H.A. NK cell memory: discovery of a mystery // *Nature Immunology.* 2021. 2(6):669-671. <https://doi.org/10.1038/s41590-021-00890-9>
 25. WHO. Definitions and reporting framework for tuberculosis – 2013 revision (updated December 2014 and January 2020)
 26. WHO Global Tuberculosis Report 2020. <https://www.tbvi.eu/global-tuberculosis-report-2020/>
 27. Zelante T., Fric J., Wong A.Y., Ricciardi-Castagnoli P. Interleukin-2 production by dendritic cells and its immuno-regulatory functions // *Front Immunol.* 2012. 18. 3:161. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2012.00161>
 28. Zeng G., Zhang G., Chen X. Th1 cytokines, true functional signatures for protective immunity against TB? // *Cell Mol Immunol.* 2018. 15:206–215. <https://doi.org/10.1038/cmi.2017.113>

Контактная информация:

Абилябаева Арайлым Асылхановна - PhD, ассистент кафедры общей иммунологии, НАО «Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Толе би 94.

E-mail: arailym2686@gmail.com

Телефон: +7 708 347 62 77

Получена: 27 декабря 2021 / Принята: 15 июля 2022 / Опубликовано online: 30 августа 2022

DOI 10.34689/SH.2022.24.4.011

UDC 616.8-008.64; 616.89-008.46

PREVALENCE OF DEPRESSION AND LEVEL OF COGNITIVE DISORDERS IN ELDERLY IN NUR-SULTAN CITY AND AKMOL VILLAGE

Alibek K. Kosumov

Laboratory for Epidemiology and Public Health Center for Life Sciences,
PI "National Laboratory Astana" AOO "Nazarbayev University",
Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan.

Abstract

Background. The article examines the prevalence of depression and the level of cognitive impairment among the elderly. Associations were found between the level of depression and cognitive impairment. The data of our own research are presented. The analysis of the global trend in the prevalence of depression among the elderly is carried out.

Materials and methods. We analyzed retrospective data from a cross-sectional study in random population samples of elderly people aged 50-75 years, stratified by gender and age were randomly selected from Nur-Sultan (Astana) and Akmol population register among the urban and rural population was formed. All 1700 individuals (900 urban and 800 rural) were screened in 2014-2016 years. Response rate was 59%. Data from 1008 (457 men and 551 women) were approved for statistical analysis. All of the data, including medical examination data and the laboratory tests, were processed in the STATA program.

Results. According to the Study – the prevalence of depression among the urban population is 36.6%, and among the rural population – 2.17%. Since the sample size of both groups was practically the same, the results are statistically significant. The overall prevalence of depression was 19.25%.

The analyzed information on cognitive impairment among the respondents of the urban and rural population. In general, 34.90% of urban respondents have moderate cognitive impairment. Namely, 19.16% of women and 33.19% of men have moderate cognitive impairment. In rural population practically the same, 29.75% of rural tested respondents have moderate cognitive impairments, 38.09% of man and 23.10% of woman.

Conclusion. Thus, by analyzing the data obtained on the level of cognitive impairment among the urban and rural population, we obtained the following picture. The level of cognitive impairment is high among men, both in urban and rural areas and amounted to 33.19% and 38.09%, respectively. The level of cognitive impairment among rural women is higher than among urban women and amounts to 23.10% compared to 19.6%. While the prevalence of depression is higher among urban residents and is equal to 36.6% compared with rural residents, whose level was 2.17%.

Keywords: depression, cognitive function, mental disorders, old age.

Резюме

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ДЕПРЕССИИ И УРОВЕНЬ КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА В ГОРОДЕ НУР-СУЛТАН И СЕЛЕ АКМОЛ

Алибек К. Косумов

Лаборатория эпидемиологии и общественного здравоохранения Центр наук о жизни,
ЧУ «National Laboratory Astana» АОО «Назарбаев университет»,
г. Нур-Султан, Республика Казахстан.

Актуальность темы. В статье исследуется распространенность депрессии и уровень когнитивных нарушений среди лиц пожилого возраста. Выявлены ассоциации между уровнем депрессии и когнитивными нарушениями. Приведены данные собственного исследования. Проведен анализ мировой тенденции распространенности депрессии среди пожилых людей.

Материалы и методы. Проведен анализ ретроспективных данных перекрестного исследования в случайных популяционных выборках лиц пожилого возраста в возрасте 50-75 лет, стратифицированных по полу и возрасту, случайно выбранных из регистра прикрепленного среди городского населения города Нур-Султана (Астаны) и сельского населения села Акмол. Проведен скрининг 1700 человек (900 городских и 800 сельских) в период с 2014 по 2016 гг. Уровень ответов составил 59%. Данные 1008 человек (457 мужчин и 551 женщина) были одобрены для статистического анализа. Все данные, включая данные медицинского осмотра и лабораторных исследований, обрабатывались в программе STATA.

Результаты. По данным исследования – распространенность депрессии среди городского населения составляет 36,6%, а среди сельского – 2,17%. Поскольку объем выборки обеих групп был практически одинаковым, результаты статистически значимы. Общая распространенность депрессии составила 19,25%.

В рамках исследования проанализирована информация о когнитивных нарушениях у респондентов городского населения. В целом 34,90% респондентов имеют умеренные когнитивные нарушения. А именно, 19,16% женщин и 33,19% мужчин имеют умеренные когнитивные нарушения. У сельского населения, практически одинаково, 29,75% опрошенных сельских жителей имеют умеренные когнитивные нарушения, 38,09% мужчин и 23,10% женщин.

Заключение. Таким образом, анализируя полученные данные по уровню когнитивных нарушений среди городского и сельского населения, мы получили следующую картину. Уровень когнитивных нарушений высок среди мужчин, как в городской, так и в сельской местности и составил 33,19% и 38,09% соответственно. Уровень когнитивных нарушений среди женщин сельского населения выше, чем среди городских и составляет 23,10% по сравнению с 19,6%. Тогда как уровень распространения депрессии выше среди городских жителей и равен 36,6% по сравнению с сельскими жителями, уровень которых составил 2,17%.

Ключевые слова: депрессия, когнитивная функция, психические расстройства, пожилой возраст.

Түйіндеме

НҰР-СҰЛТАН ҚАЛАСЫ ЖӘНЕ АҚМОЛ АУЫЛЫНДАҒЫ ЕГДЕ ЖАСТАҒЫ АДАМДАРДА ДЕПРЕССИЯНЫҢ ТАРАЛУЫ ЖӘНЕ КОГНИТИВТІ БҰЗЫЛУЛАРДЫҢ ДЕҢГЕЙІ

Әлібек К. Косумов

Эпидемиология және қоғамдық денсаулық сақтау зертханасы Өмір туралы ғылымдар орталығы,
«National Laboratory Astana» ЖМ «Назарбаев Университеті» ДБҰ.
Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан Республикасы.

Тақырыптың өзектілігі. Мақалада егде жастағы адамдар арасында депрессияның таралуы және когнитивті бұзылулардың деңгейі қарастырылады. Депрессия деңгейі мен когнитивті бұзылулар арасындағы байланыстар анықталды. Өзіндік зерттеу деректері келтірілген. Егде жастағы адамдар арасында депрессияның таралуының әлемдік тенденциясына талдау жасалды.

Материалдары мен әдістері. Келденең зерттеудің ретроспективті деректеріне талдау Нұр-Сұлтан (Астана) қаланың және Ақмол ауыл тұрғындары арасында тіркелген тізілімнен кездейсоқ таңдалған, жынысы мен жасы бойынша стратификацияланған 50-75 жас аралығындағы егде жастағы адамдардың кездейсоқ популяцияларында жүргізілді. 2014-2016 жылдар аралығында 1700 адам (900 қалалық және 800 ауылдық) скринингтік тексеруден өтті. Жауап беру деңгейі 59% құрады. Статистикалық талдауға 1008 адамның (457 ер адам және 551 әйел) деректері бекітілді. Барлық деректер, соның ішінде медициналық тексеру және зертханалық деректер STATA бағдарламасында өңделді.

Нәтижелер. Сауалнама бойынша қала тұрғындары арасында депрессияның таралуы 36,6%, ал ауыл тұрғындары арасында 2,17% құрайды. Екі топтың да іріктеме көлемі дерлік бірдей болғандықтан, нәтижелер статистикалық маңызды. Депрессияның жалпы таралуы 19,25% құрады.

Зерттеу аясында қала тұрғындарынан респонденттердің когнитивті бұзылыстары туралы ақпарат талданды. Жалпы, респонденттердің 34,90%-ында когнитивтік бұзылыстары орташа. Атап айтқанда, әйелдердің 19,16% және ерлердің 33,19% жеңіл когнитивтік бұзылыстарға ие. Ауыл тұрғындарының саны бірдей дерлік, сауалнамаға қатысқан ауыл тұрғындарының 29,75% орташа когнитивтік бұзылыстармен, 38,09% ер адамдар және 23,10% әйелдер.

Қорытынды. Осылайша, қала және ауыл тұрғындарының когнитивті бұзылу деңгейі туралы алынған мәліметтерді талдай отырып, біз келесі суретке қол жеткіздік. Ерлер арасында когнитивті бұзылу деңгейі қалада да, ауылдық жерде де жоғары және сәйкесінше 33,19% және 38,09% құрады. Ауыл әйелдерінің когнитивті бұзылу деңгейі қалалық әйелдерге қарағанда жоғары және 19,6% салыстырғанда 23,10% құрайды. Депрессияның таралуы қала тұрғындары арасында жоғары және ауыл тұрғындарымен салыстырғанда 36,6% құрайды, олардың деңгейі 2,17%.

Түйінді сөздер: депрессия, танымдық функция, психикалық бұзылулар, қарттық.

Bibliographic citation:

Kosumov A.K. Prevalence of depression and level of cognitive disorders in elderly in Nur-Sultan city and Akmol village // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2022, (Vol.24) 4, pp. 86-93. doi 10.34689/SH.2022.24.4.011

Косумов А.К. Распространенность депрессии и уровень когнитивных расстройств у лиц пожилого возраста в городе Нур-Султан и селе Ақмол // *Наука и Здоровоохранение*. 2022. 4(Т.24). С. 86-93. doi 10.34689/SH.2022.24.4.011

Косумов Ә.К. Нұр-Сұлтан қаласы және Ақмол ауылындағы егде жастағы адамдарда депрессияның таралуы және когнитивті бұзылулардың деңгейі // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2022. 4 (Т.24). Б. 86-93. doi10.34689/SH.2022.24.4.011

Introduction

Recently, there has been an increase in the amount of information that appears in the literature regarding research in the field of studying the human psyche. Scientists in this field consider depression as a condition that varies in a wide range of psychological reactions: from feelings of sadness to clinical depression, which is considered to be a severe mental disorder [4].

Depression is one of the most common mental disorders that touches upon the practice of not only a psychiatrist, but also a neurologist, therapist and doctors of other specialties. According to epidemiological studies, the lifetime risk of developing depression is up to 10% in men and up to 20% in women [5, 8, 9].

The most important and integral elements of human consciousness are the cognitive functions. These include thinking, concentration abilities, memorization, etc. Experts note that cognitive impairment often accompanies depression.

According to the ICD-10 classification, symptoms of cognitive impairments are also signs of a depressive state.

These include difficulty making decisions, attention disorders, psychomotor disorders, etc.

According to statistics, patients with depression often show cognitive impairment. In particular, the combination of depression and moderate cognitive impairment occurs in 27% of patients, and severe cognitive impairment appears in 13% of patients with depression. For comparison: among healthy people, moderate cognitive impairment occurs only in 2% of the population [4, 5, 8, 9].

Globally, older people (in the age group of 70 and older) have a higher risk of developing depression compared to other age groups. In Kazakhstan, the prevalence of depression prevails in the age group of 70+ years, similar to the global trend. The average number of people in this age group with depressive disorders is measured among both sexes. The figures represent an attempt to provide a true estimation (beyond the established diagnosis) of the prevalence of depression based on medical, epidemiological data, surveys, and meta-regression modeling. The age-standardized group is 3.55% (Figure 1).

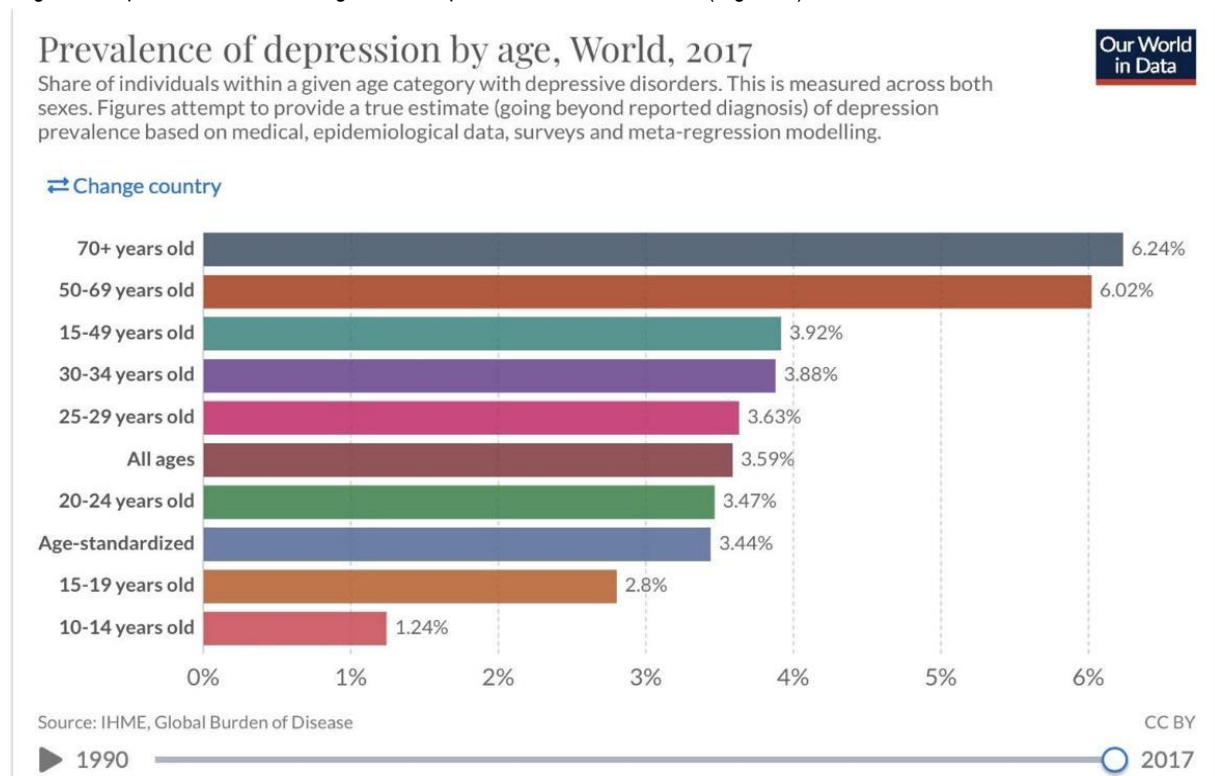


Figure 1. Prevalence of depression by age.

(Source: <https://ourworldindata.org/IHME>, Global Burden of Disease).

In the structure of mental health, depression occupies a leading place, according to Our World In Data, 2017 IHME, Global Burden of Disease (Figure 2).

It is important to note that cognitive impairment leads to disability in more than half of depressed patients. People with creative careers, as well as representatives of professions that require analytical skills, suffer more commonly.

Thus, this article makes a goal to identify the associations between the level of depression and cognitive impairment, and to study the prevalence of depression in cognitive disorders in the elderly.

Materials and research methods

The data were collected with the usage of standardized questionnaires provided by our collaborative partner University College London, UK in the framework of the international HAPIEE study (Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe). The standard questionnaire included a general assessment of the patient's health, their medical history, lifestyle, nutrition, socioeconomic and psychosocial indicators, as well as physical examination data and patients biometrics. The HAPIEE study was approved by the ethics committee at University College London, UK.

Prevalence by mental and substance use disorder, Kazakhstan, 2017

Share of the total population with a given mental health or substance use disorder. Figures attempt to provide a true estimate (going beyond reported diagnosis) of disorder prevalence based on medical, epidemiological data, surveys and meta-regression modelling.

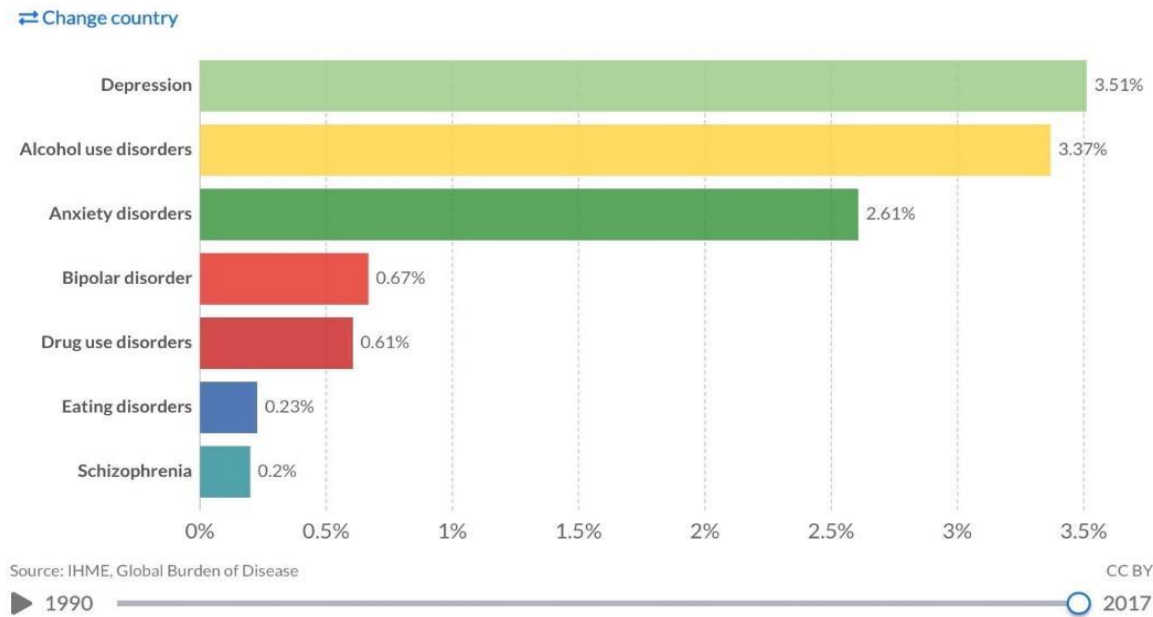


Figure 2. Structure of mental health.

(Source: <https://ourworldindata.org/IHME>, Global Burden of Disease)

We analyzed retrospective data from a cross-sectional study in random population samples of elderly people aged 50-75 years, stratified by gender and age were randomly selected from Nur-Sultan (Astana) and Akmol population register among the urban and rural population was formed.

All 1700 individuals (900 urban and 800 rural) were screened in 2014-2016 years. Response rate was 59%. Data from 1008 (457 men and 551 women) were approved for statistical analysis.

The Study (protocol, questionnaire and the informed consent form) was conducted according to the guidelines laid down in the Declaration of Helsinki and all procedures involving human subjects were approved by the Local Ethical Commission of the Private Institution "National Laboratory Astana" (extract from the minutes of the meeting No. 03-020 of 08/07/2020). Written informed consent was obtained from all subjects.

Biometric indicators consisted of: height, weight, measurement of waist and hip circumference, triple measurement of blood pressure.

All of the data, including medical examination data and the laboratory tests, were processed in the STATA program.

The conduct of a test that would determine the level of depression. Cognitive functions were assessed with the usage of four neuropsychological tests (testing methodology within the HAPIEE Study protocol).

Firstly, a 10-word list reminder was used in order to assess verbal memory and learning of the patient. Word lists of 10 common nouns were the same for all participants. Immediate recall was assessed based on correctly recalled words in the window of 3 consecutive 1-minute trials (range 0-30). Delayed recalls were assessed after an interval,

during which other cognitive tests were administered (range 0-10).

Secondly, verbal fluency was assessed by asking participants to name as many animals as possible within 1 minute.

Third, the letter strikethrough test was used to assess the level of attention, mental speed, and concentration. Participants were instructed to cross out two target letters, "P" and "L", embedded in a grid of random letters, as quickly and accurately as possible, within 1 minute (range 0-65).

Results

During research (patient's survey), patients were tested to determine their level of depression. Standardized epidemiological instruments were used as a questionnaire. The instruments were tested by our partners from University College London in the international HAPPY study, which was conducted in Eastern Europe and Russia.

Depression	Urban population	Rural population	Total
NO	317 63.40%	497 97.83%	814 80.75%
YES	183 *36.60%	11 *2.17%	194 *19.25%
Total	500 100%	508 100%	1008 100%

* p-value <0.0001

Figure 3. Prevalence of depression among urban and rural tested population.

Figure 3 presents a table with information obtained within the framework of our project on the topic of the prevalence of depression among the urban and rural population. As we can see, the prevalence of depression among the urban population is 36.6%, and among the rural population – 2.17%. Since the sample size of both groups was practically the same, the results are statistically significant. The overall prevalence of depression was 19.25%.

The following Figure 4 is a graphic representation of this table. The data shows that the prevalence of depression among the urban population is 36.6% (depression prevails in 183 patients), while among the rural population – 2.17% (11 patients with depression). The overall prevalence of depression was at 19.25% (194 patients with depression). The results obtained are statistically significant.

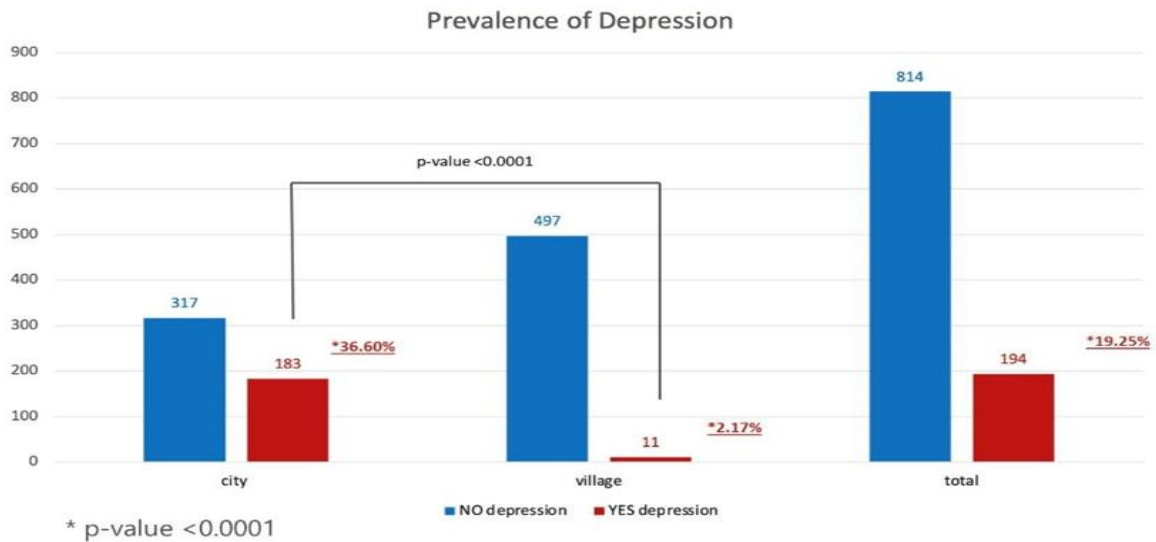


Figure 4. Level of the prevalence of depression among the urban and rural population.

It is important to note that, within the framework of the study, a survey of respondents was conducted in order to determine the level of cognitive properties of the individual. Figure 5 and Figure 6 provides information on the analysis

of survey data on the topic of cognitive function of urban and rural population, respectively. When interviewing respondents, standardized tests were used as well.

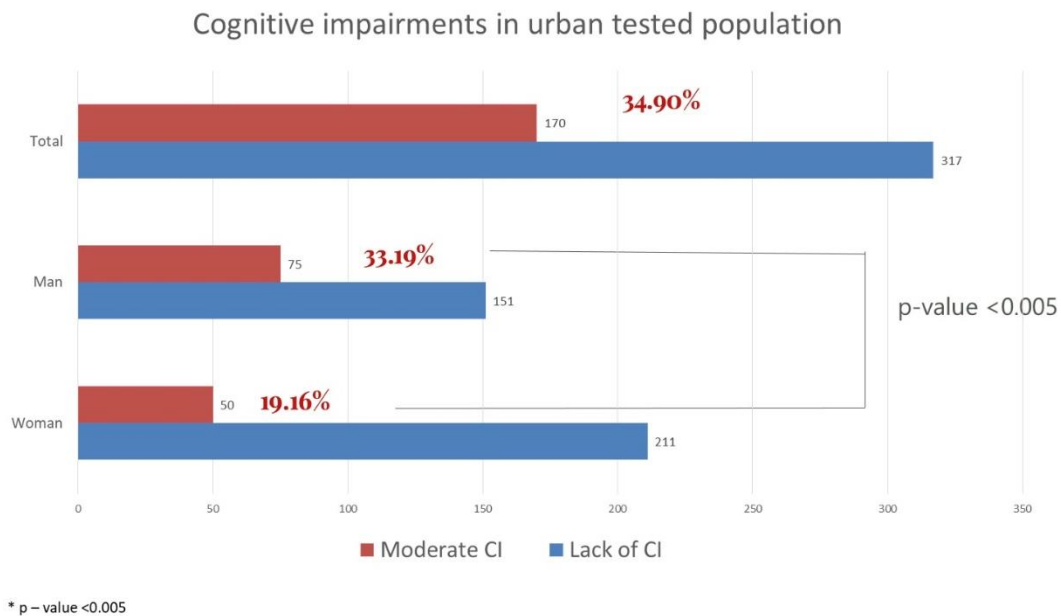
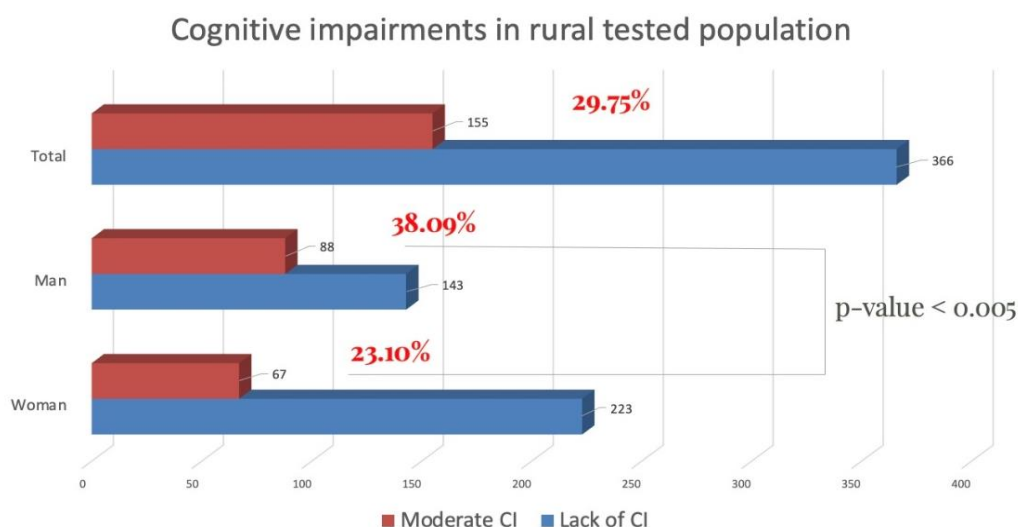


Figure 5. Impairment of cognitive function among the urban population.

Figure 5 presents the analyzed information on cognitive impairment among the respondents of the urban population. In general, 34.90% of respondents have moderate cognitive impairment. Namely, 33.19% of men and 19.16% of women have moderate cognitive impairment. The data from rural

tested population were analyzed, and structure of the cognitive impairments was presented on the Figure 6. Totally, 29.75% of rural tested respondents have moderate cognitive impairments, 38.09% of man and 23.10% of woman.



*p-value < 0.005

Figure 6. Impairment of cognitive function among the rural population.

Discussion

Despite the information above, there is currently no unambiguous understanding of what cognitive disorders actually are. Many associate them with impaired attention, memory and thinking, and the methodology of the cognitive approach with neuropsychological and psychophysiological tests. Meanwhile, however, the matter of cognitive functions requires a broader perspective for assessing its mental disorders, which are qualitatively different from the manifestations of normal mental life [27]. In substance, the cognitive approach projects various psychopathological syndromes and symptoms into a single plane of analysis – the plane of informational systems [2]. So, according to the cognitive approach, depression is a condition in which there are specific violations of the analysis and synthesis of information. Not only is information selectively handpicked, but it also processes one-sidedly and incompletely. These disorders are described in terms of errors of judgment (eg, dichotomous thinking or overgeneralization), "automatic" thoughts, basic beliefs, and cognitive schemas [1, 23]. In addition, when it comes to depression, the so-called "depressive shift" is found, which affects the sphere of attention, thinking, memory and forecasting [20]. These manifestations of depression are based on violations of the mechanisms for evaluating information, which lead to the fact that negative, pessimistic and inhibitory attitudes begin to prevail in patients.

Depressed patients tend to overreact to their mistakes. In a study by R. Cohen et al. [13] showed that such patients made more errors in tests of attention than healthy volunteers. At the same time, not only have the patients with depression received lower results, they also reacted more acutely to them. Mistakes made even in a simple attention task, seemed to increase their sense of failure, which was reflected in their ideas of incompleteness. Another key mechanism for depression, apparently, is associated with impaired ability to a balanced assessment of reality – rumination, i.e. the tendency to constantly return to negative thoughts, ideas and images [17, 24]. This mechanism forms depressive attitudes, and also blocks the ability of patients to solve actual life problems. Cognitive

impairments lead to a general decrease in the efficiency of activity, a slowdown in the associative process, and an increase in the inertia of assessments [11]. The most notable manifestation of cognitive disorders in patients with depression is a violation of the so-called executive functions associated with the activity of the prefrontal cortex and providing flexible problem solving, tracking the results of activities, as well as adaptive behavior change [3, 12, 26].

The development of cognitive dysfunction in depression has both psychological and biological (neurochemical, morphological, pathophysiological) prerequisites.

Cognitive difficulties in patients with depression may be associated with the negative impact of the emotional state on the ability to correctly distribute their attention (impaired attention selectivity). So, a patient with depression can be completely absorbed in his emotional experience, which dominates them, occupying a central position in their thoughts, while the perception, processing, analysis and memorization of other information that is not related to the content of the patient's emotional experiences are naturally violated. Similarly, healthy people perceive and remember information of little importance to them significantly worse than the perception and memorization of significant and emotionally colored information.

A negative impact on cognitive processes has a decrease in motivation, which naturally develops in patients with depression. A decrease in motivation inevitably entails a decrease in the activity of cognitive activity, which ultimately negatively affects the overall effectiveness of solving cognitive problems [14].

Depression is accompanied by a decrease in the synthesis and activity of cerebral neurotransmitters, which is currently considered to be the key neurochemical mechanism responsible for the formation of emotional disorders (the monoamine hypothesis of depression). A decrease in the synthesis and activity in the brain of such mediators as serotonin, norepinephrine, dopamine is described. These changes, of course, can lead not only to emotional, but also to cognitive dysfunction. In particular, the dopaminergic systems of the brain (mesocortical dopaminergic pathway) play an important role in the

distribution and switching of attention and the implementation of cognitive control over the implementation of the intended program (the so-called executive functions of the brain). Activation of the noradrenergic system is necessary for more efficient memorization of information coming from the senses. The serotonergic system of the brain is involved in the formation of motivation for cognitive activity. Thus, a decrease in the synthesis and activity of dopamine, norepinephrine, and serotonin observed in depression can be considered as a neurochemical substrate for the formation of a cognitive syndrome [6].

In addition, depression contributes to the activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal system, which leads to increased activity of steroid hormones. The latter negatively affects the processes of neurogenesis and neuroplasticity of the brain, contributing to the activation of age-related cerebral atrophic changes [7, 21]. Indeed, a number of studies using morphometric methods have shown that depression is often associated with more pronounced atrophic changes in the medial temporal region and hippocampus [25]. These changes may underlie the decrease in the ability to memorize new information, which is observed in patients with depression [6, 7, 14, 25].

Modern studies that use functional neuroimaging methods (positron emission and functional magnetic resonance imaging) indicate that cognitive symptoms of depression are accompanied by metabolic changes in structures integrated into closed fronto-subcortical functional systems. Changes are recorded in the orbital and dorsolateral parts of the frontal cortex, striatal bodies, amygdala nuclei, etc. The data presented brings together the pathophysiology of cognitive disorders in depression and the so-called subcortical dementias (Parkinson's disease, vascular brain damage associated with leukoaraiosis, etc.). It should also be noted that, phenomenologically, there is a significant similarity between cognitive dysfunction in depression and diseases with a predominant lesion of the subcortical basal ganglia or the white matter of the brain [15, 16, 19, 22].

It is worth mentioning that some changes in the metabolism of critical cerebral structures (striated bodies, amygdala nucleus) were also observed in clinically healthy individuals genetically predisposed to the development of recurrent depression. This once again emphasizes the independence of the emotional and cognitive axes of depression from each other, which should be taken into account when planning therapy in each specific case [18].

Sleep disturbance is a typical complication of depression. It is secondary, and while being associated with emotional disorder, insomnia can also contribute to the formation of cognitive dysfunction in depression, since the action of processing and consolidating information received during the day in memory is completed during sleep. Lack of sleep leads to a decrease in the activation of the cerebral cortex from the stem-subcortical structures. Clinically, this will be manifested by a decrease in the concentration of attention, activity, and the rate of cognitive activity, which, as mentioned above, is very characteristic of depression [10].

Conclusion

Thus, by analyzing the data obtained on the level of cognitive impairment among the urban and rural population, we obtained the following picture. The level of cognitive

impairment is high among men, both in urban and rural areas and amounted to 33.19% and 38.09%, respectively. The level of cognitive impairment among rural women is higher than among urban women and amounts to 23.10% compared to 19.6%. While the prevalence of depression is higher among urban residents and is equal to 36.6% compared with rural residents, whose level was 2.17%.

A high percentage of cognitive impairments among the rural population is due to the level of education and socio-economic living conditions (measured calm life in rural areas). And a high percentage of depression among the urban population is associated with the high pace of urban life (with all its inherent attributes), including the development of social networks.

This study was funded by the Science Committee of the Ministry of Education and Science of the Republic of Kazakhstan under grant funding for young scientists (IRN project No. AP09057915).

Литература:

1. Бек А., Фримен А. Когнитивная психотерапия расстройств личности. СПб: Питер 2002; 318 с.
2. Бобров А.Е. Методологические проблемы охраны психического здоровья. Философия укрепления здоровья нации. М: Российское философское общество 2008. pp. 32-48.
3. Бобров А.Е., Царенко Д.М., Курсаков А.А., Довженко Т.В. Тревожно-депрессивные расстройства и когнитивные нарушения у больных первичного звена здравоохранения // Журн неврол и психиат 2013; 2: 14-19.
4. Вассерман Л.И., Иванов М.В., Ананьева Н.И., Сорокина А.В., Ежова Р.В., Ершов Б.Б., Чуйкова А.В. Когнитивные расстройства при депрессии: нейробиологическое и мрт-исследование // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова // 2015. Т. 115 №1-2. - С. 13-19.
5. Вейн А.М., Вознесенская Т.Г., Голубев В.Л., Дюкова Г.М. Депрессия в неврологической практике. 3-е изд. М.: МИА, 2007. с.208?
6. Вознесенская Т.Г. Депрессия при цереброваскулярных заболеваниях // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2009. № 2. С. 9-13.
7. Вознесенская Т.Г. Депрессия при сосудистых заболеваниях головного мозга // Медицинский совет. 2012. № 4. С. 12-16.
8. Захаров В.В., Вахнина Н.В. Когнитивные нарушения при депрессии. // Эффективная фармакотерапия. Неврология // 2015. №1 (1). С. 18-26.
9. Каплан Г.И., Сэдок Б.Дж. Клиническая психиатрия. Т. 1. М.: Медицина, 1994. p.533.
10. Полуэктов М.Г., Преображенская И.С. Нарушения сна и когнитивных функций: подходы к терапии // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014. №1. С. 68-73.
11. Audenaert K., Goethals I., Van Laere K., Lahorte P., Brans B. et al. SPECT neuropsychological activation procedure with the Verbal Fluency Test in attempted suicide patients // Nucl Med Commun 2002; 23: 9: 907-916.
12. Brzezicka A. Integrative deficits in depression and in negative mood states as a result of fronto-parietal network dysfunctions // Acta Neurobiol Exp. 2013. 73: 313-325.

13. Cohen R., Lohr I., Paul R., Boland R. Impairments of attention and effort among patients with major affective disorders // *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2001. 13: 385-395.

14. Crocker L.D., Heller W., Warren S.L. et al. Relationships among cognition, emotion, and motivation: implications for intervention and neuroplasticity in psychopathology // *Front. Hum. Neurosci*. 2013. Vol. 7. P. 261.

15. Fitzgerald P.B., Laird A.R., Maller J., Daskalakis Z.J. A meta-analytic study of changes in brain activation in depression // *Hum. Brain Mapp*. 2008. Vol. 29. № 6. P. 683-695.

16. Harvey P.O., Fossati P., Pochon J.B. et al. Cognitive control and brain resources in major depression: an fMRI study using the n-back task // *Neuroimage*. 2005. Vol. 26. № 3. P. 860-869.

17. Lyubomirsky S., Nolen-Hoeksema S. On negative thinking and interpersonal problem solving // *J Pers Soc Psychol* 1995; 69: 176-190.

18. Mannie Z.N., Taylor M.J., Harmer C.J. et al. Frontolimbic responses to emotional faces in young people at familial risk of depression // *J. Affect. Disord*. 2011. Vol. 130. № 1-2. P. 127-132.

19. Matsuo K., Glahn D.C., Peluso M.A. et al. Prefrontal hyperactivation during working memory task in untreated individuals with major depressive disorder // *Mol. Psychiatry*. 2007. Vol. 12. № 2. P. 158-166.

20. Mathews A., MacLeod C. Cognitive vulnerability to emotional disorders // *Annu Rev Clin Psychol*. 2005. 1: 167-195.

21. McIntyre R.S., Cha D.S., Soczynska J.K. et al. Cognitive deficits and functional outcomes in major depressive disorder: determinants, substrates, and treatment interventions // *Depress. Anxiety*. 2013. Vol. 30. № 6. P. 515-527.

22. Meusel L.A., Hall G.B., Fougere P. et al. Neural correlates of cognitive remediation in patients with mood disorders // *Psychiatry Res*. 2013. Vol. 214. № 2. P. 142-152.

23. Mor N., Haran D. Cognitive-Behavioral Therapy for Depression // *Isr J Psychiatry Relat Sci*. 2009. 46: 4: 269-273.

24. Riso L., du Toit P., Blandino J., Penna S., Dacey S., Duin J., Pacoe E.M., Grant M.M., Ulmer C. Cognitive aspects of chronic depression // *J Abnorm Psychol*. 2003; 112: 1: 72-80.

25. Sapolsky R.N. Depression, antidepressants, and the shrinking hippocampus // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2001. Vol. 98. № 22. P. 12320-12322.

26. Snyder H. Major depressive disorder is associated with broad impairments on neuropsychological measures of executive function: a meta-analysis and review // *Psychol Bull* 2013. 139: 1: 81-132.

27. Westen D. Prototype diagnosis of psychiatric syndromes // *World Psychiatry* 2012. 11:12-21.

References: [1-10]

1. Beck A., Freeman A. *Kognitivnaya psikhoterapiya rasstroistv lichnosti*. [Cognitive psychotherapy for personality disorders]. St. Petersburg: Peter 2002. 318p. [in Russian]

2. Bobrov A.E. Metodologicheskie problemy okhrany psikhicheskogo zdorov'ya. Filosofiya ukrepleniya zdorov'ya natsii [Methodological problems of mental health care. Philosophy of strengthening the health of the nation]. M: Russian Philosophical Society 2008; 32-48). [in Russian]

3. Bobrov A.E., Tsarenko D.M., Kursakov A.A., Dovzhenko T.V. Trevozhno-depressivnye rasstroistva i kognitivnye narusheniya u bol'nykh pervichnogo zvena zdravookhraneniya. [Anxiety-depressive disorders and cognitive impairment in patients in primary health care]. *Zhurn nevrologii i psikhiiatrii* [Journal of Neurol and Psychiatry]. 2013. 2:14-19. [in Russian]

4. Wasserman L.I., Ivanov M.V., Anan'eva N.I., Sorokina A.V., Ezhova R.V., Ershov B.B., Chuikova A.V. Kognitivnye rasstroistva pri depressiyakh: neiropsikhologicheskoe i MRT-issledovanie [Cognitive disorders in depression: a neuropsychological and MRI study]. *Zhurn nevrologii i psikhiiatrii* [Journal of Neurol and Psychiatry]. 2015. V. 115 No. 1-2. pp.13-19). [in Russian]

5. Vein A.M., Voznesenskaya T.G., Golubev V.L., Dyukova G.M. Depressiya v nevrologicheskoi praktike. [Depression in neurological practice. 3rd ed.] M.: MIA, 2007. p208 [in Russian]

6. Voznesenskaya T.G. Depressiya pri tserebrovaskulyarnykh zabollevaniyakh [Depression in cerebrovascular diseases]. *Nevrologiya, neiropsikhiiatriya, psikhosomatika* [Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics]. 2009. No.2. P.9-13). [in Russian]

7. Voznesenskaya T.G. Depressiya pri sosudistykh zabollevaniyakh golovnogo mozga [Depression in cerebrovascular diseases]. *Meditsinskii sovet* [Medical Council]. 2012. №4. pp.12-16). [in Russian]

8. Zakharov V.V., Vakhnina N.V. Kognitivnye narusheniya pri depressii [Cognitive impairment in depression]. *Effektivnaya farmakoterapiya. Nevrologiya*. [Effective pharmacotherapy. Neurology]. 2015. No. 1(1). from. 18-26. [in Russian]

9. Kaplan G.I., Sadok B.J. *Klinicheskaya psikhiiatriya*. [Clinical Psychiatry]. V.1. M.: Medicine, 1994. p. 533 [in Russian]

10. Poluektov M.G., Preobrazhenskaya I.S. Narusheniya sna i kognitivnykh funktsii: podkhody k terapii [Sleep disorders and cognitive functions: approaches to therapy]. *Nevrologiya, neiropsikhiiatriya, psikhosomatika* [Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics]. 2014. No. 1. P. 68-73). [in Russian]

Contact Information

Alibek Kossumov, BSc, MBS, PH PhD, Senior Researcher Laboratory of Epidemiology and Public Healthcare Center for Life Sciences, PI "National Laboratory Astana" JSC "Nazarbayev University"

Address: 53 Kabanbay batyr ave., Astana, 010000, Kazakhstan

Phone: +7 (7172) 70-92-87

Mob.: +7-701-925-74-99

E-mail: alibek.kossumov@nu.edu.kz

Получена: 14 июня 2022 / Принята: 26 июня 2022 / Опубликовано online: 31 августа 2022

DOI 10.34689/SH.2022.24.4.012

ЭОЖ: 616.01/616.085

ТҮРКІСТАН ҚАЛАСЫ ТҮРҒЫНДАРЫНЫҢ МІНЕЗ-ҚҰЛЫҚТЫҚ ҚАУІП ФАКТОРЛАРЫНА БАЙЛАНЫСТЫ ӨМІР СҮРУ САПАСЫНЫҢ БАҒАЛАНУ ДЕҢГЕЙІ

Ерболат Ғ. Саруаров¹, <https://orcid.org/0000-0002-1786-5209>

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

Жанат Н. Шалхарова¹, <https://orcid.org/0000-0003-0069-3073>

Айман А. Мусина², <https://orcid.org/0000-0002-0864-1238>

¹ Қ.А. Ясауи атындағы Халықаралық Қазақ-Түрік университеті, Түркістан қ., Қазақстан Республикасы;

² ҰАС «Астана Медицина Университеті», Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан Республикасы.

Түйіндеме

Өзектілігі: Қазіргі таңда, аурушандықтың негізгі себептерінің бірі болып табылатын мінез-құлықтық қауіп факторларына байланысты өмір сүру сапасының деңгейін анықтау арқылы, тұлғаның денсаулыққа деген қатынасын жан-жақты білуге болады.

Зерттеудің мақсаты: Түркістан қаласы тұрғындарының негізгі мінез-құлықтық қауіп факторларына байланысты өмір сүру сапасының деңгейін анықтау.

Материалдар мен әдістер: Зерттеу жұмысына 632 зерттелуші алынды. Олардың орта жас көрсеткіші – 51,19±11,65 құрады. Мінез-құлықтық қауіп факторларын анықтау мақсатында: темекі шегушілік бойынша мәлімет – Фагерстром тесті; алкогольдік ішімдікті қолдануды бағалау – AUDIT сауалнамасы; физикалық белсенділік деңгейін анықтау – IPAQ сауалнамасы; ДМИ көрсеткішін анықтау антропометрлік зерттеулер арқылы жүзеге асты. Ал, өмір сүру сапасының деңгейін бағалау үшін SF-36 сауалнамасы қолданылды.

Нәтижелері: Темекі шегетіндердің темекі шекпейтіндерге қарағанда өмір сүру сапасының деңгейі SF-36 сауалнамасының BP шкаласы негізінде жоғары болатындығы анықталды ($p=0,016$). Алкогольдік сусындарды тұтынушылардың, сәйкесінше RP ($p=0,020$), SF ($p=0,008$) және RE ($p=0,015$) шкалалары бойынша, алкоголь ішімдіктерін қолданбайтындарға қарағанда жоғары көрсеткіштерді көрсетті. Ал, физикалық белсенділіктің орташа деңгейімен айналысатын адамдар тобының BP ($p=0,025$) және SF ($p=0,007$) шкалалары бойынша орташа балдарында статистикалық мәнділік интервалы сақталынды. Алайда, SF-36 сауалнамасының барлық шкалалары бойынша ДМИ-ге байланысты қандай да бір статистикалық мәнділік интервалының сақталуы байқалған орын алмады. Алынған мәліметтерді статистикалық өңдеу SPSS 22 сынақ нұсқасының (SPSS Inc, Чикаго, IL, АҚШ) статистикалық бағдарламалық жасақтамасымен жүзеге асырылды.

Қорытынды: Зерттелушілердің мінез-құлықтық қауіп факторларының түрлеріне байланысты өмір сүру сапасының деңгейі бойынша өзгерістер болатындығы анықталынды.

Түйінді сөздер: өмір сүру сапасы, SF-36 сауалнамасы, темекі шегушілік, алкоголь өнімдерін тұтынушылық, физикалық белсенділік.

Abstract

EVALUATION THE QUALITY OF LIFE OF THE RESIDENTS OF TURKISTAN IN CONNECTION WITH BEHAVIORAL RISK FACTORS

Yerbolat G. Saruarov¹, <https://orcid.org/0000-0002-1786-5209>

Gulnaz O. Nuskabaeva¹, <https://orcid.org/0000-0003-2139-3221>

Zhanat N. Shalkharova¹, <https://orcid.org/0000-0003-0069-3073>

Aiman A. Mussina², <https://orcid.org/0000-0002-0864-1238>

¹ Khoja Akhmet Yassawi International Kazakh-Turkish University, Turkistan c., Republic of Kazakhstan;

² NJSC «Astana Medical University», Nur-Sultan c., Republic of Kazakhstan.

Introduction: Nowadays, by determining the level of quality of life due to behavioral risk factors, which is one of the main causes of the disease, it is possible to obtain a comprehensive picture of a person's attitude to health.

The aim of study: To determine the level of quality of life of the Turkistan's residents associated with the main behavioral risk factors.

Materials and methods: 632 respondents were recruited for the study. Their average age was 51.19±11.65 years. In order to determine behavioral risk factors: information about smoking - Fagerstrom test; assessment of alcohol consumption - the AUDIT questionnaire; determination of the level of physical activity - questionnaire of IPAQ; determination of the BMI was carried out by anthropometric studies. And, the SF-36 questionnaire was used to assess the quality of life.

Results: It was found that smokers have a higher level of quality of life than non-smokers, according to the BP scale of

the SF-36 questionnaire ($p=0.016$). People who drink alcohol showed higher scores than non-drinkers on the RP ($p=0.020$), SF ($p=0.008$), and RE ($p=0.015$) scales, respectively. At the same time, the interval of statistical significance remained in the group of people engaged in a moderate level of physical activity according to the BP ($p=0.025$) and SF ($p=0.007$) scales. However, the interval of statistical significance for BMI on all scales of the SF-36 was not observed. Statistical processing of the obtained data was carried out using the statistical program SPSS 22 (SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA) trial version.

Conclusions: It has been established that there are changes in the quality of life of respondents depending on the types of behavioral risk factors.

Key words: quality of life, SF-36 questionnaire, smoking, alcohol consumption, physical activity.

Резюме

ОЦЕНКА УРОВНЯ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ЖИТЕЛЕЙ ГОРОДА ТУРКЕСТАН В СВЯЗИ С ПОВЕДЕНЧЕСКИМИ ФАКТОРАМИ РИСКА

Ерболат Ғ. Саруаров¹, <https://orcid.org/0000-0002-1786-5209>

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

Жанат Н. Шалхарова¹, <https://orcid.org/0000-0003-0069-3073>

Айман А. Мусина², <https://orcid.org/0000-0002-0864-1238>

¹ Международнй казахско-турецкий университет им. Х.А.Ясави,
г. Туркестан, Республика Казахстан;

² НАО «Медицинский университет Астана», г. Нур-Султан, Республика Казахстан.

Введение: На сегодняшний день, определяя уровень качества жизни, обусловленный поведенческими факторами риска, которые на сегодняшний день являются одними из основных причин возникновения заболеваний, можно получить комплексную картину отношения человека к здоровью.

Цель исследования: Определить уровень качества жизни жителей города Туркестан связанный с основными поведенческими факторами риска.

Материалы и методы: Для исследования было набрано 632 человека. Их средний возраст составил $51,19 \pm 11,65$ лет. С целью определения поведенческих факторов риска: информация о курении - тест Фагерстрема; оценка употребления алкоголя – опросник AUDIT; определение уровня физической активности - опросник IPAQ; определение показателя ИМТ осуществлялось путем антропометрических исследований. Для оценки качества жизни был использовано опросник SF-36.

Результаты: Установлено, что курильщики имеют более высокий уровень качества жизни, чем некурящие, по шкале BP опросника SF-36 ($p=0,016$). Люди которые употребляют алкоголь показали более высокие баллы, чем не употребляющие алкоголь, по шкалам RP ($p=0,020$), SF ($p=0,008$) и RE ($p=0,015$) соответственно. При этом интервал статистической значимости сохранялся у группы лиц, занимающихся умеренным уровнем физической активности по шкалам BP ($p=0,025$) и SF ($p=0,007$). Однако, интервал статистической значимости для ИМТ по всем шкалам опросника SF-36 не наблюдался. Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью статистической программы SPSS 22 (SPSS Inc, Чикаго, Иллинойс, США) пробной версии.

Выводы: Установлено, что уровень качества жизни респондентов зависит от изменения поведенческих факторов риска.

Ключевые слова: качество жизни, опросник SF-36, курение, употребление алкоголя, физическая активность.

Библиографическая ссылка:

Саруаров Е.Ғ., Нускабаева Г.О., Шалхарова Ж.Н., Мусина А.А. Түркістан қаласы тұрғындарының мінез-құллықтық қауіп факторларына байланысты өмір сүру сапасының бағалану деңгейі // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2022. 4 (Т.24). Б. 94-100. doi 10.34689/SH.2022.24.4.012

Saruarov Y.G., Nuskaeva G.O., Shalkharova Zh.N., Mussina A.A. Evaluation the quality of life of the residents of Turkistan in connection with behavioral risk factors // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2022, (Vol.24) 4, pp. 94-100. doi 10.34689/SH.2022.24.4.012

Саруаров Е.Ғ., Нускабаева Г.О., Шалхарова Ж.Н., Мусина А.А. Оценка уровня качества жизни жителей города Туркестан в связи с поведенческими факторами риска // Наука и Здоровоохранение. 2022. 4(Т.24). С. 94-100. doi 10.34689/SH.2022.24.4.012

Кіріспе. Қазіргі таңда, халықтың өмір сүру сапасының деңгейінің көрсеткішін, аурушандықты шақырушы қауіп факторлар топтарының бірі болып саналатын – мінез-құллықтық қауіп факторларына байланыста анықтау денсаулық сақтау саласындағы өзекті мәселелердің біріне айналды. Бұл ретте, соңғы кездері, шетелдік әдебиеттерде денсаулыққа өмір сүру сапасының (health-related quality of life – HRQL) әсері

мен байланысы туралы көптеген зерттеулер кездеседі [1-5,7,8,19]. Бұл жағдайдың тууына негізгі себеп болып, ол «денсаулық» ұғымын тек бір жақты мағына ретінде қарастыра алмауымызда. Осыған байланысты, аурушандықты шақырушы мінез-құллықтық қауіп факторларының жиілігін анықтау арқылы, өмір сүру сапасының деңгейіне қаншалықты әсер ететіндігін анықтау өзекті болып табылады. Осыған орай,

зерттеудің мақсатына Түркістан қаласы тұрғындарының мінез-құлықтық қауіп факторларына байланысты өмір сүру сапасының бағалану деңгейін анықтау жатады.

Зерттеудің материалдары мен әдістері. Зерттеу жұмысы 632 (орта жас көрсеткіші – 51,19±11,65) Түркістан қаласы тұрғындарына жүргізілді. Оның

ішіндегі 190-ы ер адамдар (орта жас көрсеткіші – 52,12±13,59), ал 442-сі әйелдер (орта жас көрсеткіші – 50,80±10,69). Зерттеу жұмысына қатысқан әр зерттелуші, зерттеуге қатысуға өз келісімдерін беретін ақпараттық келісім парағына қол қойды.

1-ші кестеде зерттеуге қатысушылардың әлеуметтік-демографиялық сипаттамалары келтірілген.

Кесте 1.

Зерттеуге қатысушылардың (n=632) әлеуметтік-демографиялық көрсеткіштері

(Table 1. Socio-demographic indicators of participants (n=632))

№	Параметрлер		абс.көр. n=632	%
1	Жынысы	ерлер	190	30,1
		әйелдер	442	69,9
2	Жасы	40 жасқа дейін	125	19,8
		40-49 жас арасы	152	24,1
		50-59 жас арасы	190	30,1
		60-69 жас арасы	134	21,2
		70 жас және одан жоғары	31	4,8
3	Ұлты	қазақтар	564	89,2
		басқа ұлттар	68	10,8
4	Білім дәрежесі	жоғары/аяқталмаған жоғары	409	64,8
		орта/ортадан төмен	223	35,2
5	Қызмет түрі	мемлекеттік қызметкер/білімгер	459	72,7
		жеке сектор жұмысшысы/кәсіпкер	166	26,2
		жұмыссыз (еңбекке қабілетті не қабілетсіз) / үй бикесі/зейнеткер	7	1,1
6	Отбасылық жағдайы	үйленген/тұрмыс құрған	564	89,3
		үйленбеген/ажырасқан/асыраушысынан айрылған	68	10,7
7	Темекі шегушілік	йә	85	13,4
		жоқ	547	86,6
8	Алкоголь өнімдерін қолдану	йә	163	25,8
		жоқ	469	74,2
9	Физикалық белсенділік	төмен	465	73,6
		орта	112	17,7
		жоғары	55	8,7
10	ДМИ*	қалыпты салмақ	163	25,8
		артық салмақтылық	218	34,4
		семіздік (I, II, III дәрежелері)	251	39,8

*ДМИ – Дене масса индексі

Зерттеуге қатысушылардың жастық шамасы 27-89 жас аралығында, және орта жас көрсеткіші 51,2 ± 11,7 құрайды. Зерттелген іріктемеде әйелдердің көрсеткіші (69,9%), ұлты қазақ болғандардың көрсеткіші (89,2%), жоғары/аяқталмаған жоғары білімі барлардың көрсеткіші (64,8%), мемлекеттік қызметкерлердің көрсеткіші (72,7%), және де үйленген/тұрмыс құрғандардың көрсеткіші (89,3%) басымырақ болған. Зерттеуге қатысушылардың 13,4%-ы темекі шегетіндер, 25,8%-ы алкогольды ішімдік қолданатындар, 17,7%-ы орта деңгейдегі физикалық жүктемемен айналысатындар, 34,4%- және 39,8%-ында артық салмақтылық пен семіздік, тиісінше, анықталған, 59,7%-ында стрестің айқын дәрежесі көрінді.

Жұмысты жүргізуде Түркістан облысы, Түркістан қаласы, Қ.А.Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университетінің ұжымын (2012-2014 жылдар аралығында гранттық жоба аясында зерттелген) базаның іріктемесіне сай ретроспективті түрде, ақпараттарды қайта жаңарту арқылы зерттеу жүргізілді. Әрбір зерттеуге қатысушы қайтадан зерттеу мақсатымен таныстырылып, жазбаша ақпараттық

келісім хатына қол қойылады (егер, қайта зерттеуге қатысуға келісімен берген жағдайда). Зерттеуге қатысушылар туралы ақпарат зерттеу базасына енгізілді, және зерттелінушілердің әр идентификаторы құпияланды. Жүргізілетін жұмыстың тәртібі мен көлемі барлық нормативтік-құқықтық құжаттарға және этикалық нормаларға сай жасалынды.

Зерттеуге қосудың критерилері: ескі мәліметтер қорына тіркелген (2012-2014 жж) Қ.А.Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университетінің ұжымы.

Зерттеуден алып тастау критерилері: басқа жаққа көшіп кеткен немесе зерттеуге қайта қатысуға келісімін бермеген адамдар.

Ақпараттарды жинау зерттелушілер тіркелген (2012-2014 жж) базаның көмегімен орындалды. Зерттеу жұмысына келесі негізгі критерилерді қамтитын арнайы науқасты зерттеу картасы қолданылды:

1. Паспорттық бөлім.
2. Демографиялық мәліметтер.
3. Темекі шегушілік бойынша мәлімет (Фагерстрем тесті).

4. Алкогольдік ішімдікті қолдануды бағалау (AUDIT).

5. Физикалық белсенділік бойынша халықаралық сауалнама (IPAQ).

6. Жеке анамнезі (жүрек-қан тамыры жүйесінің аурулары, эндокринді жүйе аурулары, тыныс алу жүйесінің аурулары, асқорыту жүйесінің аурулары, несеп шығару жүйесінің аурулары, қан тамырларының аурулары, тірек-қимыл жүйесінің аурулар, әйелдер үшін акушерлік анамнез, тұқым қуалаушылық аурулары).

7. Антропометрлік зерттеу.

Зерттелушілерде мінез-құлықтық қауіп факторларын анықтау мақсатында келесі факторлар бойынша сауалнама жүргізілді:

– Темекі щегушілік: қазір темекі тартатындығы жөнінде мәлімет; темекі тарту өтілі; күніне орта есеппен тартатын темекі данасы; Фагерстрем тесті. Сонымен қатар, темекі тартпайтындар немесе темекіні тастағандар үшін соңғы бір жыл ішінде жанында басқалардың темекі тартқандығы және он жыл бұрын темекі тартқаны не тартпағаны туралы ақпарат алынды;

– Алкогольдік ішімдікті қолдану: алкогольдік ішімдікті қолдануды адекватты бағалаушы AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test) сауалнамасы қолданылды;

– Физикалық белсенділік: қарқынды және орташа физикалық жүктемелермен қаншалықты жиі айналасытындығын анықтауға арналған IPAQ (International Physical Activity Questionnaire) Халықаралық сауалнамасымен жүргізілді;

Өмір сүру сапасының деңгейін анықтау үшін – SF-36 (ағыл. *The Short Form-36*) сауалнамасы қолданылды. Бұл өмір сүру сапасын жалпылай деңгейде бағалауға арналған бейспецификалық, көптеген елдердің денсаулық сақтау салаларында кеңінен қолданылатын сауалнама болып саналады. Ол, сегіз шкалаға біріктірілген 36 сұрақтан тұрады: физикалық функционалдылық (Physical Functioning - PF), рөлдік қызмет (Role-Physical Functioning - RP), дене ауырсынуы (Bodily pain - BP), жалпы денсаулық (General Health - GH), өміршеңдік (Vitality - VT), әлеуметтік функционалдылық (Social Functioning - SF), эмоционалды жағдайы (Role-Emotional - RE) және психикалық саулығы (Mental Health - MH). Аталынған шкалалар екі көрсеткішке біріктіріледі: PH (Physical Health – «денсаулықтың физикалық компоненті») - PF, RP, BP, GH және MH (Mental Health – «денсаулықтың психологиялық компоненті») - MH, RE, SF, VT.

Антропометриялық зерттеуде, зерттелушілерден ДМИ көрсеткішін анықтау үшін бойы және салмағы тексерілді. Зерттелушілердің бойы арнайы бой өлшегіш арқылы зерттелінді. Бұл жерде, зерттеуге қатысушылар сыртқы киімі мен аяқ киімдерін шешіп, өкшесі, бөкселері мен иықтары бой өлшегіштің тік жазықтығымен жанастыру арқылы, тік қалыпта тұрды. Науқастың басы «Франкфурт жазықтығында» ұсталынды: орбитаның төменгі шекаралары сыртқы есту кеңістігімен бірдей көлденең жазықтықта болуы. Зерттелінушілердің терең дем алғаннан кейінгі, тыныс алу кезіндегі кідірісте бой өлшегіштің тетікшесін

адамның төбесіне дейін түсіріп, одан кейін зерттеуге қатысушының ұзақтауымен 0,1 см дәлдікпен үш рет өлшегеннен кейін орташа бойының ұзындығы тіркелінді. Салмағын анықтау үшін электронды медициналық таразы қолданылды. Электронды таразының жұмыс істеп тұрғандығын тексеру үшін, таразының дисплейін қосқаннан кейін, 0.00 пайда болған кезде, қатысушыларға таразының үстінде тұру сұралынды. Бұл кезде аяқ киім, сыртқы киім, қалтадағы ауыр заттар (ұялы телефондар, әмияндар және т.б.) және басқа да заттар алынды. Зерттеуге қатысушылар таразының ортасында, қолдарын екі жағына еркін түсіріп тұрды. Үш рет өлшеу нәтижесінде, бекітілген салмақты көрсеткеннен кейін орташа салмақ 0,1 кг дәлдікке дейін тіркелінді. Дене массасының индексін (ДМИ) анықтау үшін келесі формула қолданылды:

$$I = \frac{m}{h^2}$$

- m - дене массасы килограммда;

- h - бой ұзындығы метрде.

ДМИ мәні ДДСҰ ұсынған стандарттары бойынша: 16,0 кг/м² және одан төмен - массаның аса дефициті; 16,0-18,5 кг/м² - масса дефициті; 18,5-24,9 кг/м² - қалыпқа сай; 25,0-29,9 кг/м² - қалыптан артық; 30,0-34,9 кг/м² - бірінші дәрежелі семіздік; 35,0-39,9 кг/м² - екінші дәрежелі семіздік; 40 кг/м² және одан жоғары - үшінші дәрежелі семіздік.

Зерттелушілердің жастық көрсеткіштері ДДСҰ ұсынған классификация бойынша келесідей топтарға бөлінді: 25-44 жас аралығы – бұл жастық шақ кезеңі; 44-59 жас аралығы – орта жас кезеңі; 60-74 жас аралығы – егде жастық шақ кезеңі; 75-89 жас аралығы – бұл қарттық жас кезеңі; 90 жастан жоғарыдағылар ұзақ жасаушылар тобына кіреді.

Зерттеу нәтижесінде алынған мағлұматтар бойынша, бөлудің (таралымның) дұрыс орындалғандығы сипаттамалы статистика, квантильді диаграмма, гистограмма және Колмогоров-Смирнов мен Шапиро-Уилк критерилерінің көмегімен тексеріледі. Зерттелінетін іріктеменің дұрыс таралымында берілген ақпараттар орта шама (M) және стандартты ауытқу (SD) көрсеткіштерімен белгіленеді. Егер, салыстырушы топтар қалыпты таралымдан ерекшелінетін болса, орталық тенденцияның амалдары ретінде медиана (Me), 25 және 75 процентильдер және параметрлік емес әдістерді зерттеуде Манн-Уитнидің U-критеріі қолданылады.

Тәуелсіз топтар үшін, дұрыс бөліну және таңдамалардың дисперсиясы теңестірілген кезде, сандық көрсеткіштерді талдауда Стьюденттің t-критеріі қолданылады. Дұрыс бөлінуде және дисперсияның тең дәрежесі сақталынғанда, үш немесе одан да көп таңдамалы топтардың сандық көрсеткіштерінің талдауын бір факторлы дисперсионды анализ (ANOVA) көмегімен жүргізіледі, ал таралымның дұрыс болмағандығы кезде Краскел-Уоллис критеріі қолданылады. Статистикалық деректерді өңдеу SPSS 22 сынақ нұсқасының (SPSS Inc, Чикаго, IL, АҚШ) статистикалық бағдарламалық жасақтамасымен жүзеге асырылды.

Зерттеудің нәтижелері.

Зерттеуге алынған іріктемеден белгілі темекі шегушілер топтары үшін SF-36 сауалнамасының арқылы

2-ші кестеде t-тестінің көмегімен темекі шегу статусына байланысты шкалаларды тәуелсіз салыстыру нәтижесі көрсетілген. Зерттеу нәтижесі темекі шегетіндердің темекі

шекпейтіндерге қарағанда өмір сүру сапасының деңгейі SF-36 сауалнамасының BP шкаласы бойынша айтарлықтай жоғары болатындығы анықталды ($p = 0,016$).

Кесте 2.

Темекі шегушілік статусы бойынша SF-36 сауалнамасының шкалаларын салыстыруға арналған тәуелсіз t-тест анализі бойынша көрсеткіштер.

(Table 2. Indicators of an independent t-test analysis for comparing the scales of the SF-36 questionnaire depending on smoking status).

SF-36 сауалнамасының шкалалары	Темекі шегушілік статусы		t-тест	p-мәні
	Иә $\bar{x} \pm SD$ (n=85)	Жоқ $\bar{x} \pm SD$ (n=548)		
PF	84.2±21.0	81.9±23.0	-0.876	0.468
RP	71.8±35.3	69.3±35.4	-0.587	0.625
BP	84.2±16.1	80.1±21.6	-1.674	0.016*
GH	74.4±16.6	70.9±17.4	-1.746	0.833
VT	67.2±15.3	66.5±15.8	-0.377	0.509
SF	82.7±17.5	77.4±19.9	-2.330	0.165
RE	74.1±38.0	68.7±40.1	-1.176	0.187
MH	69.8±15.0	68.2±13.9	-0.999	0.548

Алкоголь өнімдерін тұтынуға байланысты өмір сүру сапасы параметрлерін салыстыру нәтижелері алкогольдік сусындарды тұтынушылардың, сәйкесінше RP ($p = 0,020$), SF ($p = 0,008$) және RE ($p = 0,015$)

шкалалары бойынша, алкоголь ішімдіктерін қолданбайтындарға қарағанда айтарлықтай жоғары орташа балл алғанын көрсетті (3-кесте).

Кесте 3.

Алкоголь өнімдерін тұтынуға байланысты SF-36 сауалнамасының шкалаларын салыстыруға арналған тәуелсіз t-тест анализі бойынша көрсеткіштер.

(Table 3. Indicators of an independent t-test analysis for comparing the scales of the SF-36 questionnaire depending on alcohol intake).

SF-36 сауалнамасының шкалалары	Алкоголь өнімдерін қолдану		t-тест	p-мәні
	Иә $\bar{x} \pm SD$ (n=163)	Жоқ $\bar{x} \pm SD$ (n=470)		
PF	82.0±22.2	82.2±23.0	0.111	0.797
RP	71.9±32.8	68.9±36.2	-0.949	0.020*
BP	81.1±20.4	80.5±21.2	-0.288	0.210
GH	72.1±16.7	71.1±17.6	-0.621	0.455
VT	66.7±15.1	66.6±16.0	-0.020	0.246
SF	79.4±17.9	77.6±20.2	-1.002	0.008*
RE	74.2±36.8	67.7±40.7	-1.799	0.015*
MH	68.9±13.5	68.2±14.2	-0.590	0.525

4-ші кестеде физикалық белсенділік деңгейіне байланысты өмір сүру сапасының көрсеткіштері бойынша біржақты дисперсиялық талдау нәтижелері көрсетілген. SF-36 сауалнамасының шкалалары бойынша орташа баллдарда айтарлықтай

айырмашылықтар орын алды ($p < 0,05$). Физикалық белсенділіктің орташа деңгейімен айналысатын адамдар тобының BP ($p = 0,025$) және SF ($p = 0,007$) шкалалары бойынша орташа балдарында статистикалық мәнділік интервалы сақталынды.

Кесте 4.

Физикалық белсенділік деңгейіне байланысты SF-36 сауалнамасының шкалаларын салыстыруға арналған біржақты дисперсиялық талдауы бойынша көрсеткіштер

(Table 4. Indicators of ANOVA test for comparing the scales of the SF-36 questionnaire depending on physical activity level).

SF-36 сауалнамасының шкалалары	Физикалық белсенділік деңгейі			F-қатынасы	p-мәні
	Төмен $\bar{x} \pm SD$ (n=466)	Орташа $\bar{x} \pm SD$ (n=112)	Жоғары $\bar{x} \pm SD$ (n=55)		
PF	82.2±23,0	81.5±22.7	83.1±21.3	0.091	0.913
RP	69.2±35.6	68.8±36.2	75.5±31.4	0.814	0.444
BP	79.3±21.6	84.9±19.0	83.5±18.8	3.721	0.025*
GH	70.9±17.4	72.7±17.1	73.0±17.8	0.771	0.463
VT	66.5±15.5	67.1±17.3	67.2±14.9	0.110	0.896
SF	77.3±19.8	83.1±17.6	74.5±20.4	4.966	0.007*
RE	69.0±40.3	70.8±39.3	69.7±37.1	0.093	0.911
MH	68.2±14.2	68.7±14.0	69.0±14.1	0.105	0.900

Біржақты ANOVA нәтижелерін интерпретациялау кезінде SF-36 сауалнамасының барлық шкалалары бойынша ДМИ-ге байланысты қандай да бір

статистикалық мәнділік интервалының сақталуы байқалған жоқ (5-кесте).

Кесте 5.

ДМИ-ге байланысты SF-36 сауалнамасының шкалаларын салыстыруға арналған біржақты дисперсиялық талдауы бойынша көрсеткіштер.

(Table 5. Indicators of ANOVA test for comparing the scales of the SF-36 questionnaire depending on BMI).

SF-36 сауалнамасының шкалалары	ДМИ			F-қатынасы	p-мәні
	Қалыпты салмақ $\bar{x} \pm SD$ (n=163)	Артық салмақ $\bar{x} \pm SD$ (n=218)	Семіздік $\bar{x} \pm SD$ (n=252)		
PF	83.2±21.7	81.3±23.2	82.3±23.1	0.312	0.732
RP	67.6±34.6	70.0±36.7	70.7±34.8	0.390	0.678
BP	79.2±21.9	81.1±21.4	81.3±20.0	0.538	0.584
GH	71.0±17.0	72.7±16.9	70.5±18.0	0.969	0.380
VT	66.0±15.9	67.8±15.2	66.0±16.1	0.907	0.404
SF	76.4±20.5	79.4±19.0	78.0±19.6	1.101	0.333
RE	66.9±41.8	69.7±38.9	70.8±39.3	0.483	0.617
MH	67.4±15.0	69.2±13.3	68.3±14.1	0.722	0.486

Зерттеудің нәтижелерін талқылау.

Белгіленген іріктемеге жүргізілген зерттеу бойынша, темекі шегу, алкогольді ішімдіктерді пайдалану, физикалық белсенділік деңгейі мен ДМИ көрсеткіштері сияқты негізгі мінез-құлықтық қауіп факторларының SF-36 сауалнамасы параметрлерінің негізінде бағаланатын өмір сүру сапасына қаншалықты әсер ететіндігін көрсетті. Темекі шегушілердің «Дене ауырсынуы» (BP) параметрі бойынша көрсеткіші темекі тартпайтындарға қарағанда жоғары болды. Дегенмен, темекі шегушілердегі BP параметрінің жоғары көрсеткішінің себебі пікірталас туғызатын мәселе болып табылады. Өйткені, *Laaksonen M. және т.б.* барлық SF-36 шкаласы бойынша өмір сүру сапасының деңгейі темекі тартпайтындармен салыстырғанда табак өнімдерін қолданатындарды төмен бағаланатындығын көрсетті [12]. Бұл тұжырым Иранда жүргізілген зерттеумен де сәйкес келеді. Себебі, аталмыш зерттеудің нәтижелері темекі шегетін және шекпейтін іріктеме топтарында SF-36 бойынша өмір сүру сапасының психикалық және физикалық компоненттерінің құрамдас бөлігінің орташа деңгейі арасында статистикалық маңызды айырмашылық бар екендігін көрсетті. Өйткені, SF-36 сауалнамасына сәйкес өмір сүру сапасының деңгейі темекі тартатындардың барлық шкаласы бойынша, темекі тартпайтындарға қарағанда төмен балл алғанын, және де темекі шегу мен өмір сүру сапасының арасында статистикалық маңызды байланыс бар екенін көрсетті [15].

Бұл зерттеудің нәтижелері, сонымен қатар алкогольді сусындарды қолданатындар арасында SF-36-ның RP, SF және RE шкалалары бойынша орташа балдары, алкоголь ішімдіктерін қолданбайтындарға қарағанда айтарлықтай жоғары екендігін көрсетті. Бұл тұжырым *Saito I. және басқаларының* зерттеуімен де сәйкес келеді [16]. Дегенмен, *Lavernia C.J. және басқалары* SF-36 сауалнамасының «Жалпы денсаулық» (GH) шкаласы бойынша қалыпты алкогольді ішімдіктерді ішетіндерге қарағанда, ішпейтіндердің өмір сүру сапасының көрсеткіштері жоғары болатындығын анықтады [13]. *Williams E.C.*

және т.б. ардагер ер кісілері арасында алкогольді тұтыну сауалнамасымен (AUDIT-C) (алынған жоғары ұпайлар алкогольді көбірек тұтыну дәрежесін көрсетеді) алкогольді скринингті, сондай-ақ өмір сүру сапасының көрсеткішін SF-36-ның көмегімен бір мезгілде байланысты бағалауды қолданды, және түзетуден кейін AUDIT-C санаттары арасында U-тәрізді ара-қатынасты тапты. SF-36 шкалалары бойынша 4-тен 5-ке дейін немесе 6-дан 7-ге дейінгі ұпайлары бар зерттелушілер ең жоғары өмір сүру сапасының дәрежесін көрсетсе, 0, 8-ден 9-ға дейін және 10 немесе одан жоғары балл жинағандар ең төмен өмір сүру сапасының деңгейін көрсетті. Денсаулыққа байланысты өмір сүру сапасының барлық өлшемдері бойынша алкогольді асыра пайдаланатын зерттелушілер, жеңіл немесе орташа ауырлықта қолданатындарға қарағанда нашар көрсеткіштерді көрсетті [20].

Сондай-ақ, физикалық белсенділіктің орташа деңгейін көрсеткен адамдар тобында, физикалық белсенділіктің төмен және жоғары деңгейлерін көрсеткендерге қарағанда BP және SF шкалалары бойынша айтарлықтай жоғары мәндерді берді. Бұл тұжырым *Rucci G.C. және әріптестері* жүргізген жүйелі шолумен толық сәйкес келеді [14]. Бірақ, бір қызығы, ДМИ-ге байланысты өмір сүру сапасының көрсеткіштері бойынша, SF-36 сауалнамасының қазақша нұсқасының барлық шкалаларында айтарлықтай айырмашылықтар байқалмады. Дегенмен, *Barcones-Molero M.F. және т.б.* жүргізген зерттеулердің нәтижесі бойынша, семіздік пен артық салмақтылық денсаулыққа байланысты өмір сүру сапасының деңгейіне теріс әсер етеді, сонымен қатар психоэлеметтік жағдайға қарағанда физикалық әлеуетке айтарлықтай әсер етеді деген қорытындыға келген [6]. Және де бұл тұжырымдар басқа зерттеулермен де сәйкес келеді [9-11,17].

Қорытынды.

Негізгі мінез-құлықтық қауіп факторларына байланысты өмір сүру сапасының бағалану деңгейін салыстыру нәтижесінде, зерттеуге қатысушылардың қауіп факторларының топтарына байланысты өмір

сүру сапасының көрсеткіштерінде өзгерістер болатындығы анықталынды.

Авторлардың қосқан үлесі:

Саруаров Е.Ф., Нускабаева Г.О. – әдеби дереккөздерді іздеу мен талдауға, және мақаланың бөлімдерін жазу. Саруаров Е.Ф. – алынған мәліметтерді статистикалық өңдеу. Шалхарова Ж.Н., Мусина А.А. – мақаланың соңғы нұсқасын өңдеу және бекіту.

Қаржыландырылу: Бұл ғылыми жұмысты жүргізу кезінде басқа да медициналық ұйымдар мен өкілдіктер тарапынан қаржыландыру болмаған.

Мүдделер қақтығысы: Авторлар осы мақаланы жариялауға байланысты мүдделер қақтығысы жоқ деп жариялайды.

Жарияланым мәліметтері: Авторлар бұл материалдың бұрын басқа басылымдарда жариялау үшін ұсынылмағанын, және басқа да көздерден ішінара немесе толықтай көшірілмегенін мәлімдейді.

Әдебиеттер:

1. Apolone G., Mosconi P. The Italian SF-36 health survey: translation; validation and norming // *J Clin Epidemiol* 1998;51:1025–36.
2. Aaronson N., Muller M., Cohen P.D.A., Essink-Bot M.L. et al. Translation, validation and norming of the Dutch language version of the SF-36 Health Survey in community and chronic disease population // *J Clin Epidemiol* 1998;51:1055–68.
3. Alonso J., Ferrer M., Gandek B., Ware Jr.Je., Aaronson N.K., Mosconi P. Health-related quality of life associated with chronic conditions in eight countries: results from the International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project // *Qual Life Res* 2004;13:283–98.
4. Brazier J.E., Harper R., Jones N.M., Cathain A., Usherwood T., Westlake L. Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care // *BMJ* 1992;305(6846):160–4.
5. Bullinger M. German translation and psychometric testing of the SF-36 health survey: preliminary results from the IQOLA project // *Soc Sci Med* 1995;41:1359–1366.
6. Barcones-Molero M.F., Sánchez-Villegas A., Martínez-González M.A., Bes-Rastrollo M., Martínez-Urbistondo M., Santabárbara J., Martínez J.A. The influence of obesity and weight gain on quality of life according to the SF-36 for individuals of the dynamic follow-up cohort of the University of Navarra // *Revista Clínica Española (English Edition)*. 2018. 218(8), 408–416.
7. Edward J., Ware Jr.Je., Gandek B. Overview of the SF-36 Health Survey and the international Quality of life Assessment (IQOLA) Project // *J Clin Epidemiol* 1998;51:903–12.
8. Gandek B., Ware J.J. Methods for validating and norming translations of health status questionnaires: the IQOLA Project approach. *International Quality of Life*

Assessment // Journal of Clinical Epidemiology 1998, 51:953–959.

9. Gomez A., Hani Butrus F., Johansson P., Åkerström E., Soukka S., Emamikia S. & Parodis I. Impact of overweight and obesity on patient-reported health-related quality of life in systemic lupus erythematosus // *Rheumatology*, 2021.60(3), 1260–1272.

10. Karlsen T.I., Tveita E. K., Natvig G.K., Tonstad S. Hjelmæsæth J. Validity of the SF-36 in patients with morbid obesity // *Obesity facts*, 2011.4(5), 346–351.

11. Kolotkin R.L., Meter K., Williams G.R. Quality of life and obesity // *Obesity reviews*, 2001. 2(4), 219–229.

12. Laaksonen M., Rahkonen O., Martikainen P., Karvonen S., Lahelma E. Smoking and SF-36 health functioning // *Preventive medicine*, 2006.42(3), 206–209.

13. Lavernia C.J., Villa J.M., Contreras J.S. Arthroplasty knee surgery and alcohol use: risk factor or benefit? // *Clinical Orthopaedics and Related Research®*, 2013. 471(1), 189–194.

14. Pucci G.C., Rech C.R., Fermino R.C., Reis R.S. Association between physical activity and quality of life in adults // *Revista de Saúde Pública*, 2012. 46, 166–179.

15. Rajabi A., Arefnezhad M., Erfanpoor S., Esmailzadeh F., Arefnezhad M., Hasani J. Cigarette smoking and health-related quality of life in the general population of Iran: Independent associations according to gender // *International journal of preventive medicine*, 2019. 10.(1):188.

16. Saito I., Okamura T., Fukuhara S., Tanaka T., Suzukamo Y., Okayama A., & Hipop-OHP Research Group. A cross-sectional study of alcohol drinking and health-related quality of life among male workers in Japan // *Journal of occupational health*, 2005.47(6), 496–503.

17. Ul-Haq Z., Mackay D.F., Fenwick E., Pell J.P. Meta-analysis of the association between body mass index and health-related quality of life among adults, assessed by the SF-36 // *Obesity*, 2013. 21(3), E322–E327.

18. Ware Jr.Je, Gandek B., Kosinski M., Aorosaon N.K., Apolone G., Brazier J., et al. The equivalence of SF-36 Summary health scores estimated using standard and country specific algorithms in 10 countries: results from the IQOLA project. *International Quality of life Assessment // J Clin Epidemiol* 1998;51(11):1067–70.

19. Ware J., Gandek B. Methods for testing data quality, scaling assumptions, and reliability: the IQOLA Project approach // *Journal of Clinical Epidemiology* 1998, 51:945–952.

20. Williams E.C., Peytremann-Bridevaux I., Fan V.S., Bryson C.L., Blough D.K., Kivlahan D.R., Bradley K.A. The association between alcohol screening scores and health status in male veterans // *Journal of addiction medicine*, 2010. 4(1), 27–37.

Байланыс ақпараты:

Саруаров Ерболат Ғалымжанұлы – докторант, Қ.А.Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университеті, Түркістан қ., Қазақстан Республикасы

Пошталық мекен-жай: Қазақстан Республикасы, Түркістан қ., Б.Саттарханов көш., 44

E-mail: yerbolat.saruarov@ayu.edu.kz

Тел.: +7 775 897 2891

Получена: 14 апреля 2022 / Принята: 06 июля 2022 / Опубликовано online: 31 августа 2022

DOI 10.34689/SH.2022.24.4.013

УДК 616.12-008.1

МЕТОДОЛОГИЯ РАСЧЕТА ПРЕДОТВРАТИМОЙ СМЕРТНОСТИ НА ПРИМЕРЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В КАЗАХСТАНЕ

Ляззат Кошербаева¹, <http://orcid.org/0000-0001-8376-4345>

Айжан Самамбаева², <http://orcid.org/0000-0001-8600-7980>

Yolanda Pena Boquete², <http://orcid.org/0000-0002-8884-2223>

Азиза Имаматдинова¹

¹ Казахский национальный медицинский университет им. С. Асфендиярова, г. Алматы, Республика Казахстан;

² AYeconomics Research Centre S.L., Сантьяго де Компостела, Испания.

Резюме

Введение: Смертность, связанная с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), остается серьезной предотвратимой проблемой общественного здравоохранения во всем мире. Высокий уровень предотвратимой смертности указывает на недостаточную профилактическую или эффективную медицинскую помощь, которая не была оказана своевременно. Однако предотвратимая смертность может быть показателем эффективности системы здравоохранения. Страны Организация экономического сотрудничества и развития (ОЭСР) и Канада используют показатель предотвратимой смертности для изучения тенденции причин смертности.

Целью исследования является проведение анализа предотвратимой смертности ССЗ в Республике Казахстан.

Материалы и методы: В целях расчета предотвратимых, излечимых и превентивных показателей смертности мы суммировали стандартизованный коэффициент смертности (t_{st}) по возрастным группам, включая причины смерти. На основе методологии, разработанной ОЭСР, мы определили предотвратимую смертность для ССЗ в Казахстане в 2018 году. Данные по Казахстану взяты РГП на ПХВ «Информационно-вычислительный центр Бюро национальной статистики Агентства по стратегическому планированию и реформам Республики Казахстан».

Результаты: По Республике Казахстан от ССЗ стандартизованный по возрасту коэффициент предотвратимой смертности на 100 000 населения составил 121,42 (из них превентивные 58,36 и излечимые 63,06). Было выявлено, что чем старше возраст населения, тем выше показатели как превентивной, так и излечимой смертности.

Выводы: Несмотря на внедрение профилактических программ при ССЗ и программ управления заболеванием, доля смертности, связанная с излечимыми состояниями превышает, что свидетельствует о недостаточном объеме выполнения мероприятий по профилактике ССЗ.

Ключевые слова: предотвратимая смертность, сердечно-сосудистые заболевания, экономика здравоохранения, глобальное здоровье.

Abstract

METHODOLOGY FOR CALCULATION OF AVOIDABLE MORTALITY ON THE EXAMPLE OF CARDIOVASCULAR DISEASES IN KAZAKHSTAN

Lyazzat Kosherbayeva¹, <http://orcid.org/0000-0001-8376-4345>

Aizhan Samambaeva², <http://orcid.org/0000-0001-8600-7980>

Yolanda Pena Boquete², <http://orcid.org/0000-0002-8884-2223>

Aziza Imamatinova¹

¹ Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan;

² AYeconomics Research Centre S.L., Santiago de Compostela, Spain.

Introduction. Cardiovascular disease (CVD) related mortality remains a major preventable public health problem worldwide. A high rate of avoidable mortality indicates insufficient preventive or effective medical care that was not provided in a timely manner. However, avoidable mortality can be an indicator of health system performance. OECD countries and Canada use the measure of avoidable mortality to study the trend in causes of death.

The aim of the study is to analyze preventable CVD mortality in the Republic of Kazakhstan.

Materials and methods: To calculate avoidable, treatable and preventive mortality rates, we summed the standardized mortality rate (t_{st}) by age group, including cause of death. Based on the methodology developed by the OECD, we determined the avoidable mortality for CVD in Kazakhstan in 2018. Data for Kazakhstan were taken by "Information and

Computing Center of the Bureau of National Statistics of the Agency for Strategic Planning and Reforms of the Republic of Kazakhstan"

Results: In the Republic of Kazakhstan from CVD, the age-standardized rates of avoidable mortality per 100,000 population amounted to 121.42 (of which 58.36 are preventive and 63.06 are treatable). It was found that the older the age of the population, the higher the rates of both preventive and treatable mortality.

Conclusion: Despite the introduction of preventive programs for CVD and disease management programs, the proportion of mortality associated with curable conditions exceeds, which indicates an insufficient amount of implementation of measures for the prevention of CVD.

Key words: preventable mortality, cardiovascular disease, health economics, global health.

Түйіндеме

ҚАЗАҚСТАНДАҒЫ ЖҮРЕК-ҚАН ТАМЫР АУРУЛАРЫ МЫСАЛЫНДА АЛДЫН АЛУҒА БОЛАТЫН ӨЛІМДІ ЕСЕПТЕУ ӘДІСТЕМЕСІ

Ляззат Кошербаева¹, <http://orcid.org/0000-0001-8376-4345>

Айжан Самамбаева², <http://orcid.org/0000-0001-8600-7980>

Yolanda Pena Boquete² <http://orcid.org/0000-0002-8884-2223>

Азиза Имаматдинова¹

¹ С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина университеті, Алматы, Қазақстан Республикасы;

² AYeconomics Research Centre S.L., Сантьяго де Компостела, Испания.

Кіріспе. Жүрек-қан тамырлары ауруларымен (ЖҚА) байланысты өлім-жітім бүкіл әлемде қоғамдық денсаулық сақтаудың алдын алуға болатын күрделі мәселесі болып қала береді. Алдын алуға болатын өлім-жітімнің (avoidable mortality) жоғары деңгейі уақытылы көрсетілмеген профилактикалық немесе тиімді медициналық көмектің жеткіліксіздігін көрсетеді. Алайда алдын алуға болатын өлім-жітім денсаулық сақтау жүйесінің тиімділігінің көрсеткіші болуы мүмкін. Экономикалық ынтымақтастық пен даму ұйымы (ЭЫДҰ) елдері мен Канада өлім себептерінің тенденциясын зерттеу үшін алдын алуға болатын өлім-жітімді қолданады.

Зерттеудің мақсаты Қазақстан Республикасында ЖҚА-ның алдын алуға болатын өлім-жітіміне талдау жүргізу болып табылады.

Әдістері: Алдын алуға болатын (avoidable), емделетін (treatable) және профилактикалық (preventable) өлім-жітімнің көрсеткіштерін есептеу үшін біз өлімнің себептерін қоса алғанда, жас топтары бойынша өлімнің стандартталған коэффициентін (t_{st}) жинақтадық. ЭЫДҰ әзірлеген әдістеме негізінде, біз 2018 жылы Қазақстанда ЖҚА-ның алдын алуға болатын өлім-жітімді анықтадық. Қазақстан бойынша деректер РМК ШЖҚ "Қазақстан Республикасының Стратегиялық жоспарлау және реформалар жөніндегі агенттігі Ұлттық статистика бюросының Ақпараттық-есептеу орталығы" алынды.

Нәтижелері: Қазақстан Республикасы бойынша ЖҚА-ның алдын алуға болатын өлім-жітімнің жасы бойынша стандартталған коэффициенттері 100 000 халыққа шаққанда 121,42 құрады (оның ішінде алдын алуға 58,36 және емдеуге болатын 63,06). Халықтың жасы неғұрлым үлкен болса, алдын алуға болатын және емделетін өлім-жітім деңгейі соғұрлым жоғары екендігі анықталды.

Қорытынды: ЖҚА кезінде профилактикалық және ауруды басқару бағдарламаларын енгізуге қарамастан, емделмейтін жағдайларға байланысты өлім-жітімнің үлесі асып түседі, бұл ЖҚА-ның алдын алу жөніндегі іс-шаралардың орындалу көлемінің жеткіліксіздігін көрсетеді.

Түйінді сөздер: алдын алуға болатын өлім, жүрек-қан тамырлары аурулары, денсаулық сақтау экономикасы, жаһандық денсаулық.

Библиографическая ссылка:

Кошербаева Л., Самамбаева А., Boquete Yolanda Pena, Имаматдинова А. Методология расчета предотвратимой смертности на примере сердечно-сосудистых заболеваний в Казахстане // Наука и Здравоохранение. 2022. 4(Т.24). С. 101-107. doi 10.34689/SH.2022.24.4.013

Kosherbayeva L., Samambayeva A., Boquete Yolanda Pena, Imamatdinova A. Methodology for calculation of avoidable mortality on the example of cardiovascular diseases in Kazakhstan // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2022, (Vol.24) 4, pp. 101-107. doi 10.34689/SH.2022.24.4.013

Кошербаева Л., Самамбаева А., Boquete Yolanda Pena, Имаматдинова А. Қазақстандағы жүрек-қан тамыр аурулары мысалында алдын алуға болатын өлімді есептеу әдістемесі // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2022. 4 (Т.24). Б. 101-107. doi 10.34689/SH.2022.24.4.013

Введение

Сердечно сосудистые заболевания (ССЗ) (наиболее частые ишемическая болезнь сердца (ИБС) и инсульт) являются основной причиной смертности и заболеваемости как в развивающихся, так и в развитых странах. По оценкам Глобального бремени болезней (GBD) в период с 1990 по 2019гг. общее число распространенных случаев ССЗ увеличилось почти в два раза, и смертей в полтора раза ежегодно [20]. Рост числа случаев ведет к значительному увеличению затрат. Например, в Южной Азии быстро растут прямые медицинские расходы на человека для рутинного лечения ССЗ по сравнению с рутинным лечением сахарного диабета, с затратами 386 долларов США для гипертонии, 563 доллара США для сердечно-сосудистых заболеваний, а также при инсульте прямые медицинские расходы оцениваются в 3890 долларов США до 28 451 долларов США [8,25]. Несомненно, развитие научных технологий способствовало проведению вмешательств при различной тяжести заболевания. Существуют доказательства в отношении эффективности профилактических мероприятий для снижения заболеваемости и осложнений ССЗ [6,7,9,10,11,14,15,22]. Результаты экономической оценки показали, увеличение распространенности факторов риска гипертонии (57%) и дислипидемии (53%) в 10-летнем периоде, ожидаемые затраты составили около 23142 долларов [21].

Однако постоянный рост затрат на здравоохранение требует рационального распределения имеющихся ресурсов. На сегодняшний день существующие методы (такие как QALY, DALY и др.) анализа эффективности деятельности системы здравоохранения являются взаимодополняющими.

R. *Journard et al.* [12] подчеркивает важность измерения эффективности систем здравоохранения с точки зрения **конечных результатов**, а не оценок, основанных на выходных данных, поскольку конечные результаты в отношении здоровья напрямую связаны с основной целью СЗ: здоровьем населения. Авторы считают, что эффективные действия с точки зрения результатов (медицинская деятельность, количество пролеченных пациентов, выписка из больницы и т. д.) могут иметь низкую корреляцию со здоровьем, например, из-за неадекватного распределения ресурсов, увеличения ресурсов в профилактических мерах, которые не дают ожидаемые результаты, неэффективность в других подсекторах, проблемы координации и т.д.

С точки зрения воздействия на здоровье населения, данное исследование сосредоточено на результатах, отражающих конечную эффективность системы здравоохранения. На сегодняшний день один из наиболее комплексных методов оценки эффективности сектора здравоохранения является анализ показателей предотвратимой смертности (превентивной и излечимой).

D.D Rutstein с соавторами впервые предложили понятие предотвратимой смертности в 1976 г. [20], однако до сих пор присутствует споры относительно его определения [2,23]. В настоящее время Канада, и страны ОЭСР внедрили показатель предотвратимой

смертности для анализа систем здравоохранения [1,4,17,18]. Показатель предотвратимой смертности включает изучение всех случаев смертности от определенной причины, как превентивных (с отсутствием профилактической медицинской помощи), так и излечимых.

Целью нашего исследования является проведение анализа предотвратимой смертности ССЗ в Республике Казахстан.

Материалы и методы исследования:

Исследование проводилось в рамках Проекта AP09058136 «Разработка технологии оценки эффективности системы здравоохранения в междотраслевом разрезе и ее влияния в разрезе регионов», в г.Алматы, в период с 2021 по 2022 гг.

При разработке перечней предотвратимых и излечимых причин смертности использовались следующие принципы:

1. Отбор должен основываться, насколько это возможно, на трех списках, используемых в качестве справочных: Nolte и Mckee, Eurostat и Statistics Canada / CIHI [16,17,18].

2. Отнесение причин смерти к категории предотвратимой или излечимой смертности основывалось на критерии того, являются ли данные причины смерти преимущественно профилактическими или медицинскими мероприятиями, которые могут уменьшить риски смертности. Из этого не следует, что каждую индивидуальную смерть от какой-либо причины в любой из категорий обязательно можно предотвратить с помощью профилактики или лечения.

3. Причины смертности, которые можно в значительной степени предотвратить, а также излечить, были отнесены к категории предотвратимых, на том основании, что, если бы заболевания были предотвращены, не было бы необходимости в лечении.

4. Причины смерти, как правило, не следует классифицировать как частично предотвратимые и излечимые, учитывая отсутствие доказательств того, что это делается точно и систематически, за исключением случаев, когда нет надежных доказательств доминирования, в этом случае использовалось распределение 50% -50 %.

5. Удалось избежать любого двойного подсчета одних и тех же причин смертности между двумя списками, с тем, чтобы два списка можно было использовать вместе для комплексной оценки относительной важности профилактических и медико-санитарных мероприятий в снижении числа преждевременных смертей.

6. Причины смерти, представляющие собой очень небольшое число смертей, были исключены, чтобы списки были как можно более краткими.

7. Один и тот же возрастной порог следует использовать для всех выбранных причин смерти в категориях предотвратимой и излечимой смертности.

8. Списки следует периодически обновлять, чтобы отражать прогресс в области общественного здравоохранения / первичной профилактики и вмешательств, здравоохранения и ожидаемой продолжительности жизни.

На основе методологии, с учетом списков излечимых и предотвратимых причин смертности, стандартизированные по возрасту показатели смертности могут быть рассчитаны по всем причинам смерти или по конкретным причинам смерти.

Таким образом, для расчета предотвратимых, излечимых и превентивных показателей нам

$$\begin{aligned}
 t_{\text{предотвратимый}} &= \sum_{i=1}^m t_{st_i} \quad \text{mtst для } i=1..m \text{ причины смерти, включенные как предотвратимые} \\
 t_{\text{излечимый}} &= \sum_{i=1}^m t_{st_i} \quad \text{mtst для } i=1..m \text{ причины смерти, включенные как излечимые} \\
 t_{\text{превентивный}} &= \sum_{i=1}^m t_{st_i} \quad \text{mtst для } i=1..m \text{ причины смерти, включенные как превентивные}
 \end{aligned}$$

Стандартизация позволяет учитывать различия в возрастной структуре для каждой страны, поскольку влияние может быть различным в зависимости от ожидаемой продолжительности жизни и доли населения, принадлежащего к каждой возрастной группе. Таким образом, данная корректировка устраняет последствия изменений в возрастной структуре в разных странах и/или с течением времени.

Непосредственно стандартизированный коэффициент смертности рассчитывается следующим образом:

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

где, "n" количество возрастных групп, рассматриваемых для корректировки;

p_{ej} стандартное население j th возрастной группы ($j=1, \dots, n$),

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

p_e это общая стандартизованная численность населения;

И $t_j = c_j / p_j$ это удельный показатель j th возрастной группы, где

c_j число случаев смерти в j th возрастной группе ($j = 1, n$);
 p_j население j th возрастной группы, измеряемой на 100 000 жителей.

На основе методологии, разработанной ОЭСР и Евростат (2019), с использованием регистрационных данных, стандартизированных по возрастным группам и сгруппированных по различным типологиям заболеваний мы определили предотвратимую смертность для ССЗ в Казахстане в 2018 году. ССЗ заболевания включила следующие МКБ коды: I71, I10-I13, I15 (50%), I20-I25 (50%), I60-I69 (50%), I70, I73.9, I00-I09, I26, I80, I82.9 (100%)

Данные по Казахстану взяты с РГП на ПХВ «Информационно-вычислительный центр Бюро национальной статистики Агентства по стратегическому планированию и реформам Республики Казахстан».

необходимо суммировать стандартизированный коэффициент смертности (t_{st}) по возрастным группам, включая причины смерти, указанные в соответствующем списке (предотвратимые, излечимые и превентивные, соответственно).

Результаты. Стандартизированный по возрастным группам показатель смертности увеличивается, чем старше возрастная группа. Резкий рост показателя смертности наблюдается с переходом с возрастной группы 20-24 к 25-29 лет (по причинам превентивной смертности от 0,798 до 2,109, излечимым от 0,958 до 2,173). В показателях возрастных групп младше 30 лет не было значительной разницы между излечимой и превентивной смертностью (разница меньше 0.07). В возрастных группах старше 30 лет превалировал показатели излечимой смертности в сравнении с превентивной. Наблюдается рост коэффициента превентивной смертности на 100 000 населения в два раза между каждой исследуемой возрастной группы от 30 лет и старше (таблица 1). Аналогично среди коэффициента излечимой смертности на 100 000 населения, в два раза рост наблюдается между возрастными группами от 30-49 лет (таблица 1). Стоит заметить, что разница между превентивной и излечимой показателями смертности увеличивается также с возрастом, достигая 1.01 в возрастной группе от 70 до 74.

Таким образом, по Республике Казахстан чем старше возраст населения, тем выше показатели как превентивной, так и излечимой смертности. Стандартизированные по возрасту коэффициент предотвратимой смертности на 100 000 населения составил 121,42 (из них превентивные 58,36 и излечимые 63,06).

Обсуждение результатов исследования:

Предотвратимую смертность от ССЗ в Соединенных Штатах Америки (США) моложе 75 лет (МКБ I20-I25, I05-I09, I10-I15, I60-I69) при сравнении округов показали что социальные и экономические факторы имели самую сильную связь с уровнями предотвратимой смертности на 100000 населения [9]. В 2010г. в США произошло 200070 предотвратимых смертей от болезней сердца (МКБ I20-I25, I05-I09, I10-I15, I60-I69), 56% из которых произошли среди лиц в возрасте до 65 лет [5], аналогичные результаты были получены в Чехии, Словакии [13] и в рамках нашего исследования.

Anita Feller с соавторами при изучении показателей смертности населения в возрасте 0-74 лет группы

Таблица 1.

Показатели предотвратимой смертности по причинам ССЗ в Республике Казахстан за 2018 год.

Возрастные группы (i)	Всего население	Стандартное население (ре)	Смертность по заболеваниям (МКБ-10)							Предотвратимая смертность (общая смертность по причинам)		Общие показатели смертности по возрастным группам		Стандартизированные по возрасту коэффициенты смертности		
			171	110-113; 115	120-125	160-169	170; 173.9	100-109	126; 180; 182.9	Превентивные ССЗ	Ислечимые ССЗ	Превентивные ССЗ (fi)	Ислечимые ССЗ (fi)	Превентивные ССЗ (tstfi)	Ислечимые ССЗ (tstfi)	
0-4	1 957 321,00	6 320	0	2	4	44	0	0	1	2	25	28	1,277	1,431	0,0807	0,0904
5-9	1 805 190,00	6 160	0	0	0	6	0	0	0	0	3	3	0,166	0,166	0,0102	0,0102
10-14	1 416 999,00	6 200	0	0	0	6	0	0	0	0	3	3	0,212	0,212	0,0131	0,0131
15-19	1 124 588,00	6 620	1	0	4	11	0	0	0	0	8	8	0,711	0,711	0,0471	0,0471
20-24	1 252 450,00	6 770	2	0	7	11	0	1	1	1	10	12	0,798	0,958	0,0541	0,0649
25-29	1 564 458,00	7 010	0	2	31	32	1	0	1	1	33	34	2,109	2,173	0,1479	0,1523
30-34	1 544 566,00	6 940	2	0	56	67	2	1	1	15	63,5	79,5	4,111	5,147	0,2853	0,3572
35-39	1 281 446,00	7 170	12	7	121	137	2	2	7	19	139,5	165,5	10,886	12,915	0,7805	0,9260
40-44	1 157 350,00	7 100	6	13	245	240	3	3	11	25	253,5	289,5	21,903	25,014	1,5551	1,7760
45-49	1 074 923,00	7 110	19	33	462	453	11	21	21	48	489	558	45,492	51,911	3,2345	3,6909
50-54	1 009 217,00	6 600	31	51	775	741	12	21	21	55	805	881	79,765	87,295	5,2645	5,7615
55-59	990 770,00	5 980	47	97	1271	1099	51	37	37	61	1282,5	1380,5	129,445	139,336	7,7408	8,3323
60-64	744 360,00	5 400	53	101	1528	1282	60	33	33	86	1512	1631	203,128	219,114	10,9689	11,8322
65-69	547 038,00	4 210	37	110	1586	1551	68	32	32	74	1676	1782	306,377	325,754	12,8985	13,7143
70-74	282 356,00	3 580	29	87	1154	1074	66	16	16	64	1205	1285	426,766	455,099	15,2782	16,2926
Всего (в том числе в возрасте 75 лет и старше)	18276459										7508	8140			58,35943	63,0609256

причин смерти от ССЗ в Швейцарии за период с 1996 по 2010, выявили тенденцию снижения смертности в обоих половых группах [3].

В целом, например, исследование в Онтарио показало что, предотвратимая смертность снизилась вдвое с 1993 по 2014гг, за счет снижения излечимых состояний (от 75 до 36 на 100 000 населения), в сравнении с превентивным состоянием (128 до 88 на 100 000 населения) [25].

Авторами ряда исследований доказано, что затраты на превентивные мероприятия наиболее эффективные, например в Канаде различные сценарии профилактики ССЗ, направленные на достижение целей, установленных Всемирной организацией здравоохранения на 2025 год, показали снижение смертности от ССЗ на 25% в период с 2012 по 2025 г., достигнутое за счет снижения заболеваемости, может сдерживать темпы роста расходов на здравоохранение к 2050 г. почти на 7% за счет консультаций с врачом и около 9% госпитализаций. Годы жизни, сэкономленные за счет увеличения ожидаемой продолжительности жизни, могут стоить еще 38,2 миллиарда канадских долларов [3].

A.Gheorghe [8] с соавторами отмечают, что данные об экономическом бремени ССЗ в странах с низким и средним уровнем дохода не соответствуют политическим приоритетам с точки зрения объема исследований, изучаемых патологий и качества методологии. Наши результаты показали высокую долю излечимой смертности, что свидетельствует о возможном наличии финансового бремени ССЗ. Следовательно, усиления мероприятий как на профилактическом уровне, так и на уровне медицинской организации по ССЗ остается приоритетом для сектора здравоохранения. В старших возрастных группах наблюдается высокий показатель излечимой смертности по сравнению с более молодыми группами.

Дальнейшие исследования, включающие показатели по половому признаку и охватом более углубленного периода времени и включающих различные нозологии необходимы для выявления приоритетных направлений с учетом детализации причины смертности от превентивного и излечимого состояния.

Выводы: Наш анализ показал, что несмотря на внедрение различных программ профилактики (скрининг, программы управления заболеваниями) доля смертности связанная с излечимыми состояниями превалирует, чем связанная с превентивными состояниями. Данный анализ свидетельствует о потребности усиления профилактических мероприятий.

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

Конфликт интересов - не заявлен.

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

Финансирование - Данное исследование финансируется Комитетом науки Министерства образования и науки Республики Казахстан в рамках проекта: AP09058136 «Разработка технологии оценки эффективности системы

здравоохранения в межотраслевом разрезе и ее влияния в разрезе регионов».

Литература:

1. Avoidable mortality: OECD/Eurostat lists of preventable and treatable causes of death (January 2022 version) <https://www.oecd.org/health/health-systems/Avoidable-mortality-2019-Joint-OECD-Eurostat-List-preventable-treatable-causes-of-death.pdf> (Access 04.22).
2. Bahk J., Jung-Choi K. The Contribution of Avoidable Mortality to the Life Expectancy Gains in Korea between 1998 and 2017 // *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Sep 7;17(18):6499. doi: 10.3390/ijerph17186499.
3. Boisclair D., Décarie Y., Laliberté-Auger F., Michaud P.C., Vincent C. The economic benefits of reducing cardiovascular disease mortality in Quebec, Canada // *PLoS One*. 2018 Jan 4. 13(1):e0190538. doi: 10.1371/journal.pone.0190538.
4. Canadian Institute for Health Information. *Health indicators 2012*. Ottawa, Ontario: Canadian Institute for Health Information; 2012. Available at https://secure.cihi.ca/free_products/health_indicators_2012_en.pdf. (Access 04.22).
5. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vital signs: avoidable deaths from heart disease, stroke, and hypertensive disease - United States, 2001-2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2013 Sep 6;62(35):721-7. (Access 04.22).
6. Ford E.S., Capewell S. Proportion of the decline in cardiovascular mortality due to prevention versus treatment: public health versus clinical care // *Annu Rev Public Health*. 2011. 32:5-22. doi: 10.1146/annurev-publhealth-031210-101211.
7. Ford E.S. Trends in predicted 10-year risk of coronary heart disease and cardiovascular disease among U.S. adults from 1999 to 2010 // *J Am Coll Cardiol*. 2013 Jun 4;61(22):2249-52. doi: 10.1016/j.jacc.2013.03.023.
8. Gheorghe A., Griffiths U., Murphy A., Legido-Quigley H., Lamptey P., Perel P. The economic burden of cardiovascular disease and hypertension in low- and middle-income countries: a systematic review // *BMC Public Health*. 2018 Aug 6;18(1):975. doi: 10.1186/s12889-018-5806-x.
9. Greer S., Schieb L.J., Ritchey M., George M., Casper M. County Health Factors Associated with Avoidable Deaths from Cardiovascular Disease in the United States, 2006-2010 // *Public Health Rep*. 2016 May-Jun;131(3):438-48. doi: 10.1177/003335491613100310.
10. Heijink R., Koolman X., Westert G.P. Spending more money, saving more lives? The relationship between avoidable mortality and healthcare spending in 14 countries // *Eur J Health Econ*. 2013 Jun. 14(3):527-38. doi: 10.1007/s10198-012-0398-3.
11. James P.D., Wilkins R., Detsky A.S., Tugwell P., Manuel D.G. Avoidable mortality by neighbourhood income in Canada: 25 years after the establishment of universal health insurance // *J Epidemiol Community Health*. 2007 Apr;61(4):287-96. doi: 10.1136/jech.2006.047092.
12. Joumard, R., & Gudmundsson, H. (Eds.) (2010). Indicators of environmental sustainability in transport: An interdisciplinary approach to methods. European

Commission. RECHERCHES No. R282
<http://cost356.inrets.fr/>

13. Kossarova L., Holland W., Mossialos E. 'Avoidable' mortality: a measure of health system performance in the Czech Republic and Slovakia between 1971 and 2008 // Health Policy Plan. 2013 Aug. 28(5):508-25. doi: 10.1093/heapol/czs093.

14. Macinko J., Elo I.T. Black-white differences in avoidable mortality in the USA, 1980-2005 // J Epidemiol Community Health. 2009 Sep;63(9):715-21. doi: 10.1136/jech.2008.081141.

15. Nolte E., McKee C.M. In amenable mortality--deaths avoidable through health care--progress in the US lags that of three European countries // Health Aff (Millwood). 2012 Sep;31(9):2114-22. doi: 10.1377/hlthaff.2011.0851.

16. OECD/Eurostat. Avoidable mortality: OECD/Eurostat lists of preventable and treatable causes of death (November 2019 version). – 2019. (Access 04.22).

17. Office for National Statistics. Avoidable mortality in England and Wales 2015. – 2017.

18. Plug I., Hoffmann R., Mackenbach J.P. AMIEHS. Avoidable mortality in the European Union: towards better indicators for the effectiveness of health systems. Final report. Department of Public Health, Erasmus Medical Center Rotterdam. – 2011. (Access 04.22).

19. Roth G.A., Mensah G.A., Johnson C.O., Addolorato G., Ammirati E., and etc.; GBD-NHLBI-JACC Global Burden of Cardiovascular Diseases Writing Group. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study // J Am Coll Cardiol. 2020 Dec 22. 76(25):2982-3021. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.010.

20. Rutstein D.D., Berenberg W., Chalmers T.C., Child C.G., Fishman A.P., Perrin E.B. Measuring the quality of medical care. A clinical method // N Engl J Med. 1976 Mar 11. 294(11):582-8. doi: 10.1056/NEJM197603112941104.

21. Shaw L.J., Goyal A., Mehta C., Xie J., Phillips L., Kelkar A., Knapper J., Berman D.S., Nasir K., Veledar E., Blaha M.J., Blumenthal R., Min J.K., Fazel R., Wilson P.W.F., Budoff M.J. 10-Year Resource Utilization and Costs for Cardiovascular Care // J Am Coll Cardiol. 2018 Mar 13. 71(10):1078-1089. doi: 10.1016/j.jacc.2017.12.064.

22. Towfighi A., Saver J.L. Stroke declines from third to fourth leading cause of death in the United States: historical perspective and challenges ahead // Stroke. 2011 Aug. 42(8):2351-5. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.621904.

23. UK Office for National Statistics Consultation on Definitions of Avoidable Mortality. London: Her Majesty's Stationery Office (HMSO) 2011 Available online: <http://www.ons.gov.uk/ons/about-ons/get-involved.pdf> [(accessed on 20 May 2020)]

24. Walker I.F., Garbe F., Wright J., Newell I., Athiraman N., Khan N., Eelsey H. The Economic Costs of Cardiovascular Disease, Diabetes Mellitus, and Associated Complications in South Asia: A Systematic Review // Value Health Reg Issues. 2018 May. 15:12-26. doi: 10.1016/j.vhri.2017.05.003.

25. Zygmunt A., Kendall C.E., James P., Lima I., Tuna M., Tanuseputro P. Avoidable Mortality Rates Decrease but Inequity Gaps Widen for Marginalized Neighborhoods: A Population-Based Analysis in Ontario, Canada from 1993 to 2014 // J Community Health. 2020 Jun. 45(3):579-597. doi: 10.1007/s10900-019-00778-8.

Контактная информация:

Кошербаева Ляззат – PhD, Ассоциированный профессор, Казахский Национальный медицинский университет им. С. Асфендиярова, г. Алматы, Республика Казахстан

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 050000, г. Алматы, ул. Толе би, 94;

E-mail: klk.lyazzat@gmail.com

Моб. телефон: +7 7051204652

Получена: 14 апреля 2022 / Принята: 26 июня 2022 / Опубликовано online: 31 августа 2022

DOI 10.34689/SH.2022.24.4.014

УДК 616.12-008.1:615-038

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВИДАХ СОВРЕМЕННЫХ ХИМИЧЕСКИХ ЗАВИСИМОСТЕЙ: СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РУТИННЫХ ЛАБОРАТОРНО- ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ

Айнур М. Шукимбаева^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-4240-3663>

Мария В. Прилуцкая^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-9099-316X>

Джамиля А. Мансурова³, <https://orcid.org/0000-0003-2439-2056>

Ернар К. Каирханов¹, <https://orcid.org/0000-0001-7289-3272>

Бахытжан Е. Кененбаева¹

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

² Филиал РГП на ПХВ «Республиканский научно-практический центр психического здоровья»

Министерства здравоохранения Республики Казахстан, г. Павлодар, Республика Казахстан;

³ НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.

Резюме

Введение. В настоящее время во всем мире отмечается высокая распространенность употребления психоактивных веществ (ПАВ). Среди пациентов наркологической службы встречаются лица как с опиоидной монозависимостью, так и не опиоидной полизависимостью (новые психоактивные вещества (НПВ), тропикамид (мидриацил), каннабис и другие). Вопрос влияния данных веществ на сердечно-сосудистую систему остается малоизученным.

Целью нашего исследования было проведение сравнительной характеристики рутинных клинико-лабораторно и электрокардиографических показателей у пациентов с монозависимостью от опиоидов и полизависимостями от каннабиноидов, НПВ и тропикамида (мидриацил).

Материалы и методы. Было проведено обсервационное, кросс-секционное исследование (с ретроспективным набором случаев) с выкопировкой анамнестических, лабораторных, инструментальных данных из историй болезни с 2015 по 2020 годы. Статистический анализ проводился в программе IBM SPSS Statistics 20. Разделение на группы производилось по следующему принципу: опиоидная монозависимость против полизависимости от НПВ, каннабиса, тропикамида. Использовались описательные методы статистики, сравнительный анализ количественных переменных проводился с помощью t критерия Стьюдента, качественных – X² Пирсона, для бинарных переменных был дополнительно проведен расчет превалентного отношения шансов и их 95% доверительных интервалов.

Результаты. В исследовании участвовало 375 человек с опиоидной монозависимостью (69% мужчин, 31% женщин), 191 – полизависимостью от НПВ, каннабиса, тропикамида (88% мужчин, 12% женщин). Средний возраст пациентов составил 32±7,3. У пациентов с неопиоидной полизависимостью в сравнении с опиоидной монозависимостью показатели гемоглобина и гематокрита не выходили за границы референсных значений, однако были статистически значимо выше. Повышенные показатели печеночных трансаминаз были значимо выше среди пациентов с монозависимостью от опиоидов. Большее количество патологических сдвигов было обнаружено в характеристиках ЭКГ при полизависимостях от каннабиноидов, НПВ и тропикамида: шанс нарушений процессов реполяризации при полизависимости был выше в 2,17 раз (1,35; 3,47), а гипертрофии левого желудочка – в 2,08 раз (1,29; 3,33).

Выводы. Эти находки в рутинных обследованиях свидетельствуют о повышенных рисках сердечно-сосудистых нарушений при современных типах зависимостей (полизависимости от каннабиноидов, НПВ, тропикамида) и требуют дальнейшего углубленного изучения патогенетических механизмов, в том числе с применением эхокардиографического метода и оценки расширенного спектра лабораторных показателей свертывания крови, недоступного в рутинном использовании в практической наркологии.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые нарушения, новые психоактивные вещества тропикамид, опиоиды, каннабис.

Abstract

CARDIOVASCULAR DISORDERS IN VARIOUS TYPES OF MODERN CHEMICAL DEPENDENCIES: COMPARATIVE ANALYSIS OF ROUTINE LABORATORY AND INSTRUMENTAL INDICATORS.

Ainur M. Shukimbayeva^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-4240-3663>

Maria V. Prilutskaya^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-9099-316X>

Jamila A. Mansurova³, <https://orcid.org/0000-0003-2439-2056>

Ernar K. Kairkhanov¹, <https://orcid.org/0000-0001-7289-3272>

Bakhytzhan E. Kenenbayeva¹

¹ Pavlodar branch of NJSC «Semey Medical University», Pavlodar c., Republic of Kazakhstan;

² Branch of the RSE on REM «Republican Scientific and Practical Center for Mental Health» of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan, Pavlodar c., Republic of Kazakhstan;

³ NJSC «Semey Medical University», Semey c., Republic of Kazakhstan.

Introduction. Currently, there is a high prevalence of the use of psychoactive substances (surfactants) all over the world. Among the patients of the narcological service, people with both opioid monodependence and non-opioid poly-dependence (new psychoactive substances (NPSs), tropicamide (mydriacil), cannabis and others) are embedded. The question of the effect of these substances on the cardiovascular system remains poorly understood.

The aim of our study was to carry out a comparative characterization of routine clinical, laboratory and electrocardiographic parameters at patients with monodependence on opioids and poly dependence on cannabinoids, NPSs and tropicamide (mydriacil).

Materials and methods. An observational, cross-sectional study (with a retrospective set of cases) was conducted with the copying of anamnestic, laboratory, instrumental data from medical histories from 2015 to 2020. Statistical analysis was carried out in the IBM SPSS Statistics 20 program. The division into groups was carried out according to the following principle: opioid mono-dependence versus dependence on NPSs, cannabis, tropicamide. Descriptive statistical methods were used, comparative analysis of quantitative variables was carried out using the Student's t criterion, qualitative – Pearson's X², for binary variables, the prevailing odds ratio and their 95% confidence intervals were additionally calculated.

Results. The research involved 375 people with opioid mono-dependence (69% of men, 31% of women), 191 - poly-dependence on NPSs, cannabis, tropicamide (88% of men, 12% of women). The average age of patients was 32±7.3. In patients with non-pioidic poly-dependence, compared with opioid mono-dependence, hemoglobin and hematocrit indicators did not exceed the limits of reference values, but were statistically significantly higher. Elevated rates of hepatic transaminases were significantly higher among patients with mono-dependency on opioids. A greater number of pathological shifts were found in ECG characteristics with poly-dependence on cannabinoids, NSAIDs and tropicamide: the chance of violations of repolarization processes with poly-dependence was 2.17 times higher (1.35; 3.47), and left ventricular hypertrophy was 2.08 times higher (1.29; 3.33).

Conclusions. These findings in routine examinations indicate increased risks of cardiovascular disorders in modern types of addictions (poly-dependence on cannabinoids, NPSs, tropicamide) and require further in-depth study of pathogenetic mechanisms, including using echocardiographic method and evaluation of an expanded range of laboratory parameters of blood clotting, unavailable in routine use in practical narcology.

Keywords: cardiovascular disorders, new psychoactive substances tropicamide, opioids, cannabis.

Түйіндеме

ЗАМАНАУИ ХИМИЯЛЫҚ ТӘУЕЛДІЛІКТІҢ ӘРТҮРЛІ ТҮРЛЕРІНДЕГІ ЖҮРЕК-ҚАН ТАМЫРЛАРЫ БҰЗЫЛЫСТАРЫ: КҮНДЕЛІКТІ ЗЕРТХАНАЛЫҚ ЖӘНЕ АСПАПТЫҚ КӨРСЕТКІШТЕРДІҢ САЛЫСТЫРМАЛЫ ТАЛДАУЫ

Айнур М. Шукимбаева^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-4240-3663>

Мария В. Прилуцкая^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-9099-316X>

Джамия А. Мансурова³, <https://orcid.org/0000-0003-2439-2056>

Ernar K. Kairkhanov¹, <https://orcid.org/0000-0001-7289-3272>

Бахытжан Е. Кененбаева¹

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

² ҚР ДМ «Республикалық психикалық денсаулық ғылыми-практикалық орталығы»

ШЖҚ РМК филиалы, Павлодар қ., Қазақстан Республикасы;

³ «Семей медицина университеті» КЕАҚ, Семей қ., Қазақстан Республикасы.

Кіріспе. Қазіргі уақытта бүкіл әлемде психоактивті заттарды қолданудың (ПАЗ) жоғары таралуы байқалады. Наркологиялық қызмет пациенттерінің арасында опиоидты монотәуелділікпен де, опиоидты емес политәуелділікпен де (жаңа психоактивті заттар (ЖПАЗ), тропикамид (мидриацил), каннабис және т.б.) адамдар бар. Бұл заттардың жүрек-тамыр жүйесіне әсері туралы мәселе әлі де аз зерттелген.

Біздің зерттеуіміздің **мақсаты** опиоидтарға монотәуелділігі және каннабиноидтарға, ЖПАЗ және тропикамидке (мидриацил) политәуелділігі бар науқастардың күнделікті клиникалық, зертханалық және электрокардиографиялық көрсеткіштерінің салыстырмалы сипаттамасын жүргізу болды.

Материалдар мен әдістер. 2015 жылдан 2020 жылға дейін ауру тарихынан анамнездік, зертханалық, аспаптық мәліметтерді көшіру арқылы бақылау, көлденең зерттеу (ретроспективті істер жиынтығымен) жүргізілді.

Статистикалық талдау IBM SPSS Statistics 20 бағдарламасында жүргізілді. Топтау келесі принцип бойынша жүргізілді: ЖПАЗ, каннабис, тропикамидке политәуелділікке қарсы опиоидты монотәуелділік. Статистиканың сипаттамалық әдістері қолданылды сандық айнымалыларды салыстырмалы талдау Стюденттің *t* критерийінің көмегімен жүргізілді, сапалық – Пирсон χ^2 көмегімен жүргізілді, екілік айнымалылар үшін басым коэффициенттері мен олардың 95 % сенім аралықтарының қосымша есептеуі жүргізілді.

Нәтижелер. Зерттеуге опиоидты монотәуелділігі бар 375 адам (ерлердің 69%, әйелдердің 31%), ЖПАЗ, каннабис, тропикамидке политәуелділігі бар 191 (ерлердің 88%, әйелдердің 12%) адам қатысты. Науқастардың орташа жасы $32 \pm 7,3$ болды. Опиоидты емес политәуелділігі бар емделушілерде опиоидты монотәуелділікпен салыстырғанда гемоглобин мен гематокрит мәндері анықтамалық мәндер шегінен аспады, алайда олар статистикалық тұрғыдан айтарлықтай жоғары болды. Опиоидтерге монотәуелділігі бар емделушілерде бауыр трансминазаларының көтерілген деңгейі айтарлықтай жоғары болды. Каннабиноидтарға, ЖПАЗ-ға және тропикамидтерге политәуелділік кезінде патологиялық өзгерістердің көбі ЭКГ сипаттамаларында анықталды: политәуелділікте реполяризация бұзылыстарының ықтималдығы 2,17 есе жоғары (1,35; 3,47), ал сол жақ қарыншаның гипертрофиясы 2,08 есе жоғары (1,35; 3,47). 1.29; 3.33).

Қорытындылар. Күнделікті тексерулердегі бұл тұжырымдар қазіргі заманғы тәуелділік түрлерінде (каннабиноидтарға, ЖПАЗ-ға, тропикамидтерге политәуелділік) жүрек-қан тамырлары ауруларының даму қаупінің жоғарылауын көрсетеді және патогенетикалық механизмдерді одан әрі терең зерттеуді, соның ішінде практикалық наркологияда күнделікті қолдануда қол жетімсіз қан ұюының кеңейтілген зертханалық көрсеткіштерін, эхокардиографиялық әдісті қолдануды талап етеді.

Түйінді сөздер: жүрек-қан тамырлары аурулары, жаңа психоактивті заттар, тропикамид, опиоидтер, каннабис.

Библиографическая ссылка:

Шукумбаева А.М., Прилуцкая М.В., Мансурова Д.А., Каирханов Е.К., Кененбаева Б.Е. Сердечно-сосудистые нарушения при различных видах современных химических зависимостей: сравнительный анализ рутинных лабораторно-инструментальных показателей // Наука и Здоровоохранение. 2022. 4(Т.24). С. 108-114. doi 10.34689/SH.2022.24.4.014

Shukimbayeva A.M., Prilutskaya M.V., Mansurova J.A., Kairkhanov E.K., Kenenbayeva B.E. Cardiovascular disorders in various types of modern chemical dependencies: comparative analysis of routine laboratory and instrumental indicators // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2022, (Vol.24) 4, pp. 108-114. doi 10.34689/SH.2022.24.4.014

Шукумбаева А.М., Прилуцкая М.В., Мансурова Д.А., Каирханов Е.К., Кененбаева Б.Е. Заманауи химиялық тәуелділіктің әртүрлі түрлеріндегі жүрек-қан тамырлары бұзылыстары: күнделікті зертханалық және аспаптық көрсеткіштердің салыстырмалы талдауы // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2022. 4 (Т.24). Б. 108-114. doi 10.34689/SH.2022.24.4.014

Введение

В практической наркологии во всем мире отмечается значительный рост пациентов, употребляющих психоактивные вещества (ПАВ) (в том числе синтетические) [2,3,7,8]. В настоящее время большой интерес среди ПАВ представляют новые психоактивные вещества (НПВ). В Республике Казахстан (РК) лица, злоупотребляющие НПВ, отдадут предпочтение синтетическим катинонам (43%), синтетическим каннабиноидам (38%) и фенетиламинам (10%) [3]. Пути введения данных веществ могут быть различными: курение, инъекции, втирание в десну, вдыхание. Основной возраст злоупотребления НПВ приходится на 18 - 25 лет [2,7]. НПВ появляются в повседневной жизни с такой частотой, что клиницисты в своей практической деятельности встречаются с проблемами тестирования данных веществ. К началу 2020 года глобально стало известно о 950 новых веществах [20]. Еще одной из проблем в наркологии является нецелевое использование глазных капель – Тропикамид (Тропикамид-СОЛОФарм (ПРОТЕКС, Россия), Мидриацил (ALCON-COUVREUR N.V., Бельгия), Мидрум (CHAUVIN ANKERPHARM, Германия), Тропикам (SCAN BIOTECH, Индия), Тропикамид (S.C. ROMPHARM Company, Румыния), Тропикамид

(Московский эндокринный завод, Россия) и другие аналоги). Вещество с М-холиноблокирующим эффектом ранее применялось наркотики для расширения зрачков. В настоящее время в связи с доступностью и дешевизной препарата используется с психотической целью. Также применяется наркотики для усиления эффекта и ослабления симптомов отмены опиоидов [13]. Опиоиды и каннабис остаются самыми распространенными запрещенными препаратами во всем мире. По данным Организации Объединенных Наций в 2017 году количество опиоидных наркотики на 50% стало больше, чем прогнозировалось [15]. Каннабис, в связи с легализацией вещества во многих странах, широко распространен среди населения. В 2017 году число потребителей каннабиса в возрасте от 15 до 64 лет стало 3,8% [21]. Если о токсическом влиянии опиоидов, каннабиса на сердечно-сосудистую систему (ССС) встречается много противоречивой информации [12,13,15,16,17,19,21], то о воздействии тропикамида и НПВ на СССР недостаточно сведений.

Целью нашего исследования было проведение сравнительной характеристики рутинных клинико-лабораторно и электрокардиографических показателей у пациентов с монозависимостью от опиоидов и

полизаисимостями от каннабиноидов, НПВ и тропикамида (мидриацил).

Материалы и методы исследования. Дизайн исследования: исследование наблюдательное, поперечное (с ретроспективным набором данных) с выкопировкой анамнестических, лабораторных, инструментальных данных из историй болезни с 2015 по 2020 годы. Нами было отобрано 566 историй болезни из архива Республиканского научно-практического центра психического здоровья города Павлодар. Для проведения данного исследования было получено одобрение от Локальной Этической Комиссии (Протокол №2 от 28.10.2020г.) Были включены в исследование истории болезни с опиоидной зависимостью, а также зависимостью такими ПАВ как синтетические катиноны, синтетические каннабиноиды, каннабис, тропикамид. В исследование не вошли истории болезни, в которых не было описания электрокардиограммы (ЭКГ) или наличие ЭКГ, не подлежащих оценке. Была создана электронная база исследовательской карты, куда были включены следующие данные: возраст, пол, название наркотических веществ (первичное, вторичное), доза, стаж наркотизации, последнее употребление, факторы

риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) (индекс массы тела (ИМТ), артериальное давление (АД), тахикардия, курение), лабораторные данные, ЭКГ картина, наличие сопутствующих заболеваний (вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), гепатит С, анемии). Статистический анализ проводился в программе IBM SPSS Statistics 20. Разделение на группы производилось по следующему принципу: опиоидная монозависимость, полизаисимость от НПВ, каннабиса, тропикамида. Использовались описательные методы статистики, сравнительный анализ количественных переменных проводился с помощью t критерия Стьюдента, качественных – X² Пирсона. Дополнительно с целью описания меры эффекта для бинарных переменных использовался расчет превалентного отношения шансов (ОШ) с их 95% доверительными интервалами.

Результаты.

В исследовании участвовало 375 человек с опиоидной монозависимостью (69% мужчин, 31% женщин), 191 – полизаисимостью от НПВ, каннабиса, тропикамида (88% мужчин, 12% женщин). Средний возраст пациентов составил 32±7,3. Найдены значимые различия в группах по возрасту и полу (таблица 1).

Таблица 1.

Сравнительная характеристика пациентов с опиоидной и не опиоидной зависимостью.

(Table 1. Comparative characteristics of opioid and non-opioid users).

Признак	Пациенты с опиоидной зависимостью		Пациенты с не опиоидной зависимостью		p
	мужчины	женщины	мужчины	женщины	
Возраст, среднее*(SD)	35,6 (6,6)		27,3 (5,2)		<0,0001
Пол, n (%)	259 (69,1)	116 (30,9)	168 (88)	23 (12)	<0,0001
Стаж наркотизации, среднее* (SD)	14,6 (6,9)		4 (4,5)		<0,0001
Последнее употребление, медиана+** межквартильный размах	2+29		7+28		0,005
Положительный ВИЧ статус, n (%)	85 (22,7)		6 (3,1)		<0,0001
Гепатит С, n (%)	399 (87,7)		37 (16,6)		<0,0001
Гемоглобин, г/л	132,9 (18,1)		142 (14,5)		<0,0001
Гематокрит, %	39 (4,9)		41,6 (3,8)		<0,0001
АЛТ, ЕД/л	33,8+36,25		20,41+29,27		0,005
АСТ, ЕД/л	34,47+36,28		20,21+28,93		0,005
Нарушение процессов реполяризации желудочков на ЭКГ, n (%)	42 (11,2)		41 (21,5)		0,001
Гипертрофия левого желудочка на ЭКГ, n (%)	56 (14,9)		41 (21,5)		0,005

Примечание: * годы; ** дни

Индекс массы тела (ИМТ), как переменная, не различался в обеих группах. В группе с опиоидной зависимостью ИМТ составил 21,9±3,08, во второй группе - 22,2±3,69. Курение, как фактор риска ССЗ, присутствует у всех пациентов. По уровню систолического и диастолического АД значимых различий не было.

Стаж наркотизации различался в двух сравниваемых группах. В группе с опиоидной зависимостью средний стаж наркотизации был 14,6±6,9 лет, в группе с не опиоидной полизаисимостью – 4±4,5 года. По способу введения наркотических препаратов группы также различались, в группе «опиоидов» в 90,4% преобладал внутривенный путь введения, в группе полизаисимых пациентов преобладало введение ПАВ курением (82,2%) и интраназальным путем (11%). Кроме этого, оценивалась

переменная «последнее употребление», где также регистрировались статистически значимые различия между группами (таблица 1).

Пациенты имели следующие сопутствующие заболевания: вирус иммунодефицита (ВИЧ) был в 22,7% случаев у пациентов с опиоидной зависимостью и 3,1% - с полизаисимостью от прочих ПАВ. Анемия чаще регистрировалась у пациентов первой группы (8,3% приходилось на железодефицитную анемию (ЖДА), 12,8% другой этиологии), в группе сравнения эти показатели составили: 3,7% для ЖДА, 4,2% для анемии другой этиологии. Гепатит С в группе опиоидной зависимости встречается гораздо чаще (87,7%), чем у неопиоидных полизаисимых пациентов (16,6%) (таблица 1).

По лабораторным данным обнаружены статистически значимые различия в сравниваемых группах по показателям крови, таким как аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), гемоглобин и гематокрит (таблица 1), по другим показателям (мочевина, креатинин, глюкоза) различий не наблюдалось.

По заключению ЭКГ в 21,4% случаях наблюдались признаки нарушения процессов реполяризации желудочков в группе полизависимых пациентов в сравнении с теми, у кого регистрировалась исключительно зависимость от опиоидов (11,4%) (таблица 1). ОШ по данному показателю составило 2,17 (1,35; 3,47). Значительные различия были по признакам гипертрофии левого желудочка: 22,3% в группе с полизависимостью, 14,7% - в группе монозависимости от опиоидов. ОШ по данному показателю составило 2,08 (1,29; 3,33). Признаки гипертрофии правого желудочка встречались в 2% у пациентов с опиоидной зависимостью, 1,3% у пациентов с полизависимостью. Гипертрофия левого предсердия и смешанная гипертрофия левого предсердия и левого желудочка встречались в одном случае у полизависимых. Синусовая тахикардия наблюдалась в сравниваемых группах практически с одной частотой: 11,9% и 12,1% групп с опиоидной и не опиоидной полизависимостью, а синусовая брадикардия реже 6,4% и 2,7% соответственно, только в одном случае у лиц, злоупотребляющих несколькими ПАВ одновременно, встречалось нарушение ритма по типу желудочковой экстрасистолии. Нарушение проводимости по типу неполной блокады правой ножки пучка Гиса наблюдалось в небольшом проценте случаев: 3,7% у лиц с опиоидной зависимостью и 1,8% в сравниваемой группе, статистически значимых различий обнаружено не было. Признаки ишемии в виде инверсии зубца Т встречались у 1,9 % лиц с опиоидной интоксикацией, 0,5% - в сравниваемой группе. Патологический зубец Q чаще регистрировался у пациентов с зависимостью к опиоидам (1,1% против 0,5%), а плохой рост зубца R в грудных отведениях регистрировался чаще у пациентов с полизависимостью (2,6% против 1,6%).

Обсуждение результатов.

ПАВ (в том числе НПВ) являются непрямыми симпатомиметиками, различаются механизмами действия на симпатическую нервную систему за счет норадреналина и серотонина. При употреблении данных веществ происходит активация как α_1 -, так и β_1 -адренорецепторов. В результате повышается артериальное давление, учащается сердцебиение и пульс, ускоряются проводимость и возбудимость сердца, увеличивается потребность миокарда в кислороде и агрегационная способность тромбоцитов. Данные эффекты могут быть риском ССЗ [3,7,15,18]. Тропикамид (мидриацил) – глазные капли при местном использовании не вызывают изменения со стороны ССС. Но при внутривенном введении вызывает тахикардию [13]. Опиоды – вещества с многолетней историей существования, обладающие свойствами обезболивания, угнетения центральной нервной системы, вызывания чувства эйфории за счет действия на опиоидные рецепторы. Героин – один из самых

популярных среди наркопотребителей производное опиоида морфина. Оказывает опосредованное влияние на ССС в виде коронарного атеросклероза, фиброза, кардиомиопатии в следствие перенесенного токсического миокардита. При внутривенном употреблении героина высока вероятность развития инфекционного эндокардита с преимущественным поражением трехстворчатого клапана [10,13]. Неоднозначное влияние каннабиса на развитие ССЗ может быть объяснено различными механизмами воздействия на рецепторы СВ 1 и СВ 2 [21]. Рецепторы СВ 1 способствуют синтезу липопротеида низкой плотности и усилению воспалительного ответа. А СВ 2 препятствует прогрессированию атеросклероза и провоспалительных реакций [21]. Кардиотоксичность с последующим нарушением ритма и проводимости при употреблении каннабиса объясняется блокированием натриевых каналов и подавлением обмена ионов натрия и кальция в кардиомиоцитах за счет прямого агонизма коннабиноидных рецепторов [19].

Проведя данное исследование и получив результаты, мы определили некоторые особенности характеристик пациентов, злоупотребляющих несколькими ПАВ в сравнении с теми, кто страдает исключительно опиоидной зависимостью. В двух сравниваемых группах преобладали мужчины, у пациентов с полизависимостью возраст в сравнении с опиоидной группой был младше, что соответствует литературным данным [7]. Прослеживается более короткий стаж комбинированного употребления ПАВ, тропикамида в сравнении с опиоидной группой, но, несмотря на это, уже отмечаются признаки ремоделирования сердечной структуры в виде гипертрофии левого желудочка.

Согласно данным *Segawa T. и других авторов* на фоне приема ПАВ (на примере метамфетамина) у пациентов развивается стойкая гипертония, тахикардия. На фоне длительного приема данных веществ из-за продолжительной активации адренергической системы развивается гипертрофия левого желудочка. Токсическое влияние ПАВ может привести к нарушению ритма, вазоконстрикции, атеросклеротическому поражению сосудов, ишемической болезни сердца, расслоению аорты, кардиомиопатии. Кардиомиопатии могут быть представлены тремя видами: дилатационной, гипертрофической, стрессовой. Дилатационная кардиомиопатия, наиболее распространенная среди потребителей ПАВ, является результатом прямого токсического влияния данных веществ. Гипертрофическая кардиомиопатия развивается за счет стойкого повышения артериального давления. Стресс индуцированная кардиомиопатия обусловлена влиянием медиаторов симпатической нервной системы на альфа и бета адренорецепторы сердца. [19]

В нашем исследовании частота встречаемости симпатомиметического эффекта ПАВ в виде тахикардии, гипертонии низкая. Это объясняется анамнестическими данными пациентов из истории болезни о последнем употреблении ПАВ. В группе с монозависимостью опиоидами, в среднем, время от последнего употребления до момента госпитализации – более 48 дней, а в группе полизависимых пациентов –

27 дней. А как известно, симпатомиметическое действие ПАВ продолжается не более 14 часов [15].

Факт непродолжительного срока наркотизации разнообразными ПАВ невольно наводит на мысль о высокой толерантности к данным химическим веществам, множества побочных токсических явлений, что служит основанием для незамедлительной госпитализации пациентов. К таким побочным эффектам при злоупотреблении НПВ, тропикамидом могут относиться изменения со стороны ССС в виде учащения числа сердечных сокращений, повышения уровня АД, результатами которых будет гипертрофия левого желудочка, ишемия миокарда в следствие несоответствия между повышенной потребностью в кислороде и доставкой, в результате вазоспазма, а в последующем это приведет к явлениям сердечной недостаточности. Это объясняется тем, что, кратковременное или длительное употребление ПАВ, обладающие амфетамин-, кокаиноподобными действиями, приводит к тому, что в организме пациентов повышается уровень нейротрансмиттеров: норадреналин, серотонин, дофамин, адреналин, гистамин и другие [4,7,8,15].

Риск ССЗ увеличивается при наличии такого фактора риска, как курение. Табак в сочетании с ПАВ ускоряет атерогенез, тромбообразование за счет эндотелиальной дисфункции и сопряжен с неблагоприятными последствиями такими, как инфаркт миокарда и ишемический инсульт у молодых людей [4,6]. Согласно данным *Masoomi M. и других авторов* у не курящих пациентов опиоидная зависимость была обозначена, как независимый фактор риска ишемической болезни сердца, а у курящих – нет [10]. Активное и пассивное курение наносит вред со стороны ССС. Никотин, являясь агонистом никотиновых рецепторов ацетилхолина, опосредованно способствует высвобождению катехоламинов из мозгового вещества надпочечников и стимуляции симпатической нервной системы. Этим и объясняется симпатикотонический эффект. У курящих людей имеется риск развития аритмий (экстрасистолии, фибрилляция предсердий), а также повышения агрегации тромбоцитов, активации лейкоцитов с последующим воспалением. Данные эффекты зависят от количества выкуриваемых сигарет. Показатели свертывания крови у курящих гораздо выше, чем у некурящих. В нашем исследовании все пациенты употребляли табак, что создает дополнительный риск развития ССЗ в группе ПАВ.

У лиц, злоупотребляющих опиоидами, повышается заболеваемость ВИЧ инфекцией, гепатитов В и С, инфекционного эндокардита в связи с основным внутривенным путем введения наркотического средства [1,9,11]. В нашем исследовании в группе опиоидов преобладал внутривенный путь введения наркотика, с чем и объясняется высокий показатель ВИЧ инфицирования в сравнении с группой не опиоидной, где основной способ введения – курение и интраназальный путь. Отмечены статистические различия в группах по печеночным показателям АЛТ и АСТ, повышенные цифры которых были в группе опиоидов, что, скорее всего связано с наличием гепатита С в данной выборке в 87,7% случаев.

Согласно данным *Roayaei P. и других авторов* у пациентов с опиоидной зависимостью отмечается снижение половых гормонов. В связи с этим прослеживается активация плазменных факторов свертывания и инсулинорезистентность. Еще одно интересное сообщение приводят вышеупомянутые исследователи: опиоидные наркопотребители имеют толерантность к ацетилсалициловой кислоте и ингибиторам P2Y₁₂. Злоупотребление опиум подавляет действие антиагрегантов (тикагрелора, прасугрела, клопидогреля) [15]. Симпатомиметический эффект ПАВ оказывает влияние на повышение свертывания крови [3,4,15]. В нашем исследовании мы не обнаружили высокие показатели свертывания, возможно, связано это также с тем, что с момента последнего употребления наркотика прошло более 3-х недель, но мы заметили тенденцию роста показателей гемоглобина и гематокрита в не опиоидной группе в сравнении с опиоидами.

В нашем исследовании есть положительные моменты и некоторые ограничения. Во-первых, в группу полизависимостей ПАВ вошло несколько химических соединений, что затрудняет ответ исследователей на вопрос какое вещество или комбинация веществ приводит к изменениям со стороны ССС. Во-вторых, исследование показало, что существующие в настоящее время химические полизависимости в сравнении с опиоидной монозависимостью приводят к структурным изменениям сердца путем ремоделирования, преимущественно, левого желудочка по данным ЭКГ. Но эти ретроспективные данные не были подтверждены результатами эхокардиографии, в виду отсутствия данного метода обследования в историях болезни. В-третьих, не все химические вещества были подтверждены тестами, в связи с тем, что прошло много времени от момента последнего употребления и срока госпитализации. В группе монозависимостей опиоидами около 48 дней, а в группе полизависимых пациентов – 27 дней. Данные были собраны анамнестически.

Выводы. У пациентов с неопиоидной полизависимостью в сравнении с опиоидной монозависимостью показатели гемоглобина и гематокрита не выходили за границы референсных значений, однако были статистически значимо выше. Больше количество патологических сдвигов было обнаружено в характеристиках ЭКГ при полизависимостях от каннабиноидов, НПВ и тропикамида, даже несмотря на значимо более короткий стаж наркотизации и экспозиции к токсичным агентам (ПАВ) в этой группе: шанс нарушений процессов реполяризации при полизависимости был выше в 2,17 раз (1,35; 3,47), а гипертрофии левого желудочка – в 2,08 раз (1,29; 3,33). Эти находки в рутинных обследованиях свидетельствуют о повышенных рисках сердечно-сосудистых нарушений при современных типах зависимостей (полизависимости от каннабиноидов, НПВ, тропикамида) и требуют дальнейшего углубленного изучения патогенетических механизмов в том числе с применением эхокардиографического метода и описания расширенного спектра лабораторных

показателей свертывания крови, недоступного в рутинном использовании в практической наркологии.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов: Шукимбаева А.М. и Прилуцкая М.В. подготовка и написание статьи. Мансурова Д.А. концепция статьи. Айрханов Е.К. и Кененбаева Б.Е. корректура и утверждение.

Финансирование: Сторонними организациями финансирования не осуществлялось.

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

Литература:

1. Имангазинов С.Б., Абилямжинова Г.Д., Шукимбаева А.М. Сердечно-сосудистые заболевания у ВИЧ инфицированных // Наука и здравоохранение. 2013. №2, С. 63-65.

2. Ларченко А.В., Суворов М.А., Андрияхин В.И., Кауров Я.В., Суворов А.В. Synthetic cathinones and cannabinoids are new psychoactive substances (Review) // Современные технологии в медицине. 2017. 9(1):185–96.

3. Прилуцкая М.В., Молчанов С.Н. Acute effects of novel psychoactive substances in clinical practice: a literature review // Наука и здравоохранение. 2018. №1, С.131–52.

4. Bădilă E, Hostiuc M, Weiss E, Bartoș D. Illicit Drugs and their Impact on Cardiovascular Pathology // Romanian journal of internal medicine. 2015. Vol. 53, p. 218–25. [cited 2021 Apr 1].

5. Bersani F.S., Imperatori C., Prilutskaya M., Kuliev, R., Corazza O. Injecting eye-drops: A mini-review on the non-clinical use of tropicamide. In Human Psychopharmacology. 2015. (Vol. 30), Issue 4, pp. 262–264. <https://doi.org/10.1002/hup.2481>

6. Castellanos D. Synthetic cannabinoids 2015: An update for pediatricians in clinical practice // World Journal of Clinical Pediatrics. 2016;5(1):16.

7. Darke S., Duffou J., Peacock A., Farrell M., Lappin J. Characteristics and circumstances of death related to new psychoactive stimulants and hallucinogens in Australia. Drug and Alcohol Dependence. 2019;204(May):107556.

8. Duffou J. Psychostimulant use disorder and the heart. Addiction. 2020;115(1):175–83.

9. Ebdali R.T., Tabaei S.S., Tabaei S. Cardiovascular complications and related risk factors underlying opium consumption // Journal of Cellular Physiology. 2019; 234(6):8487–95.

10. Ghosh M., Naderi S. Cannabis and Cardiovascular Disease // Current Atherosclerosis Reports. 2019. 21(6):1–6.

11. Holyshko V.S., Snezhitskiy V.A., Matievskaya N.V., Savickiy S.E. Cardiovascular Pathology of Patients With Newly Diagnosed Hiv-Infection (Clinical Cases) // Journal of the Grodno State Medical University. 2017. 15(4):458–62.

12. Marmor M., Penn A., Widmer K., Levin R.I., Maslansky R. Coronary artery disease and opioid use // Am J Cardiol. 2004. 93: 1295–1297.

13. Masoomi M., Ramezani M.A., Karimzadeh H. The relationship of opium addiction with coronary artery disease // International journal of preventive medicine. 1(3):182–6. 2010 [cited 2021 Apr 10];

14. Mladěnka Mladěnka P., Applová L. et al. Comprehensive review of cardiovascular toxicity of drugs and related agents TOX-OER and CARDIOTOX Hradec Králové Researchers and Collaborators. <https://doi.org/10.1002/med.21476>

15. Roayaei P., Aminorroaya A. et al. Opium and cardiovascular health: A devil or an angel? // In Indian Heart Journal 2020. Vol. 72, Issue 6, pp. 482–490. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2020.10.003>

16. Sadeghian S., Darvish S., Davoodi G., et al. The association of opium with coronary artery disease // Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2007. 14: 715–717.

17. Sadeghian S., Graila P., Salarifar M., Karimi A.A., Darvish S., Abbasi S.H. Opium consumption in men and diabetes mellitus in women are the most important risk factors of premature coronary artery disease in Iran // Int J Cardiol. 2010. 141: 116–118.

18. Schwartz B.G., Rezkalla S., Kloner R.A. Cardiovascular effects of cocaine // Circulation. 2010 Vol. 122, p. 2558–69. [cited 2021 Apr 10].

19. Segawa T., Arita Y., Ogasawara N., Hasegawa S. Hypertensive heart disease associated with methamphetamine abuse // Journal of Cardiology Cases, 2019. 19(2), 47. <https://doi.org/10.1016/J.JCCASE.2018.10.001>

20. United Nations Office on Drugs and Crime. World Drug Report 2020. Cross-cutting issues: evolving trends and new challenges [Internet]. Vienna; 2020. Available: https://wdr.unodc.org/wdr2020/field/WDR20_BOOKLET_4.pdf

21. Zhao J., Chen H., Zhuo C., Xia S. Cannabis Use and the Risk of Cardiovascular Diseases: A Mendelian Randomization Study // Frontiers in Cardiovascular Medicine, 2021.8. <https://doi.org/10.3389/FCVM.2021.676850>

References:

1. Имангазинов С.Б., Абилямжинова Г.Д., Шукимбаева А.М. Сердечно-сосудистые заболевания у ВИЧ инфицированных [Cardiovascular diseases in HIV-infected people]. *Nauka i zdravoookhranenie* [Science & Healthcare]. 2013. №2, pp. 63-65. [in Russian]

2. Larchenko A.V., Suворov M.A., Andriyuhin V.I., Kaurov Ja.V., Suворov A.V. Synthetic cathinones and cannabinoids are new psychoactive substances (Review). *Sovremennye tehnologii v medicine* [Modern technologies in medicine]. 2017. 9(1):185–96. [In English]

3. Priluckaja M.V., Molchanov S.N. Acute effects of novel psychoactive substances in clinical practice: a literature review. *Nauka i zdravoookhranenie* [Science & Healthcare]. 2018. №1, pp. 131–52. [In English]

Контактная информация:

Шукимбаева Айнур Маратовна – PhD, Павлодарский филиал НАО «Медицинский университет Семей», Филиал РГП на ПХВ «Республиканский научно-практический центр психического здоровья» Министерства здравоохранения Республики Казахстан, г. Павлодар, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, г.Павлодар, ул. Торайгырова 72/1.

E-mail: Shukimbaeva_Aika@mail.ru

Телефон: +7 701 937 60 85

Получена: 22 июня 2022 / Принята: 17 августа 2022 / Опубликовано online: 30 августа 2022

DOI 10.34689/SH.2022.24.4.015

ЭОЖ 616.1 : 616-053.7-08

ЖҮРЕК-ҚАНТАМЫРЛАР АУРУЛАРЫ БАР ЖАСТАРДЫҢ ЕМГЕ ТҰРАҚТЫЛЫҚ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ

Гүлбаршын Д. Мукашева¹, <https://orcid.org/0000-0003-3490-5628>

Толқын А. Булегенов¹, <https://orcid.org/0000-0001-6145-9649>

Назарбек Б. Омаров¹, <https://orcid.org/0000-0003-3262-1410>

Сабит М. Жусупов², <https://orcid.org/0000-0002-0551-126X>

Ольга Т. Ван¹

¹ «Семей медицина университеті» КЕАҚ, Семей қаласы, Қазақстан Республикасы;

² Павлодар филиалы КЕАҚ «Семей медицина университеті», Павлодар қ., Республика Казахстан.

Түйіндеме

Кіріспе: Жүрек-қан тамырлары аурулары маңызды медициналық-әлеуметтік мәселе болып табылады және қоғам денсаулығына үлкен үлес қосады. Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының мәліметтері бойынша жыл сайын 17,1 миллион адам инфаркт пен инсульт салдарынан қайтыс болады, және де бұл соңғы жылдары жастарда жиі кездеседі.

Мақсаты: Жүрек-қан тамырлары аурулары бар жастардың емге тұрақтылық ерекшеліктерін зерттеу.

Материалдары мен әдістері: Зерттеуге кездейсоқ әдіспен Семей қаласының емдеу мекемелерінде есепте тұрған 25-44 жас аралығындағы жүрек-қан тамырлары ауруларымен ауыратын пациенттер қатысты. Зерттеу дизайны – көлденең зерттеу. Зерттеу әдістері: әлеуметтік, статистикалық. Статистикалық критерийлерді таңдау талданатын айнымалылардың типіне байланысты болады. Студенттің t-критерийі мен бір факторлы дисперсия талдауы қолданылды. 0,05-тен аз р мәні маңызды болып саналды. Барлық талдаулар IBM SPSS Statistics 25 бағдарламасын қолдану арқылы жасалды.

Зерттеу нәтижесі: Сауалнамаға 25 пен 44 жас аралығындағы ЖҚА бар 294 пациент қатысты, олардың орташа жас мөлшері 38,4 жасты қамтыды. 105 (35,7%) ер адам, 189 (64,3%) әйел адам қатысты. Ұлты бойынша 219 (74,5%) қазақтар, 62 (21,1%) орыстар және 13(4,4%) басқа ұлттағы пациенттер қатысты. Біздің зерттеу мәліметтері бойынша, 3 (1%) пациентте емге тұрақтылықтың төменгі деңгейі болды, 154 (52,4%) пациентте орташа деңгей болды, ал емге тұрақтылықтың жоғарғы деңгейін 137 (46,6%) пациент көрсетті. Емге тұрақтылықтың түрлері бойынша да орташа деңгейдегі пациенттер көп болды.

Қорытынды: Сонымен, жүрек-қан тамырлары аурулары бар жастардың емге тұрақтылық ерекшеліктері анықталды. Жас топтары бойынша, жалпы емге тұрақтылық, эмоционалдық емге тұрақтылық және мінез-құлықтық емге тұрақтылық бойынша 25-40 жастағы ЖҚА пациенттерінің емге тұрақтылығы 30-44 жастағыларға қарағанда төмендеу екен. Жас пациенттердің статусы бойынша, жұмысшылар мен кәсіпкерлерде басқаларынан қарағанда емге тұрақтылықтың деңгейі төмен болды. Барлық емге тұрақтылық түрлері бойынша үнемі медициналық тексеруден өтетін пациенттердің емге тұрақтылығы үнемі медициналық тексеруден өтпейтін пайиенттерге қарағанда жоғары болды.

Түйінді сөздер: Жүрек-қан тамыр аурулары, жастардағы ЖҚА, емге тұрақтылық.

Abstract

FEATURES OF ADHERENCE TO TREATMENT OF YOUNG PERSONS WITH CARDIOVASCULAR DISEASES

Gulbarshyn D. Mukasheva¹, <https://orcid.org/0000-0003-3490-5628>

Tolkyn A. Bulegenov¹, <https://orcid.org/0000-0001-6145-9649>

Nazarbek B. Omarov¹, <https://orcid.org/0000-0003-3262-1410>

Sabit M. Zhussupov², <https://orcid.org/0000-0002-0551-126X>

Olga T. Van¹

¹ NJSC “Semey Medical University”, Semey, Republic of Kazakhstan;

² Pavlodar branch of NCJSC «Semey Medical University», Pavlodar city, Republic of Kazakhstan.

Introduction: Cardiovascular diseases are an important medico-social problem and contribute greatly to public health. According to the World Health Organization, 17.1 million people die every year due to heart attack and stroke, and in recent years, it is more common in young people.

Aim: to study the features of adherence to treatment of young people with cardiovascular diseases.

Materials and methods: The study was randomly attended by patients with cardiovascular diseases aged 25-44 who were registered in medical institutions of Semey city. The research design is a cross-sectional study. Research methods: social, statistical. The choice of statistical criteria depends on the type of analyzed variables. Student's t-test and one-way ANOVA were used. A p value of less than 0.05 was considered significant. All analyzes were performed using IBM SPSS Statistics 25.

Research result: 294 patients with CVD between 25 and 44 years of age took part in the survey, their average age was 38.4 years. 105 (35.7%) men and 189 (64.3%) women participated. By nationality, 219 (74.5%) Kazakhs, 62 (21.1%) Russians and 13(4.4%) patients of other nationalities. According to the data of our study, 3 (1%) patients had a low level of adherence to treatment, 154 (52.4%) patients had an average level, and 137 (46.6%) patients showed a high level of adherence to treatment. Also, according to the types of adherence to treatment, many patients had an average degree.

Conclusion: Thus, features of adherence to treatment of young people with cardiovascular diseases were determined. According to age groups, in terms of overall adherence to treatment, emotional adherence to treatment and behavioral adherence to treatment in patients aged 25-40 years is lower than in patients aged 30-44 years. According to the status of young patients, workers and entrepreneurs had a lower level of adherence to treatment than others. In all types of adherence to treatment, patients who undergo regular medical check-up have higher adherence to treatment than patients who do not undergo regular medical check-up.

Keywords: Cardiovascular diseases, CVD in young people, adherence to treatment.

Резюме

ОСОБЕННОСТИ ПРИВЕРЖЕННОСТИ К ЛЕЧЕНИЮ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Гульбаршын Д. Мукашева¹, <https://orcid.org/0000-0003-3490-5628>

Толкын А. Булегенов¹, <https://orcid.org/0000-0001-6145-9649>

Назарбек Б. Омаров¹, <https://orcid.org/0000-0003-3262-1410>

Сабит М. Жусупов², <https://orcid.org/0000-0002-0551-126X>

Ольга Т. Ван¹

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

² Павлодарский филиал НАО «Медицинский университет Семей», г. Павлодар, Республика Казахстан.

Введение: Сердечно-сосудистые заболевания являются важной медико-социальной проблемой и вносят большой вклад в общественное здравоохранение. По данным Всемирной организации здравоохранения ежегодно от инфаркта и инсульта умирает 17,1 млн человек, причем в последние годы это чаще встречается у молодых людей.

Цель работы: изучить особенности приверженности к лечению у лиц молодого возраста с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Материалы и методы: В исследовании случайным образом приняли участие пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями в возрасте от 25 до 44 лет, состоящие на диспансерном учете в медицинских учреждениях г. Семей. Дизайн исследования - поперечное исследование. Методы исследования: социальные, статистические. Выбор статистических критериев зависит от типа анализируемых переменных. Использовали t-критерий Стьюдента и однофакторный дисперсионный анализ. Статистически значимым считалось значение p менее 0,05. Все анализы выполнялись с использованием IBM SPSS Statistics 25.

Результат исследования: В анкетировании приняли участие 294 пациента с ССЗ в возрасте от 25 до 44 лет, их средний возраст составил 38,4 года. Участвовали 105 (35,7%) мужчин и 189 (64,3%) женщин. По национальности 219 (74,5%) казахов, 62 (21,1%) русских и 13 (4,4%) пациентов других национальностей. По данным нашего исследования, низкий уровень приверженности к лечению был у 3 (1 %) больных, средний - у 154 (52,4 %), высокий — у 137 (46,6 %) больных. Также по видам приверженности к лечению было у многих пациентов средней степень.

Заключение. Таким образом, определены особенности приверженности к лечению молодых людей с сердечно-сосудистыми заболеваниями. По возрастным группам, по показателям общей приверженности к лечению, эмоциональной приверженности к лечению и поведенческой приверженности к лечению у пациентов 25-40 лет ниже, чем у пациентов 30-44 лет. По статусу молодых пациентов рабочие и предприниматели имели более низкий уровень приверженности лечению, чем остальные. По всем видам приверженности к лечению пациенты, постоянно проходящие медицинский осмотр, имеют более высокую приверженность лечению, чем пациенты, постоянно не проходящие медицинский осмотр.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, ССЗ у лиц молодого возраста, приверженность к лечению.

Библиографиялық сілтеме:

Мукашева Г.Д., Булегенов Т.А., Омаров Н.Б., Жусупов С.М., Ван О.Т. Жүрек-қан тамырлар аурулары бар жастардың емге тұрақтылық ерекшеліктері // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2022. 4 (Т.24). Б. 115-124. doi 10.34689/SH.2022.24.4.015

Mukasheva G.D., Bulegenov T.A., Omarov N.B., Zhussupov S.M., Van O.T. Features of adherence to treatment of young persons with cardiovascular diseases // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2022, (Vol.24) 4, pp. 115-124. doi 10.34689/SH.2022.24.4.015

Мукашева Г.Д., Булегенов Т.А., Омаров Н.Б., Жусупов С.М., Ван О.Т. Особенности приверженности к лечению у лиц молодого возраста с сердечно-сосудистыми заболеваниями // Наука и Здравоохранение. 2022. 4(Т.24). С. 115-124. doi 10.34689/SH.2022.24.4.015

Кіріспе.

Жүрек-қан тамырлары аурулары қазіргі әлемдегі үлкен әлеуметтік-экономикалық мәселе болып табылады, нәтижесінде олар экономикалық дамыған елдерде, сондай-ақ дамушы елдерде өлім мен мүгедектік құрылымында жетекші орын алады[5].

ДДСҰ мәліметтері бойынша 2016 жылы жүрек-қан тамырлары ауруларынан 17,9 миллион адам қайтыс болды, бұл әлемдегі барлық өлімнің 31% [3], оның 8 миллионнан астамы жүректің ишемиялық ауруынан қайтыс болды. Жүрек-қан тамырлары ауруынан болатын өлім-жітімнің 80%-дан астамы табысы орташа және төмен елдерде орын алады [2]. 2030 жылға қарай ЖҚА-дан 23,3 миллион адам қайтыс болады деп болжануда [8,11].

Бүгінде ЖҚА-дан халықтың жас бөлігі еңбекке деген қабілеттілігін жоғалтып жатыр, сонымен қатар ЖҚА өмір сүру ұзақтығының төмен деңгейіне және еңбекке қабілетті жастағы адамдардың өліміне әкеліп соғады. Мысалы, 25-63 жас аралығындағы еркектер арасында ЖҚА 36%, әйелдер арасында - 41%, яғни ЖҚА - жалпы өлім көрсеткішінің үштен бір бөлігін алады [2,9].

ЖҚА-мен ауыратын пациенттерге ем жүргізу нәтижелері нашар болуының маңызды себептерінің бірі – *емге тұрақтылықтың* төмен болуы мәселесі болып табылады. ДДСҰ анықтамасы бойынша *емге тұрақтылық* – бұл адамның мінез-құлқының дәрігердің немесе медицина қызметкерінің ұсынымдарына (дәрілік заттарды қабылдауға, диетаны сақтауға және/немесе өмір салтының басқа да өзгерістеріне қатысты) сәйкестік дәрежесі [29].

Қазіргі уақытта ЖҚА емдеудің тиімділігі дұрыс және уақтылы диагноз қоюға және емдеудің оңтайлы стратегиясы мен тактикасын таңдауға ғана емес, пациенттің белгіленген емдеу режимін сақтауына да байланысты. Сондықтан бұл құбылысты мүмкіндігінше дәл сипаттауға көптеген әрекеттер жасалады. Атап айтқанда, оны белгілеу үшін әртүрлі терминдер ұсынылады, мысалы, «комплаенттілік» (compliance) - пациенттің терапияға келісімі. Кейде комплаенттілік дәрі-дәрмектің нақты мөлшеріне сәйкестікті білдіреді [17].

Бірақ көбінесе ұсынымдарды сақтау «емдеуге тұрақтылық» (adherence) деп аталады. Бұл терминге әртүрлі анықтамалар беріледі. Сонымен, емге тұрақтылық деп пациенттің мінез-құлқының

дәрігерден алынған ұсынымдарға, препараттарды қабылдауға, диетаны сақтауға және өмір салтын өзгертудің басқа да шараларын сақтауға, сондай-ақ дәрігерге бару кестесін сақтауға қатысты сәйкес келу дәрежесін айтады[16].

Сондай-ақ, пациенттердің ауруды емдеу бойынша ұсыныстарға сәйкес келмейтін жағдайларды көрсету үшін арнайы терминдер ұсынылады. Яғни, «жаман» емге тұрақтылық туралы айтады. Ол терапиядан бас тартуға, терапиядағы үзілістерге, дозаны қасақана өзгертумен сипатталады [6]. Көптеген басылымдарда «терапияны ұстанбау» (nonadherence, или non-adherence) термині қолданылады. Пациенттің емделуден бас тартуымен немесе оның мерзімінен бұрын тоқтатылуымен, «дәріден демалуымен», дәріні дұрыс емес дозада қолданумен (соның ішінде өткізіп жіберілген дозаны өтеу үшін дозалық манипуляциялармен) жүретін пациенттің әр түрлі мінез-құлқы түсініледі; дәрі қабылдау уақыты немесе жиілігі бұзылған, т.б. [20,33]. Терапияға қасақана және байқаусызда тұрақсыздықты ажыратады [21]. Бірінші жағдайда, пациент, мысалы, препараттың тиімділігіне, оның қымбаттығына немесе жанама әсерлерден қорқатынына байланысты белгіленген емдеу режимінен ауытқуды өзі шешеді. Екінші жағдайда, төмен емге тұрақтылық себебі пациенттің ұмытшақтығы мен немқұрайлылығы болып табылады.

Емге тұрақтылық – бұл әлдеқайда кең ұғым, оның ішінде ЖҚА-ын екіншілік алдын алудың ажырамас бөлігі болып табылатын өмір салты мен дәрілік емес емдеуге қатысты дәрігердің ұсыныстарын ұстану. Емдеуге тұрақтылықты қандай факторлар анықтайды? Тек пациенттерді емге жеткілікті түрде тұрақты болмағанына кінәлау әділетсіздік болар еді. Емдеуге тұрақтылық – бұл емдеудің екі қатысушысының да, пациенттің де, дәрігердің де қарым-қатынасы, сондай-ақ олардың өзара әрекеттесуінің тиімділігі ықпал ететін көп факторлы мәселе. Статиндерді қабылдау міндеттілігі көбінесе дәрігер мен пациент арасындағы сәтті қарым-қатынасқа байланысты болды: пациенттің дәрігерге деген сенімі, оның кәсіпқойлығына деген сенім және дәрігер емнің сәтті өтуіне мүдделі. Осы зерттеуде дәрігер-пациенттің сәтті қарым-қатынасын қалыптастыруға – дәрігерге қайта-қайта бару және емделудің қажеттілігі туралы түсінікті түсіндірулер ықпал етті [23].

Зерттеу материалдары мен әдістері

Зерттеу дизайны - көлденең зерттеу. Зерттеу әдісі: әлеуметтік, статистикалық. Зерттеуге кездейсоқ әдіспен Семей қаласының емдеу мекемелерінде есепте тұрған 25-44 жас аралығындағы жүрек-қан тамырлары ауруларымен ауыратын пациенттер қатысты.

Зерттеу барысында жүректің ишемиялық ауруы, жедел жүрек жеткіліксіздігі, созылмалы жүрек жеткіліксіздігі, артериялық гипертензия немесе жоғарыда аталған патологиялардың бірнеше жиынтығымен ауыратын пациенттер сұралды.

Пациенттерді зерттеуге қосу критерийлері: (I) 25-44 жас аралығындағы ЖҚА бар пациенттер; (II) зерттеуге қатысуға ақпараттық келісін беруі.

Пациенттерді зерттеуге қоспау критерийлері: (I) психикалық немесе когнитивтік бұзылыстары бар пациенттер; (II) зерттеуге қатысудан бас тартқандар.

Деректерді жинау және талдау 1 жыл ішінде (2020 жылдың желтоқсанынан 2021 жылдың желтоқсанына дейін) жүргізілді. Таңдауды қалыптастыру үшін рандомизация әдісі (кездейсоқ сандар кестесі) қолданылды. Осылайша, үлгі 294 науқасты құрады. Таңдаудың жалпы көлемін есептеу Sample XS (<http://www.brixtonhealth.com/samplexs.html>) бағдарламасында жасалды. Бағдарлама көлденең зерттеулерге арналған іріктеу көлемінің калькуляторы болып табылады.

Статистикалық талдау.

Статистикалық критерийлерді таңдау талданатын айнымалылардың типіне байланысты болады. Стьюденттің t-критерийі мен бір факторлы дисперсия талдауы қолданылды.

Жиналған деректер Microsoft Excel бағдарламасына енгізіліп, талдау үшін SPSS бағдарламасына жүктелді. Барлық есептеулер Windows жүйесіне арналған 25 нұсқасы SPSS (Әлеуметтік ғылымдарға арналған статистикалық пакет) бағдарламалық жасақтамасымен жасалды. Статистикалық маңыздылық деңгейі $p < 0,05$ мәнінде белгіленді.

Этикалық мәселелер.

Ғылыми зерттеу жұмысын жүргізу үшін этикалық рұқсатнама Семей медицина университеті КеАҚ Жергілікті этика комиссиясының қорытындысы алынды. Жергілікті этика комиссиясынан рұқсат алғаннан кейін ғана зерттеу басталды. Семей медициналық университетінің этикалық комитеті біздің зерттеуіміз басталмай тұрып мақұлданды (2019 жылғы 18 қазандағы №2 хаттама). Зерттеу барысында ақпараттық келісім ұсынылып, респонденттердің келісімімен ғана зерттеу жүзеге асырылды.

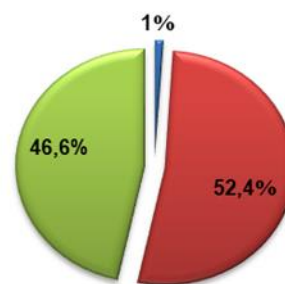
Пациенттер сипаттамасы

Біздің зерттеуімізге 25 пен 44 жас аралығындағы ЖҚА бар 294 пациент қатысты, кейбір пациенттер сауалнамадан түрлі себептермен бас тартты. Пациенттердің орташа жас мөлшері 38,4 жасты қамтыды. 105 (35,7%) ер адам, 189 (64,3%) әйел адам қатысты. Ұлты бойынша 219 (74,5%) қазақтар, 62

(21,1%) орыстар және 13(4,4%) басқа ұлттағы пациенттер кездесті. Отбасылық жағдайы бойынша пациенттер - 207(70,4%) тұрмыста/ үйленген, 37 (12,6%) бойдақ, 29(9,9%) ажырасқан, 21 (7,1%) азаматтық некеде болды. Ал білімі бойынша пациенттер келесіге бөлінді: 5(1,7%) - толық емес орта білімді, 46 (15,6%) - орта білімді, 93 (31,6%) - орта кәсіптік, 11 (3,7%) - аяқталмаған жоғары білімді, 139 (47,3%) - жоғары білімді. 69 (23,5%) пациентте медициналық білімі бар, 225 (76,5%) пациентте медициналық білімі жоқ. Статусы бойынша пациенттер келесідей болды: 123 (41,8%) - жұмысшы, 70 (23,8%) - қызмет етуші, 22(7,5%) - кәсіпкер, 1 (0,3%) - білім алушы, 24 (8,2%) - зейнеткер, 54 (18,4%) – жұмыссыз.

Зерттеу нәтижесі:

1-сұртетте пациенттердің жауабы бойынша жалпы емге тұрақтылық деңгейлері көрсетілген. 3 (1%) пациентте емге тұрақтылықтың төменгі деңгейі болды, 154 (52,4%) пациентте орташа деңгей болды, ал емге тұрақтылықтың жоғарғы деңгейін 137(46,6%) пациент көрсетті.



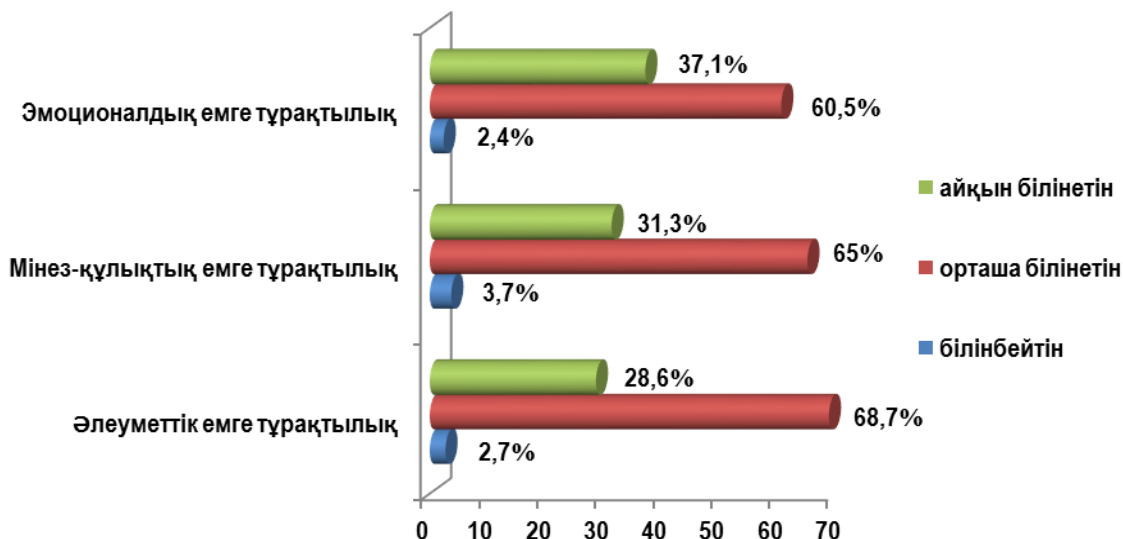
■ төмен деңгей ■ орташа деңгей ■ жоғары деңгей

Сурет 1. Пациенттердің жалпы емге тұрақтылық деңгейі бойынша бөлінуі.

(Figure 1. Distribution of patients according to the level of general adherence to treatment).

Келесі диаграммада (Сурет 2) емге тұрақтылықтың жіктелуі бойынша пациенттер жауабы берілген.

Эмоционалдық емге тұрақтылық бойынша 7 (2,4%) пациентте емге тұрақтылық мінез-құлқының білінбейтін көрсеткіші болды, 178 (60,5%) пациентте емге тұрақтылық мінез-құлқының орташа білінетін көрсеткіші, ал 109 (37,1%) пациентте емге тұрақтылық мінез-құлқының айқын білінетін көрсеткіші болды. Мінез-құлқының емге тұрақтылық бойынша 11(3,7%) пациентте емге тұрақтылық мінез-құлқының білінбейтін көрсеткіші болды, 191 (65%) пациентте емге тұрақтылық мінез-құлқының орташа білінетін көрсеткіші, ал 92 (31,3%) пациентте емге тұрақтылық мінез-құлқының айқын білінетін көрсеткіші болды. Әлеуметтік емге тұрақтылық бойынша 8 (2,7%) пациентте емге тұрақтылық мінез-құлқының білінбейтін көрсеткіші болды, 202 (68,7%) пациентте емге тұрақтылық мінез-құлқының орташа білінетін көрсеткіші, ал 84 (28,6%) пациентте емге тұрақтылық мінез-құлқының айқын білінетін көрсеткіші болды.



Сурет 2. Пациенттердің әлеуметтік емге тұрақтылық, эмоционалдық емге тұрақтылық, мінез-құлықтық емге тұрақтылық деңгейі бойынша бөлінуі.

(Figure 2. Distribution of patients by the level of social adherence to treatment, emotional adherence to treatment, behavioral adherence to treatment).

1- кестеде зерттеуге қатысқан пациенттердің емге тұрақтылығы жас топтары бойынша салыстырылған. Бұл салыстырмалы талдауда бір факторлы дисперсиялық талдау қолданылды. Статистикалық талдау нәтижесінде барлық дерлік емге тұрақтылық бойынша статистикалық мәнді айырмашылық болды,

тек әлеуметтік емге тұрақтылық бойынша ғана $p > 0,05$ болды. Сонымен жалпы емге тұрақтылық, эмоционалдық емге тұрақтылық және мінез-құлықтық емге тұрақтылық бойынша 25-30 және 35-40 жастағы ЖҚА пациенттерінің емге тұрақтылығы 30-35 және 40-44 жастағыларға қарағанда төмендеу екен.

Кесте 1.

Жас топтары бойынша емге тұрақтылықты салыстыру.

(Table 1. Comparison of adherence to treatment by age groups).

Емге тұрақтылық түрлері		Жас топтары				р мәні
		25-30	30-35	35-40	40-44	
Жалпы емге тұрақтылық	M	76,2	80,8	76,2	82,7	0,028
	SD	19,8	15,9	17,8	15,9	
Әлеуметтік емге тұрақтылық	M	25,5	26,2	25,1	27,1	0,068
	SD	5,9	5,8	6,2	5,3	
Эмоционалдық емге тұрақтылық	M	25,7	27,4	26,5	28,3	0,077
	SD	7,5	5,4	6,1	5,7	
Мінез-құлықтық емге тұрақтылық	M	24,9	27,2	24,6	27,3	0,009
	SD	7,3	5,8	6,5	6,0	

Пациенттердің жынысы бойынша да емге тұрақтылық ерекшеліктерін зерттеп көрдік (2-кесте). Бірақ Студент t-критерийін қолданып статистикалық мәнділікке тексергенде, айырмашылықтардың

статистикалық маңыздылығы жоқ болып шықты ($p > 0,05$). Жалпы емге тұрақтылықтың ерлердегі орташа мәні 79,3 болса, әйелдердегі орташа мәні 80,3-ті құрады.

Кесте 2.

Пациенттер жынысы бойынша емге тұрақтылықты салыстыру.

(Table 2. Comparison of adherence to treatment by gender of patients).

Емге тұрақтылық түрлері		Жынысы:		р мәні
		ер	әйел	
Жалпы емге тұрақтылық	M	79,3	80,3	0,635
	SD	17,2	16,9	
Әлеуметтік емге тұрақтылық	M	26,2	26,3	0,820
	SD	5,4	5,9	
Эмоционалдық емге тұрақтылық	M	27,1	27,6	0,514
	SD	6,3	5,9	
Мінез-құлықтық емге тұрақтылық	M	26,1	26,4	0,654
	SD	6,6	6,2	

Келесі 3-кестеде пациенттердің ұлты бойынша емге тұрақтылықты зерттеу берілген. Бұл жерде біз талдауда бір факторлы дисперсиялық талдау арқылы статистикалық мәнділікке тексерген болатынбыз, нәтижесінде мінез-құлықтық емге тұрақтылық бойынша ғана статистикалық мәнді айырмашылық болды ($p=0,029$). Яғни, қазақ ұлтында басқа ұлттардан қарағанда мінез-құлықтық емге тұрақтылық көрсеткіші жоғары деп тұжырымдаймыз. Қалған айнымалылар бойынша p мәні $0,005$ -тен жоғары болды.

Пациенттердің отбасылық жағдайы бойынша емге тұрақтылықты салыстырмалы талдау 4 – кестеде көрнекі түрде көрсетілген. бір факторлы дисперсиялық талдау көмегімен айырмашылықтардың статистикалық мәнділігін тексерсек, барлық емге тұрақтылық түрлері бойынша p мәні $0,005$ -тен жоғары болып шықты. Сол себепті пациенттердің отбасылық жағдайлары әр түрлі болғанымен, емге тұрақтылығы ұқсас деп тұжырымдаймыз.

Кесте 3.

Пациенттер ұлты бойынша емге тұрақтылықты салыстыру.

(Table 3. Comparison of adherence to treatment by nationality of patients).

Емге тұрақтылық түрлері		Ұлты			р мәні
		қазақ	орыс	басқа	
Жалпы емге тұрақтылық	M	81,1	76,4	76,8	0,123
	SD	18,1	12,6	14,3	
Әлеуметтік емге тұрақтылық	M	26,6	25,0	25,7	0,150
	SD	6,1	4,4	5,3	
Эмоционалдық емге тұрақтылық	M	27,6	26,6	26,9	0,498
	SD	6,4	4,9	5,2	
Мінез-құлықтық емге тұрақтылық	M	26,9	24,7	24,2	0,029
	SD	6,7	4,7	5,4	

Кесте 4.

Пациенттердің отбасылық жағдайы бойынша емге тұрақтылықты салыстыру.

(Table 4. Comparison of adherence to treatment by family status of patients).

Емге тұрақтылық түрлері		Отбасылық жағдай:				р мәні
		тұрмыста/ үйленген	бойдақ	ажырасқан	азаматтық неке	
Жалпы емге тұрақтылық	M	79,9	79,9	79,2	81,9	0,956
	SD	17,1	17,4	11,9	21,6	
Әлеуметтік емге тұрақтылық	M	26,3	26,2	25,1	27,3	0,603
	SD	5,7	5,3	4,4	7,8	
Эмоционалдық емге тұрақтылық	M	27,3	27,5	27,2	28,1	0,938
	SD	6,1	6,6	4,1	6,6	
Мінез-құлықтық емге тұрақтылық	M	26,2	26,2	26,9	26,4	0,961
	SD	6,4	6,3	4,9	8,0	

Бір факторлы дисперсиялық талдау көмегімен есептелетін пациенттер статусы бойынша емге тұрақтылық коэффициенттері айырмашылығының статистикалық маңыздылығы 5-кестеде берілген. Жас пациенттердің статусы бойынша айырмашылықтарды талдау кезінде жалпы емге тұрақтылық, әлеуметтік емге тұрақтылық және эмоционалдық емге

тұрақтылық көрсеткіштерде статистикалық маңызды айырмашылықтар табылды ($p<0,05$). Сондықтан, жұмысшылар мен кәсіпкерлерде басқаларынан қарағанда төмен көрсеткіш екен деп пайымдаймыз. Мінез-құлықтық емге тұрақтылық үшін статистикалық маңызды айырмашылық табылмады ($p > 0,05$).

Кесте 5.

Пациенттер статусы бойынша емге тұрақтылықты салыстыру.

(Table 5. Comparison of adherence to treatment by patient status).

Емге тұрақтылық түрлері		Статус:					р мәні
		жұмысшы	қызметкер	кәсіпкер	зейнеткер	жұмыссыз	
Жалпы емге тұрақтылық	M	77,2	81,0	76,7	80,5	85,9	0,035
	SD	16,0	15,8	16,7	17,5	19,5	
Әлеуметтік емге тұрақтылық	M	25,3	26,5	25,3	27,0	28,1	0,038
	SD	5,6	5,3	5,6	5,6	6,3	
Эмоционалдық емге тұрақтылық	M	26,5	27,7	25,6	27,5	29,6	0,023
	SD	5,5	5,7	6,3	6,0	6,9	
Мінез-құлықтық емге тұрақтылық	M	25,3	26,7	25,8	26,0	28,2	0,133
	SD	6,0	6,0	5,9	6,7	7,3	

Пациенттердің медициналық тексеруден өтуіне байланысты емге тұрақтылық ерекшеліктерін анықтаған болатынбыз (6-кесте). Бұл жағдайды Студент t-критерийі қолданылды және статистикалық мәнділікке тексергенде, барлық емге тұрақтылық бойынша айырмашылықтардың статистикалық маңыздылығы бар болып шықты ($p < 0,05$). Жалпы емге

тұрақтылықтың үнемі медициналық тексеруден өтіп тұратын пациенттердегі орташа мәні 82,1 болса, үнемі өтпейтіндердегі орташа мәні 75,3-ті құрады. Сондықтан да барлық шкалалар бойынша үнемі медициналық тексеруден өтетін пациенттердің емге тұрақтылығы үнемі медициналық тексеруден өтпейтін пайиенттерге қарағанда жоғары деп есептейміз.

Кесте 6.

Пациенттердің медициналық тексеруден өтуіне байланысты емге тұрақтылықты салыстыру.

(Table 6. Comparison of adherence to treatment depending on the medical examination of patients).

Емге тұрақтылық түрлері		Сіз үнемі медициналық тексеруден өтіп тұрасыз ба?		р мәні
		Иә	Жоқ	
Жалпы емге тұрақтылық	M	82,1	75,3	0,000
	SD	17,4	15,2	
Әлеуметтік емге тұрақтылық	M	26,9	25,0	0,000
	SD	6,0	5,0	
Эмоционалдық емге тұрақтылық	M	28,2	25,7	0,000
	SD	6,0	5,7	
Мінез-құлықтық емге тұрақтылық	M	27,1	24,6	0,000
	SD	6,5	5,7	

Талқылау

Бірқатар зерттеулер емдеуді ұстанудың жасына, жынысына және әлеуметтік айырмашылықтарына байланысты екенін анықтады. Әйелдер, қарт адамдар, білімі мен табыстары жоғары адамдар ер адамдармен, жас /орта жастағы адамдармен және білімі мен табысы төмен адамдармен салыстырғанда әлдеқайда дәйекті түрде дәрігерге қаралады [18], бірақ кейбір зерттеулерде бұл заңдылықтар расталмаған[28]. Көптеген зерттеулер емделуге тұрақтылықтың төменділігі көп пациенттердің жеткіліксіз хабардарлығы, аурудың асқынуларының ауырлық дәрежесін түсінбеуі, емдеуден бас тарту (теріске шығару), емдеуші дәрігердің кеңесіне сенімсіздікпен қарау және кейбір жағдайларда жанама әсерлерді азайту ниетіне негізделген саналы шешім екенін көрсетеді [34].

Көптеген зерттеулер пациенттердің жынысы бойынша ұсыныстарды сақтаудың тәуелділігін талқылайды [26]. Осыған байланысты, трандолаприлді қабылдаған 2173 пациентке қатысты зерттеу нәтижелері айтарлықтай дәлел болып табылады. Еркектер әйелдерге қарағанда дәріні қабылдауды ұмытып кететіні көрсетілген [14]. Кубада жүргізілген антигипертензивті терапияны [22] ұстануды зерттеу барысында емге тұрақты пациенттердің 68,5% -ы әйелдер болды. Тағы бір еңбек [15] әйелдердің дәрігердің ұсыныстарын ерлерге қарағанда қатаң ұстанатындығын айтады.

Ұсыныстардың пациенттердің жасына тәуелділігі кеңінен талқыланады [26]. Медициналық ұсыныстар 60 жастан асқан адамдар тобында 60 жастан төмен пациенттерге қарағанда анағұрлым нақты орындалғаны көрсетілді. Екінші жағынан, кейбір басылымдарда қартайғанда ұсынымдарды сақтамау расталмайды. Сонымен, гипертензияға қарсы

препараттарды қолдануға кері әсер ететін факторлардың ішінде егде жастағы (65 жастан асқан) және жас (35 жастан төмен) жастағы адамдар көрсетілген [17,16.]. Егде жастағы адамдар пациенттердің ең проблемалық категориясы екендігі баса айтылды. Олар (60 жастан кіші адамдармен салыстырғанда) терапияның өзін-өзі тоқтату ықтималдығы немесе оның режимінің едәуір өзгеруі, содан кейін емнің тиімділігі оның нәтижелері толық жойылғанға дейін емді тоқтату 2 есе жоғары[17].

Жеке зерттеулерде пациенттің отбасы –ұсынымдардың сақталуына ықпал ететін фактор ретінде көрінеді [12,24]. Алайда, күйзеліс пен отбасылық жанжалдардың болуы емге тұрақтылыққа кері әсерін тигізеді. Отбасының болмауы да емдеуден бас тарту қаупін арттырады [1]. Жалғыз тұратын егде жастағы адамдарда емделудің минималды екендігі анықталды [30]. Алайда пациенттің ұсынымдарды орындауына отбасының әсері соншалықты маңызды болмауы мүмкін. Бірыңғай зерттеулер отбасы әлеуметтік қолдаудың тиісті деңгейін қамтамасыз етсе, оның рөлі оң болатындығын көрсетеді. Екінші жағынан, егер туыстарының эмоционалды білдіруінің жоғары деңгейі байқалса, пациенттерге деген сын, дұшпандық және жағымсыз эмоциялар түрінде көрінетін, сонымен қатар емделуге тікелей сын көзбен қарайтын болса, отбасы– ұсынымдардың сақталуына кері әсер етуі мүмкін [12,7].

Көптеген пациенттер үшін денсаулық – құндылықтар жүйесінде ең маңызды орыннан алыс. Бірқатар зерттеулер медициналық ұсыныстарды сақтау пациенттің ауру туралы білімдерімен, денсаулықты жеке қабылдауымен және емделуден және өмір салтын өзгертуден алатын артықшылықтарымен тығыз байланысты екенін көрсетті [35]. Американдық зерттеуге сәйкес,

артериялық гипертензиясы бар пациенттердің көпшілігінде емделуге әсер ететін негізгі факторлар диагноз фактісінің өзі («затбелгі эффектісі»), төмен мотивация, аурудың ауырлық дәрежесін төмен бағалау, артериялық гипертензия туралы білмеу болып табылады. Пациенттердің үштен бір бөлігі емдеу перспективасын пессимистік бағалайды, терапияның жағымсыз әсерлерін, сонымен қатар медициналық мамандардың жеткіліксіз назары мен қолдауын атап өтеді [18].

ЖҚА-ның көп бөлігі ұзақ жылдар бойы емделуді қажет ететін созылмалы аурулар болғандықтан, ұсынылған емнің ұзақ мерзімді перспективада пациенттердің өмір сапасына әсері маңызды. Өмір сапасына айтарлықтай теріс әсер ететін ұсыныстар емдеуден толық бас тартуға әкелуі мүмкін [25]. Емге тұрақтылыққа әсер ететін тағы бір фактор – пациенттердің психосоциалды жағдайы. Дедаптивті синдромдар, депрессиялық, алаңдаушылық-депрессиялық күйлер гипертензиямен және ЖИА бар пациенттерде емге тұрақтылықтың нашарлауымен байланысты.

Депрессиямен ауыратын пациенттер емге тұрақтылықтың төмен деңгеймен сипатталады, бұл адекватты терапия үшін қосымша қиындықтар тудырады. Кейбір зерттеулердің нәтижелері [1] көрсетіп отырғандай, төмен емге тұрақтылық себебі – алаңдаушылық. Шектік және жоғары мазасыздықпен ауыратын пациенттер антигипертензивті терапияны нашар ұстайды [10].

Ұсыныстардың сақталуына әсер ететін факторлардың арасында өмір салтының әртүрлі ерекшеліктері бар. Көбінесе емдеуден бас тарту жаман әдеттермен байланысты: темекі шегу, тамақтанудың бұзылуы, гиподинамия, алкогольді және басқа психоактивті заттарды шамадан тыс тұтыну [19]. Пациенттер ыңғайсыз немесе орынсыз деп санайтын өмір салтын түзетуге бағытталған ұсыныстарды орындау мүмкін еместігіне байланысты кейбір пациенттер ұсыныстарды орындамайды деп болжанады. Бұл тағамның калория мөлшері, ас тұзын тұтыну, физикалық белсенділіктің жоғарылауы және т.б. [4]. Сонымен, тағы бір зерттеуде пациенттердің 24,7%-ында гипертензияға қарсы препараттарды қолданудан бас тарту олардың өмір салтын өзгерте алмауымен байланысты екендігі анықталды [31].

Пациенттің емге тұрақтылығы төмен болған сайын, пациентке оның ауруы аз қолайсыздық алып келеді [26]. Емдеуге төмен деңгейде тұрақтылық артериялық гипертензия мен липидтер алмасуының бұзылыстарына тән, себебі олар ұзақ уақыт бойы клиникалық көріністерсіз пайда болуы мүмкін. Жалпы, пациенттің клиникалық жағдайы неғұрлым нашарласа, оның емделуге тұрақтылығы соғұрлым жоғары болады. Антигипертензивті терапияға тұрақтылық қант диабетімен қатар жүретін АГ бар емделушілерде жоғары екендігі көрсетілген. ЖҚА бар пациенттердің бақылаулары көрсеткендей, ұсынылған терапияның

сипатына қарамастан, емдеу ұзақтығы өскен сайын емделуге деген құлшыныс азаяды [27].

Кейбір авторлардың пікірі бойынша [22], емделуге тұрақтылығы төмен пациенттер тобы негізінен жас пациенттерден тұрады, оларда қан қысымының жоғарылауы жағымсыз сезімдермен бірге жүрмейді. Сонымен қатар, асқынбаған гипертензиясы бар пациенттерде аурудың ағымын байқауға болады, ол ешқандай шағымдармен бірге жүрмейді. Антигипертензивті терапияның жағымсыз әсерлері пациенттің әл-ауқатын нашарлатып, дәрі-дәрмектерді үнемі қабылдаудан бас тартуы мүмкін. Сондықтан ауруға қатысты шағымдар болмаған кезде пациенттер көбінесе ауруды емдеу жөніндегі ұсыныстарды орындамайды [32]. Керісінше, АГ асқынуымен ауыратын пациенттер – жүректің ишемиялық ауруы (ЖИА), созылмалы жүрек жеткіліксіздігі және бүйректің созылмалы ауруы антигипертензивті терапия басталған кезбен салыстырғанда, терапияны жақсы ұстанады [13].

Қорытынды.

Біздің зерттеу мәліметтері бойынша, 3(1%) пациентте емге тұрақтылықтың төменгі деңгейі болды, 154 (52,4%) пациентте орташа деңгей болды, ал емге тұрақтылықтың жоғарғы деңгейін 137 (46,6%) пациент көрсетті. Емге тұрақтылықтың түрелері бойынша да орташа деңгейдегі пациенттер көп болды.

Жас топтары бойынша, жалпы емге тұрақтылық, эмоционалды емге тұрақтылық және мінез-құлықтық емге тұрақтылық бойынша 25-30 және 35-40 жастағы ЖҚА пациенттерінің емге тұрақтылығы 30-35 және 40-44 жастағыларға қарағанда төмендеу екен. Жас пациенттердің статусы бойынша, жұмысшылар мен кәсіпкерлерде басқаларынан қарағанда емге тұрақтылықтың деңгейі төмен екен. Барлық емге тұрақтылық түрелері бойынша үнемі медициналық тексеруден өтетін пациенттердің емге тұрақтылығы үнемі медициналық тексеруден өтпейтін пайеенттерге қарағанда жоғары болды.

Мүдделер қақтығысы болған жоқ.

Қаржыландыру – жарияланған жоқ

Авторлық үлестер:

Мукашева Г.Д., – материалды жинау, статистикалық мәліметтерді өңдеу және талдау, редакциямен хат алмасу.

Жусупов С.М., Ван О.Т. - статистикалық мәліметтерді өңдеу және талдау.

Бөлегенов Т.А., Омаров Н.Б. – ғылыми жетекшілік, қорытындымен жұмыс.

Авторлар осы мақаланың бірде-бір бөлігі ашық баспасөзде жарияланбағанын және басқа баспалардың қарауында емес екенін мәлімдейді.

Әдебиеттер:

1. *Амлаев К.Р., Махов З.Д., Койчужева С.М., и др. Методы определения уровня и причины снижения приверженности лечению // Вестник Ставропольского государственного университета. 2012. №.3. С. 229-233.*

2. Ахмедова З.М. Эпидемиология и социально-гигиенические аспекты сердечно-сосудистых заболеваний среди подростков Республики Дагестан: Дис. ...канд. мед. наук. – М., 2006. – 38 с.
3. ВОЗ. Сердечно-сосудистые заболевания. Информационный бюллетень 152 №317. Январь 2015 г.
4. Гуревич К.Г. Комплаенс больных, получающих гипотензивную терапию // Качественная клиническая практика. 2008. №4. С. 53-58.
5. Доклад Генерального директора Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) – М. Чен. Международная конференция, посвященная 30-летию Алма-Атинской декларации по первичной медико-санитарной помощи. – Алматы, 2008. – 10 с.
6. Конради А.О. Артериальная гипертензия: как остановить эпидемию. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2004;4:12-19.
7. Лутова Н.Б. Оценка факторов комплаентности психически больных и влияние на них коморбидных расстройств. – 2012. Методические указания. 23 с.
8. Мировой отчет по неинфекционным заболеваниям, 2010 г. – Женева, ВОЗ.
9. Самородская И.В. Сердечно-сосудистые заболевания: принципы статистического учета в разных странах // Здравоохранение. 2009. №7. С. 49-55.
10. Чазов Е.И., Оганов Р.Г., Погосова Г.В., и др. Депрессивная симптоматика ухудшает прогноз у больных артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца: первые результаты проспективного этапа российского многоцентрового исследования Координата // Кардиология. 2007;47:10: С. 24-30.
11. Anderson L., Taylor R.S. Cardiac rehabilitation for people with heart disease: an overview of Cochrane systematic reviews // Cochrane 197 Database Syst. Rev. 2014. Dec. 12. № 12. CD011273.
12. Byrd C.E. Understanding adherence to the typical anti-hypertensive treatment regimen: An expanded self-regulation theory based prediction model. – University of Florida, 2004. 190 с.
13. Chapman R.H., Benner J.S., Petrilla A.A. et al. Predictors of adherence with antihypertensive and lipid-lowering therapy // Archives of internal medicine. 2005. Vol. 165. №10. P. 1147-1152.
14. Cifková R. et al. Blood pressure control and risk profile in poststroke survivors: a comparison with the general population // Journal of Hypertension. 2015. Vol. 33. № 10. P. 2107-2114.
15. Fodor G.J., Kotrec M., Bacskai K. et al. Is interview a reliable method to verify the compliance with antihypertensive therapy? An international central-European study // Journal of hypertension. 2005. Vol 23. № 6. P. 1261-1266.
16. Hill M., Houston N. Adherence to antihypertensive therapy. 2007;131:390-392.
17. Jin J., Sklar, G.E., Oh V.M. et al. Factors affecting therapeutic compliance: A review from the patient's perspective // Therapeutics and clinical risk management. 2008. Vol. 4. № 1. P. 269.
18. Jokisalo E., Enlund H., Halonen P. et al. Factors related to poor control of blood pressure with antihypertensive drug therapy // Blood pressure. 2003. Vol. 12. № 1. P. 49-55.
19. Kim M.T., Han H.R., Hill M.N. et al. Depression, substance use, adherence behaviors, and blood pressure in urban hypertensive black men // Ann Behav Med 2003; 26(1): P. 24-31.
20. Lehane E., McCarthy G. Intentional and unintentional medication non-adherence: a comprehensive framework for clinical research and practice? A discussion paper // International journal of nursing studies. 2007. Vol. 44. № 8. P. 1468-1477.
21. Lowry K.P., Dudley T.K., Oddone E.Z. et al. Intentional and unintentional nonadherence to antihypertensive medication // Annals of Pharmacotherapy. 2005. Vol. 39. № 7-8. P. 1198-1203.
22. Martín Alfonso L., Sairo Agramonte M., Bayarre Vea H. D. Frecuencia de cumplimiento del tratamiento médico en pacientes hipertensos // Revista Cubana de Medicina General Integral. 2003. Vol. 19. № 2. P. 0-0.
23. McGinnis B., Olson K.L. et al. Dyslipidemia: factors related to adherence to statin therapy // Annals of Pharmacotherapy. 2007. Vol. 41. № 11. P. 1805-1811.
24. Miklowitz D., George E., Richards J., et al. A randomized study of family-focused psychoeducation and pharmacotherapy in the outpatient management of bipolar disorder // Archives of general psychiatry. 2003. Vol. 60. № 9. P. 904-912.
25. Nunes M.I. The relationship between quality of life and adherence to treatment // Curr Hypertens Rep 2001; 3(6): P. 462-5.
26. Osterberg L., Blaschke T. Adherence to medication // New England journal of medicine. 2005. Vol. 353. № 5. P. 487-497.
27. Perreault S., Lamarre, D., Blais, L. et al. Persistence with treatment in newly treated middle-aged patients with essential hypertension // The Annals of pharmacotherapy. 2005. Vol. 39. № 9. P. 1401-1408.
28. Ragot S., Sosner P., Bouche G. et al. Appraisal of the knowledge of hypertensive patients and assessment of the role of the pharmacists in the management of hypertension: results of a regional survey // Journal of human hypertension. 2005. Vol. 19. №7. P. 577-584.
29. Sabate E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. WHO, Geneva 2003. 209 p.
30. Salas M. et al. Impaired cognitive function and compliance with antihypertensive drugs in elderly: the Rotterdam Study // Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2001. Vol. 70. № 6. P. 561-566.
31. Schoberberger R., Janda M., Pescosta W. et al. The COMpliance Praxis Survey (COMPASS): a multidimensional instrument to monitor compliance for patients on antihypertensive medication // Journal of human hypertension. 2002. Vol. 16. № 11. P 779-787.
32. Schroeder K., Fahey T., Ebrahim S. How can we improve adherence to blood pressure-lowering medication in ambulatory care?: systematic review of randomized controlled trials // Archives of internal medicine. 2004. Vol. 164. №7. P. 722-732.
33. Sewitch M.J., Leffondré K., Dobkin P.L. Clustering patients according to health perceptions: relationships to psychosocial characteristics and medication nonadherence // Journal of psychosomatic research. 2004. Vol. 56. №3. P. 323-332.

34. Svensson S., Kjellgren K.I., Ahlner J., et al. Reasons for adherence with antihypertensive medication // *Int J Cardiol.* 2000. 76(2-3): P. 157-63.

35. Werlemann B.C., Offers E., Kolloch R. Compliance problems in therapy resistant hypertension // *Herz.* 2004. Vol. 29. №. 3. P. 271-275.

References: [1-10]

1. Amlaev K.R., Makhov Z.D., Koichueva S.M., i dr. Metody opredeleniya urovnya i prichiny snizheniya priverzhennosti lecheniyu [Methods for determining the level and reasons for reducing adherence to treatment]. *Vestnik Stavropol'skogo gosudarstvennogo universiteta* [Bulletin of the Stavropol State University]. 2012. №.3. p. 229-233.

2. Akhmedova Z.M. Epidemiologiya i sotsial'no-gigienicheskie aspekty serdechno-sosudistyx zabolevanii sredi podrostkov Respubliki Dagestan [Epidemiology and socio-hygienic aspects of cardiovascular diseases among adolescents of the Republic of Dagestan]: Dis. ...kand. med. nauk. M., 2006. 38 p.

3. VOZ. *Serdechno-sosudistye zabolevaniya* [WHO. Cardiovascular diseases] Informatsionnyi byulleten' 152 N317. Yanvar' 2015 g.

4. Gurevich K.G. Komplaens bol'nykh, poluchayushchikh gipotenzivnyuyu terapiyu [Compliance of patients receiving antihypertensive therapy]. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* [Qualitative clinical practice]. 2008. №.4. pp. 53-58.

5. *Doklad General'nogo direktora Vsemirnoi organizatsii zdravookhraneniya (VOZ)* [Report of the Director-General of the World Health Organization. WHO] –

M. Chen. *Mezhdunarodnaya konferentsiya, posvyashchennaya 30-letiyu Alma-Atinskoi deklaratsii po pervichnoi mediko-sanitarnoi pomoshchi* [International conference dedicated to the 30th anniversary of the Declaration of Alma-Ata on primary health care]. – Almaty, 2008. – 10 p.

6. Konradi A.O. Arterial'naya gipertenziya: kak ostanovit' epidemiyu [Arterial hypertension: how to stop the epidemic]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* [Cardiovascular therapy and prevention] 2004. 4:12-19.

7. Lutova N.B. *Otsenka faktorov komplaentnosti psikhicheskii bol'nykh i vliyanie na nikh komorbidnykh rasstroistv* [Evaluation of compliance factors for mentally ill patients and the impact of comorbid disorders on them]. – 2012. Methodical instructions. 23 p.

8. *Mirovoi otchet po neinfektsionnym zabolevaniyam, 2010 g.* [World Report on Noncommunicable Diseases 2010] – Zheneva, VOZ.

9. Samorodskaya I.V. Serdechno-sosudistye zabolevaniya: printsipy statisti-cheskogo ucheta v raznykh stranakh [Cardiovascular diseases: principles of statistical accounting in different countries]. *Zdravookhraneniye* [Health care]. 2009. №7. pp. 49-55.

10. Chazov E.I., Oganov R.G., Pogossova G.V., i dr. *Depressivnaya simptomatika ukhudshaet prognoz u bol'nykh arterial'noi gipertoniei i ishemicheskoi bolezniyu serdtsa: pervye rezul'taty prospektivnogo etapa rossiiskogo mnogotsentrovogo issledovaniya Koordinata* [Depressive symptoms worsen prognosis in patients with arterial hypertension and coronary heart disease: first results of a prospective stage of the Russian multicenter study Coordinata]. *Kardiologiya* [Cardiology]. 2007. 47:10: P. 24-30.

Байланыс ақпараты:

Мукашева Гүлбаршын Дарынқызы – «Қоғамдық денсаулық сақтау» мамандығы бойынша докторант, КеАҚ «Семей медицина университеті», Семей қ., Қазақстан Республикасы.

Почтовый адрес: Қазақстан Республикасы, 071400, Семей қ., Абай к. 103.

E-mail: gulbarshyn_1_12@mail.ru

Телефон: +77752200745

Получена: 21 апреля 2022 / Принята: 12 июля 2022 / Опубликовано online: 31 августа 2022

DOI 10.34689/SH.2022.24.4.016

УДК 616.717.43-001.5

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПЕРЕЛОМОВ ПРОКСИМАЛЬНОГО ОТДЕЛА ПЛЕЧЕВОЙ КОСТИ ПО ГОРОДУ СЕМЕЙ: РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Арман С. Мусабеков¹, <https://orcid.org/0000-0001-8618-0345>

Ерсин Т. Жунусов², <https://orcid.org/0000-0002-1182-5257>

Мағжан С. Жұмақан¹, <https://orcid.org/0000-0002-1904-691X>

Айдос С. Тлемисов¹, <https://orcid.org/0000-0002-4239-6627>

Ернар Н. Токтаров¹, <https://orcid.org/0000-0002-5166-243X>

Талгат Г. Джунусов¹, <https://orcid.org/0000-0001-8169-147X>

Нурлан А. Бокембаев¹, <https://orcid.org/0000-0003-4140-1831>

Жаксылык М. Касымов¹, <https://orcid.org/0000-0001-5948-5100>

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

² International science center of traumatology and orthopaedics,
г. Алматы, Республика Казахстан.

Резюме

Введение. Переломы проксимального отдела плечевой кости, по данным зарубежной литературы, составляют около 5% от всех переломов опорно-двигательной системы и 26% от всех переломов плечевой кости. Частота встречаемости составляет примерно 82 случая на 100000 человек.

Цель исследования. Изучить эпидемиологию переломов проксимального отдела плечевой кости по городу Семей, сравнить различные данные, такие как возраст, пол, вид перелома, метод лечения, время до госпитализации и выполнения операции, длительность нахождения в стационаре и провести анализ отдаленных результатов хирургического лечения.

Методы. Ретроспективно были исследованы 117 пациента с различными переломами проксимального отдела плечевой кости, получившие стационарное и амбулаторное лечение в Больнице скорой медицинской помощи города Семей за период 2019 – 2020 годы. Для классифицирования типа перелома была использована международная классификация переломов АО/ОТА. Изучение отдаленных результатов проводилось через 1 год и более после хирургического лечения. Была разработана специальная анкета пациента, для оценки восстановления функции плечевого сустава использовалась шкала Constant-Murley. Статистическая обработка полученных результатов проводилась в программе SPSS 20, с использованием непараметрических критериев Колмогорова-Смирнова, Краскела-Уоллиса и Фишера.

Результаты. Средний возраст составил 62 года, 73% от всех пациентов были женского пола. Большинство пострадавших были жителями города. Переломы типа 11A2.2 встречались чаще всего (33%), 98% всех травм были изолированными. На стационарном лечении находились 82 пациента, из них больше половины были пролечены консервативным методом. Из хирургических методов чаще всего использовался накостный остеосинтез блокируемой пластиной с винтами (59%). В отдаленном периоде были определены следующие осложнения: контрактура плечевого сустава – 26%, асептический некроз головки плечевой кости – 5% и нейропатия подмышечного нерва – 1%. Средняя оценка восстановления функций плечевого сустава по шкале Constant-Murley составила – 88 баллов.

Выводы. Переломы проксимального отдела плечевой кости чаще встречались у пациентов пожилого возраста, преобладали жители города. Большинство травм были изолированными. Консервативное лечение чаще применялось в связи с отказом пациента от остеосинтеза. В 32% случаев были выявлены различные отдаленные осложнения хирургического лечения.

Ключевые слова: проксимальный отдел плечевой кости, перелом, эпидемиология, остеосинтез, контрактура.

Abstract

EPIDEMIOLOGY AND LONG-TERM RESULTS OF SURGICAL TREATMENT OF THE PROXIMAL HUMERUS FRACTURES IN THE SEMEY CITY: A RETROSPECTIVE STUDY**Arman C. Mussabekov**¹, <https://orcid.org/0000-0001-8618-0345>**Yersin T. Zhunussov**², <https://orcid.org/0000-0002-1182-5257>**Magzhan S. Zhumakan**¹, <https://orcid.org/0000-0002-1904-691X>**Aidos S. Tlemisov**¹, <https://orcid.org/0000-0002-4239-6627>**Ernar N. Toktarov**¹, <https://orcid.org/0000-0002-5166-243X>**Talgat G. Dzhunusov**¹, <https://orcid.org/0000-0001-8169-147X>**Nurlan A. Bokembaev**¹, <https://orcid.org/0000-0003-4140-1831>**Zhaxylyk M. Kassymov**¹, <https://orcid.org/0000-0001-5948-5100>¹ NJSC «Semey Medical University», Semey c., Republic of Kazakhstan;² International science center of traumatology and orthopaedics, Almaty c., Republic of Kazakhstan.

Introduction. According to foreign literature the proximal humerus fractures account for about 5% of all fractures of the musculoskeletal system and 26% of all fractures of the humerus. The incidence rate is approximately 82 cases per 100,000 people.

Research objective. To study the epidemiology of proximal humerus fractures in the city of Semey, compare various data such as age, gender, type of fracture, treatment method, time before hospitalization and surgery, length of stay in the hospital and analyze the long-term results of surgical treatment.

Materials and methods. 117 patients with various types of proximal humerus fractures, who received inpatient and outpatient treatment at the Semey Emergency Hospital for the period 2019-2020, were retrospectively studied. The international classification of fractures AO/OTA was used to classify the type of fracture. The study of long-term results was carried out 1 year or more after surgical treatment. A special patient questionnaire was developed, and the Constant-Murley scale was used to assess the recovery of the shoulder joint function. Statistical analyze of the obtained results was carried out in the SPSS 20 program, using the nonparametric tests of Kolmogorov-Smirnov, Kruskal-Wallis and Fisher.

Results. The mean age was 62 years, 73% of all patients were female. Most of the injured people were residents of the city. Type 11A2.2 fractures were the most common (33%), 98% of all injuries were isolated. 82 patients were hospitalized, more than half of them were treated conservatively. Of the surgical methods, fixation with a locking plate was most often used (59%). In the long-term period, the following complications were identified: contracture of the shoulder joint - 26%, aseptic necrosis of the head of the humerus - 5% and neuropathy of the axillary nerve - 1%. The average assessment of the restoration the functions of the shoulder joint according to the Constant-Murley scale was 88 points.

Key words: proximal humerus, fracture, epidemiology, osteosynthesis, contracture.

Түйіндеме

СЕМЕЙ ҚАЛАСЫ БОЙЫНША ИЫҚ СҮЙЕГІНІҢ ПРОКСИМАЛЬДЫ БӨЛІГІНІҢ СЫНЫҚТАРЫНЫҢ ЭПИДЕМИОЛОГИЯСЫ ЖӘНЕ ХИРУРГИЯЛЫҚ ЕМІНІҢ ҰЗАҚ МЕРЗІМДІ НӘТИЖЕЛЕРІ: РЕТРОСПЕКТИВТІ ЗЕРТТЕУ**Арман С. Мусабеков**¹, <https://orcid.org/0000-0001-8618-0345>**Ерсин Т. Жунусов**², <https://orcid.org/0000-0002-1182-5257>**Мағжан С. Жұмақан**¹, <https://orcid.org/0000-0002-1904-691X>**Айдос С. Тлемисов**¹, <https://orcid.org/0000-0002-4239-6627>**Ернар Н. Токтаров**¹, <https://orcid.org/0000-0002-5166-243X>**Талгат Г. Джунусов**¹, <https://orcid.org/0000-0001-8169-147X>**Нурлан А. Бокембаев**¹, <https://orcid.org/0000-0003-4140-1831>**Жаксылык М. Касымов**¹, <https://orcid.org/0000-0001-5948-5100>¹ КеАҚ «Семей медицина университеті», Семей қ., Қазақстан Республикасы;² International science center of traumatology and orthopaedics, Алматы қ., Қазақстан Республикасы.

Өзектілігі. Шетелдік әдебиеттерге сәйкес, иық сүйегінің проксимальды бөлігінің сынықтары тірек-қимыл жүйесінің барлық сынықтарының шамамен 5% және иық сүйегінің барлық сынықтарының 26% құрайды. Кездесу жиілігі 100000 адамға шамамен 82 жағдайды құрайды.

Зерттеудің мақсаты. Семей қаласы бойынша иық сүйегінің проксимальды бөлігі сынықтарының эпидемиологиясын зерттеу, жасы, жынысы, сынық түрі, емдеу әдісі, емханаға жатқызуға дейінгі және отаға дейінгі уақыт, ауруханада болу ұзақтығы сияқты әртүрлі деректерді салыстыру және хирургиялық емнің ұзақ нәтижелеріне талдау жасау.

Әдістері. Ретроспективті түрде 2019-2020 жылдар аралығында Семей қаласының Жедел медициналық көмек ауруханасында стационарлық және амбулаториялық ем алған, иық сүйегінің проксимальды бөлігінің әртүрлі сынықтары бар 117 науқас зерттелді. Сынық түрін жіктеу мақсатында АО/ОТА халықаралық сынықтардың жіктемесі қолданылды. Ұзақ мерзімді нәтижелер хирургиялық емдеуден кейін 1 жыл немесе одан да көп уақыт өткен соң зерттелді. Науқастың арнайы сауалнамасы жасалды, иық буыны қызметінің қалпына келуін бағалау үшін Constant-Murley сынамасы қолданылды. Нәтижелерді статистикалық өңдеу SPSS 20 бағдарламасында Колмогоров-Смирнов, Краскел-Уоллис және Фишердің параметрлік емес критерийлерін қолдана отырып жүргізілді.

Нәтижелері. Науқастардың орташа жасы – 62 жасты құрады, 73%-ы әйел адамдар болды. Жарақат алғандардың көбісі қала тұрғындары болды. Ең жиі 11A2.2 типті сынықтар кездеседі (33%), барлық жарақаттардың 98% жекеленген болды. Стационарлық емдеуде 82 науқас болды, олардың жартысынан көбі консервативті әдіспен емделді. Хирургиялық әдістердің ішінде құлыптама пластинамен сүйекүстілік остеосинтез жиі қолданылды (59%). Алыс кезеңде келесі асқынулар анықталды: иық буынының контрактурасы – 26%, иық сүйегі басының асептикалық некрозы – 5% және қолтық асты нервсінің нейропатиясы – 1%. Constant-Murley сынамасы бойынша иық буыны қызметінің қалпына келуінің орташа бағасы – 88 баллды құрады.

Тұжырым. Иық сүйегінің проксимальды бөлігінің сынықтары егде жастағы науқастарда жиі кездесті, қала тұрғындары басым болды. Жарақаттардың көбісі жекеленген болды. Консервативті емдеу жиі науқастың остеосинтезден бас тартуына байланысты қолданылды. 32% жағдайда хирургиялық емдеудің әртүрлі алыстаған асқынулары анықталды.

Түйінді сөздер: иық сүйегінің проксимальды бөлігі, сынық, эпидемиология, остеосинтез, контрактура.

Библиографическая ссылка:

Мусабеков А.С., Жунусов Е.Т., Жұмақан М.С., Тлемисов А.С., Токтаров Е.Н., Джунусов Т.Г., Бокембаев Н.А., Касымов Ж.М. Эпидемиология и отдаленные результаты хирургического лечения переломов проксимального отдела плечевой кости по городу Семей: ретроспективное исследование // Наука и Здравоохранение. 2022. 4(Т.24). С. 125-132. doi 10.34689/SH.2022.24.4.016

Mussabekov A.C., Zhunusov Ye.T., Zhumakan M.S., Tlemisov A.S., Toktarov E.N., Dzhunusov T.G., Bokembaev N.A., Kassymov Zh.M. Epidemiology and long-term results of surgical treatment of the proximal humerus fractures in the Semei city: a retrospective study // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2022, (Vol.24) 4, pp. 125-132. doi 10.34689/SH.2022.24.4.016

Мусабеков А.С., Жунусов Е.Т., Жұмақан М.С., Тлемисов А.С., Токтаров Е.Н., Джунусов Т.Г., Бокембаев Н.А., Касымов Ж.М. Семей қаласы бойынша иық сүйегінің проксимальды бөлігінің сынықтарының эпидемиологиясы және хирургиялық емнің ұзақ мерзімді нәтижелері: ретроспективті зерттеу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2022. 4 (Т.24). Б. 125-132. doi 10.34689/SH.2022.24.4.016

Введение.

Переломы проксимального отдела плечевой кости, по данным зарубежной литературы, составляют около 5% от всех переломов опорно-двигательной системы и 26% от всех переломов плечевой кости [6]. Частота встречаемости составляет примерно 82 случая на 100000 человек [15]. Большинство данных травм представляют собой низкоэнергетические повреждения на фоне остеопороза, наиболее часто встречающиеся у лиц пожилого и старческого возраста [9]. Например, только в США различные переломы на фоне остеопороза встречаются примерно у 2 млн. человек в год, из них 10% составляют переломы проксимального отдела плечевой кости [12].

Около 80% всех переломов проксимального отдела плечевой кости характеризуются минимальным смещением костных отломков, и могут быть успешно пролечены консервативно [3]. Консервативное лечение позволяет добиться хорошего функционального результата только при стабильных переломах, с минимальным смещением костных отломков [20]. Сложные, мультифрагментарные переломы с расколом головки плеча, перелома-вывихи, переломы с

повреждением сосудисто-нервного пучка являются показанием к хирургическому лечению [17]. В мировой литературе сообщается о различных методах хирургического лечения, таких как внутрикостный и накостный остеосинтез, частичное эндопротезирование, тотальное эндопротезирование анатомическим и реверсивным эндопротезами [8,18,19,7]. Не смотря на описанное количество методов остеосинтеза, ни один из них не может быть универсальным для всех типов переломов [14].

Цель исследования – изучить эпидемиологию переломов проксимального отдела плечевой кости по городу Семей, сравнить различные данные, такие как возраст, пол, вид перелома, метод лечения, время до госпитализации и сроки выполнения операции, длительность нахождения в стационаре и провести анализ отдаленных результатов хирургического лечения.

Для достижения цели поставлены следующие задачи:

1. Провести ретроспективный анализ медицинской документации всех пациентов с переломом проксимального отдела плечевой кости, пролеченных в

ГКП на ПХВ «Больница скорой медицинской помощи города Семей» за период с 01.01.2019 по 31.12.2020 годы;

2. Провести статистический анализ собранных данных, таких как вид травмы, классификация перелома, возраст, метод хирургического лечения, срок выполнения операции;

3. Разработать анкету пациента для изучения исходов хирургического лечения переломов проксимального отдела плечевой кости;

4. Провести анализ отдаленных результатов у пациентов с переломом проксимального отдела плечевой кости пролеченных хирургическим методом;

5. Сделать выводы на основании полученных результатов исследования.

Материалы и методы исследования.

Дизайн исследования – ретроспективное поперечное исследование. В данное исследование были включены все пациенты (n=117) с переломами проксимального отдела плечевой кости, находившиеся на стационарном лечении в центре «Политравмы и ортохирургии» или обратившиеся за амбулаторной помощью в травматологический пункт ГКП на ПХВ Больницы скорой медицинской помощи города Семей за период с 01.01.2019 по 31.12.2020 годы. Основными источниками информации служили формы № 027/у «Выписка из медицинской карты стационарного больного» и № 025/у "Медицинская карта пациента, получающего медицинскую помощь в амбулаторных условиях" на электронных и бумажных носителях. Критериями включения в данное исследование были пациенты возрастом старше 18 лет, с установленным диагнозом S42.2 (перелом верхнего конца плечевой кости) по МКБ-10, пролеченные в городе Семей в течение вышеуказанного периода.

Из архивных источников копировалась следующая необходимая для исследования информация: пол (мужской/женский), возраст, механизм травмы (бытовая/ уличная/производственная/автомобильная), место получения травмы (село/город), тип перелома, первичная фиксация (косыночная/гипсовая повязка), диагностические исследования (рентгенография, компьютерная томография), методы лечения (хирургический/консервативный), виды хирургического лечения (накостный/ внутрикостный/комбинированный остеосинтез), рекомендованные сроки и методы иммобилизации верхней конечности (мягкая повязка, гипсовая повязка, ортезы), причины не выполнения хирургического вмешательства (отказ пациента, сопутствующие заболевания, удовлетворительное состояние костных отломков).

Для классифицирования типа перелома был использован последний дополненный вариант международной классификации переломов АО/ОТА от 2018 года [15]. Для изучения отдаленных результатов хирургических методов лечения переломов проксимального отдела плечевой кости была разработана специальная анкета пациента. Пациенты, которым проводилось оперативное лечение, были приглашены в стационар для следующего обследования: определение объема движений в плечевом суставе при помощи гониометра,

определение силы мышц вращательной манжеты динамометром, рентгенография плечевого сустава. Для оценки степени восстановления функции плечевого сустава был использован опросник Constant-Murley, который рекомендован Европейской ассоциацией хирургии плечевого и локтевого суставов (SECEC/ESSSE) и широко используется во всем мире [Rocourt M.H. et al., 2008].

Все статистические процедуры осуществлялись с помощью программы SPSS 20.0. В качестве критического уровня альфа - ошибки при проведении статистических расчетов принимали 5%, доверительный интервал – 95%. Для определения типа распределения количественных переменных был использован непараметрический критерий Колмогорова-Смирнова. Для определения статистически значимых различий между количественными данными «возраст пациента» среди нескольких сравниваемых независимых групп «типов перелома по классификации АО» был применен непараметрический критерий Краскела-Уоллиса для нескольких независимых переменных. Для определения статистически достоверной взаимосвязи между переменными «тип перелома по классификации АО» и выбором определенного «метода хирургического лечения» была создана таблица сопряженности, и использован статистический критерий Фишера (учитывая, что несколько из абсолютных чисел в таблице меньше 5).

Результаты.

Всего было проанализировано 117 случаев переломов проксимального отдела плечевой кости, пролеченных в ГКП на ПХВ Больнице скорой медицинской помощи города Семей за период с 01.01.2019 по 31.12.2020 годы. Самому младшему пострадавшему было 25 лет, самому старшему 83 года (средний возраст 62 года). По половому признаку, преобладали пациенты женского пола – 73% (n=85), мужчины составили – 27% (n=32). В 63 (54%) случаях встречался перелом левой плечевой кости, правая плечевая кость была повреждена в 54 (46%) случаях. По виду травмы повреждения распределились следующим образом (Таблица 1.):

Таблица 1.

Распределение по виду травмы.
(Table 1. Distribution by the type of injury).

Вид травмы	Частота	Проценты
бытовая	74	63,2%
уличная	41	35%
автомобильная	1	0,85%
производственная	1	0,85%
изолированная	115	98,3%
политравма	2	1,7%

68% (n=80) пострадавших получили травму в городской местности, 32% (n=37) получили в сельской местности. У жителей города первичная иммобилизация верхней конечности чаще всего проводилась косыночной повязкой, а при транспортировке из сельской местности использовалась гипсовая повязка. Основным методом инструментального исследования была рентгенография плечевого сустава в 2-х

проекциях, компьютерная томография как дополнительный метод, использовалась лишь в 20 случаях (17%). Согласно международной классификации переломов проксимального отдела плечевой кости (АО/ОТА) было определено следующее распределение различных вариантов перелома (Рисунок 1.):

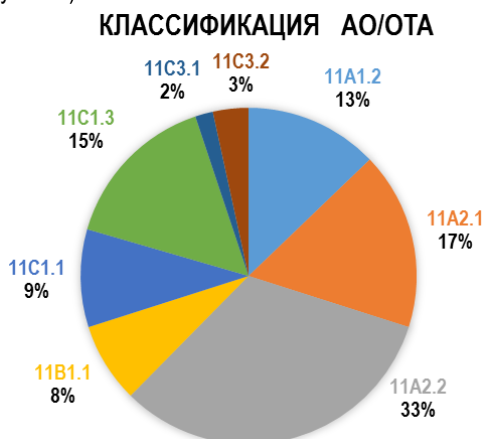


Рисунок 1. Распределение переломов проксимального отдела плечевой кости согласно классификации АО/ОТА.

(Figure 1. Distribution of proximal humerus fractures according to the AO/OTA classification).

Как видно из диаграммы, представленной на рисунке 1, наиболее частая локализация перелома была в области хирургической шейки плечевой кости (11A2.2).

В таблице 2 представлено сравнение между типом перелома (по классификации АО/ОТА) и возрастом пациентов.

При статистическом анализе данных таблицы 2 при помощи критерия Краскела-Уоллиса для нескольких независимых переменных, статистически значимых различий по возрасту в группах с различными типами переломов проксимального отдела плечевой кости не было обнаружено (d.f. = 7, p = 0,054).

Лечение. На стационарном лечении находились 82 пациента (70%), 35 пациентов (30%) получили амбулаторное лечение на уровне травматологического пункта. Из всего количества пациентов большая часть была пролечена консервативно – 78 (67%), меньшая хирургическим методом – 39 (33%). Причинами выбора консервативного метода лечения были: отказ от хирургической операции (51%), переломы с удовлетворительным стоянием костных отломков (28%), противопоказания к операции из-за сопутствующих заболеваний (21%). При консервативном лечении больше всего иммобилизацию верхней конечности проводили мягкой ортопедической повязкой «Дезо» (n= 49, 63%).

Всего были прооперированы 39 пациентов. Наиболее часто применяемым методом оперативного лечения был накостный остеосинтез блокируемой пластиной с винтами (n=23, 59%). Данный метод использовался в основном при оскольчатых переломах хирургической шейки и переломах анатомической шейки плечевой кости. Виды остеосинтеза и количество выполненных операций, в зависимости от типа перелома, представлены ниже в таблице 3.

Таблица 2.

Классификация перелома АО * возраст.

(Table 2. AO classification of fracture * age).

Классификация АО	среднее	межкварт. размах	минимум	медиана	максимум
11A1.2	57,73	11	35	58,00	72
11A2.1	65,50	20	27	69,50	83
11A2.2	63,68	13,5	33	61,50	83
11B1.1	61,78	10	37	61,00	74
11C1.1	61,18	5	40	62,00	77
11C1.3	64,83	18,75	42	66,00	83
11C3.1	33,00	-	25	33,00	41
11C3.2	54,75	11,75	46	56,50	60

Таблица 3

Классификация перелома АО * метод хирургического лечения.

(Table 3. AO classification of fracture * surgical treatment method).

Классификация АО	Метод хирургического лечения						Итого
	накостный блокирующий остеосинтез	накостный остеосинтез	ЗБИОС	фиксация спицами	фиксация винтом и лавсаном	Фиксация винтами	
11A1.2	0	1	0	3	1	2	7
11A2.1	0	0	2	0	0	0	2
11A2.2	9	0	6	0	0	0	15
11B1.1	1	0	0	0	0	0	1
11C1.1	6	0	0	0	0	0	6
11C1.3	5	0	0	1	0	0	6
11C3.1	1	0	0	0	0	0	1
11C3.2	1	0	0	0	0	0	1
Итого:	23	1	8	4	1	2	39

При статистическом анализе данных таблицы 3 при помощи критерия Фишера, была определена статистически значимая связь между типом перелома по классификации АО и выбором метода хирургического лечения (F-критерий = 60,546; $p < 0,001$).

Среди пациентов, получивших хирургическое лечение, жители и гости города были госпитализированы в стационар в день получения

травмы ($n=22$, 56%). Госпитализация жителей сельской местности варьировалась от 1 дня до 10 суток после получения травмы, в зависимости от дальности расстояния и тяжести состояния пострадавшего. В среднем оперативное лечение выполнялось на 6-ые сутки с момента получения травмы. На рисунке 2 представлена диаграмма с указанием периода времени с момента травмы до оперативного вмешательства.

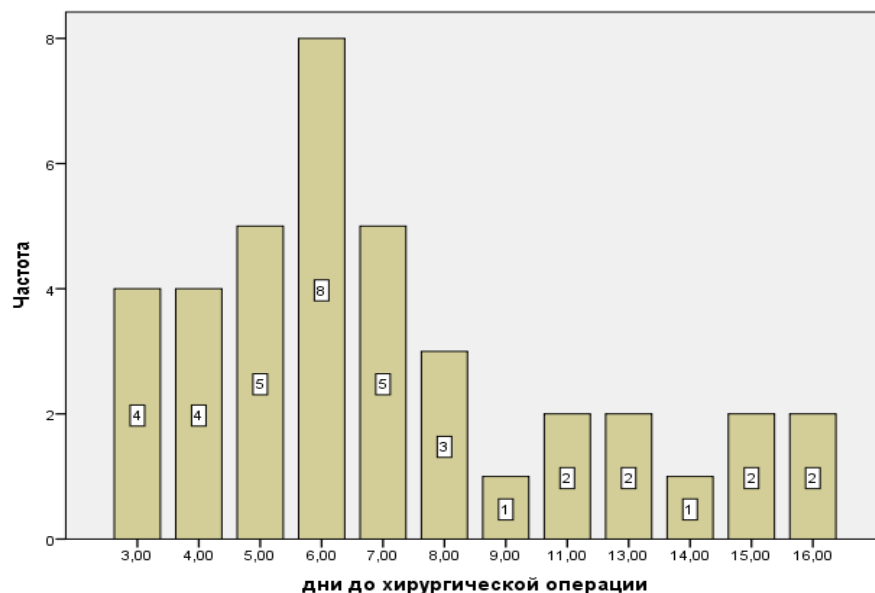


Рисунок 2. Сроки выполнения хирургической операции.

(Figure 2. The timing of the surgical operation).

Средняя длительность госпитализации в стационаре пациентов, получивших хирургическое лечение, составило – 11 дней. Средний срок послеоперационной иммобилизации верхней конечности косыночной повязкой составил – 28 дней. Восстановительное лечение функции плечевого сустава проводилось в стационарных (13%), амбулаторных (69%) условиях и самостоятельно пациентом (18%). Оценка отдаленных результатов проводилась в период от 1 года до 2,5 лет после операции. Частота осложнений после хирургического лечения составила 32% ($n=12$), из них контрактура плечевого сустава – 26%, асептический некроз головки плечевой кости – 5% и нейропатия подмышечного нерва – 1%. Из всех прооперированных пациентов 75% были довольны результатом лечения. Средняя оценка восстановления функций плечевого сустава по шкале Constant-Murley составила – 88 баллов.

Обсуждение результатов.

Переломы проксимального отдела плечевой кости чаще происходят у лиц пожилого возраста, чем среди молодой популяции и по частоте встречаемости стоят на третьем месте после переломов проксимального метаэпифиза лучевой кости и шейки бедренной кости [5,10]. Более 70% пациентов, получивших перелом проксимального отдела плеча, являются людьми старше 60 лет и примерно 75% из них составляют женщины [1,2]. В проведенном нами исследовании средний возраст пострадавшего по городу Семей составил 62 года, чаще всего плечевую кость ломали

женщины, что соответствует эпидемиологическим данным из зарубежной литературы.

Большинство пострадавших являлись жителями города Семей, которые в основном поступали в отделение «политравмы» в день получения травмы. Жители близлежащих сел и районных центров вначале госпитализировались по месту жительства, затем перенаправлялись в город, из-за чего удлинялось время выполнения экстренной операции. Полученные результаты заставляют задуматься о проблеме уровня подготовки специалистов и отсутствия необходимого оборудования в центральных районных больницах, необходимого для оказания специализированной травматологической помощи.

По типу перелома преобладали 2-х фрагментные оскольчатые переломы хирургической шейки плечевой кости, которые в нашем исследовании составили 33% от всех фиксированных случаев. Схожие данные представлены в научных публикациях [4]. Преобладание какого-либо вида перелома по классификации АО/ОТА в определенной возрастной категории нами обнаружено не было.

В проведенном исследовании 33% от всех пациентов подверглись хирургическому лечению, хотя по данным мировой литературы до 80% всех переломов проксимального отдела плечевой кости характеризуются минимальным смещением костных отломков, и могут быть успешно пролечены консервативно [3,16]. По нашему мнению, это связано с обращением в стационар чаще пациентов со сложным типом перелома, а также с малым количеством

пролеченных случаев. Нами было обнаружено, что при сложных и мультифрагментарных переломах проксимального отдела плечевой кости в основном использовался метод накостного остеосинтеза блокируемой пластиной и винтами. Закрытый внутрикостный блокирующий остеосинтез был применен только при простых переломах хирургической шейки плечевой кости. Остальные методы остеосинтеза спицами, винтами и нерассасывающиеся шовные материалы были использованы в основном для фиксации перелома большого бугра.

Наиболее частым осложнением хирургических методов лечения была различной степени контрактура плечевого сустава. Которая, возможно, связана с длительной иммобилизацией верхней конечности и поздним началом реабилитации. Асептический некроз головки плечевого сустава развился лишь у двоих пациентов, у одного пациента обнаружена посттравматическая нейропатия подмышечного нерва. Больше всего осложнений наблюдалось после накостного остеосинтеза блокируемой пластиной, что объясняется частым использованием данного метода и применением его в основном при сложных переломах. Вторичного смещения костных отломков, повреждений сосудов, инфекционных осложнений и повторного оперативного вмешательства обнаружено не было. Общая частота отдаленных осложнений соответствует литературным данным [11,13].

Недостатком данного исследования является ретроспективный дизайн, и включение лишь той части населения, которая получила медицинскую помощь в городе. Возможно, были пропущены пациенты, пролеченные консервативным или хирургическим методами в стационарах пригородных районных и сельских округов города Семей. Однако, маловероятно что неполный охват населения мог существенно повлиять на результаты исследования, так как большинство пострадавших нуждающиеся в операции, были перенаправлены санитарным транспортом в БСМП города Семей.

Сильными сторонами исследования является то, что впервые был проведен анализ распространенности переломов проксимального отдела плечевой кости в популяции населения Семипалатинского региона. Нам удалось изучить такие данные, как типы переломов (согласно международной классификации АО/ОТА), возрастная категория пострадавших, виды травм, методы лечения (консервативный, хирургический, стационарный, амбулаторный) и их соотношение, причинно-следственную связь выбора хирургического метода лечения с типом перелома, койко-дни в стационаре, сроки выполнения операции, частота различных осложнений после хирургического лечения. Были определены проблемы с выполнением хирургического лечения указанных травм в условиях районных центров, что выражалось в систематическом перенаправлении пациентов в БСМП города Семей.

Выводы.

На основании результатов данного исследования можно сделать следующие выводы:

- Переломы проксимального отдела плечевой кости чаще встречались у пациентов пожилого возраста, преобладали лица женского пола;
- Большинство травм были изолированными, лишь незначительная часть была вследствие политравмы;
- Половину всех зафиксированных случаев составили переломы хирургической шейки плечевой кости (11A2.1 и 11A2.2);
- Большинство пострадавших получили травму в городе, сроки госпитализации у жителей сельской местности были больше;
- Больше всего применялось консервативное лечение, среди хирургических методов чаще был использован накостный остеосинтез блокируемой пластиной и винтами;
- Консервативное лечение чаще всего применялось в связи с отказом пациента от предложенного оперативного вмешательства;
- У 1/3 всех прооперированных пациентов были выявлены различные отдаленные осложнения;

Конфликт интересов.

Авторы не заявляют о конфликте интересов.

Вклад авторов:

Мусабеков А.С., Жұмақан М.С. – концепция, поиск и сбор материалов, написание статьи.

Жунусов Е.Т. – редактирование, систематический анализ.

Тлемисов А.С., Токтаров Е.Н. – статистический анализ результатов, систематизация источников.

Джунусов Т.Г., Бокембаев Н.А., Касымов Ж.М. – сбор материалов, клиническое обследование пациентов, изучение и написание отдаленных результатов.

Финансирование.

Данное исследование выполнено в рамках проекта грантового финансирования Комитета науки Министерства образования и науки Республики Казахстан: ИРН AP13067824 «Разработка и оптимизация методов диагностики и хирургической реабилитации травм с применением искусственного интеллекта и робототехники».

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

Литература:

1. Akshar H. Patel, J. Heath Wilder, Sione A. Ofa, Olivia C. Lee How age and gender influence proximal humerus fracture management in patients older than fifty years // JSES International, 2021 Dec 17.6(2):253-258. doi: 10.1016/j.jseint.2021.11.007.
2. Amit Piple, Christian Taylor Smith, David W. Barton, Jonathan J. Carmouche Proximal Humerus Fractures in the Geriatric Population Present an Opportunity to Improve Recognition and Treatment of Osteoporosis // Geriatric Orthopaedic Surgery & Rehabilitation, Volume 11: 1-6. DOI: 10.1177/2151459320935103.
3. Beeres F.J.P., Hallensleben N.D.L., Rhemrev S.J., Goslings J.C., Oehme F., Meylaerts S.A.G., et al. Plate fixation of the proximal humerus: an international multicentre comparative study of postoperative complications // Arch Orthop Trauma Surg. 2017. 137(12):1685–92.

4. Bergdahl C., Ekholm C., Wennergren D., Nilsson F., Möller M. Epidemiology and patho-anatomical pattern of 2,011 humeral fractures: Data from the Swedish Fracture Register // *BMC Musculoskelet Disord*. 2016. 17(1). p. 320-332.
5. Clinton J., Franta A., Polissar N.L., Neradilek B., Mounce D., Fink H.A., et al. Proximal humeral fracture as a risk factor for subsequent hip fractures // *J Bone Jt Surg - Ser A*. 2009. 91(3):503-11.
6. Deepak C.D., Ravoof A., Baruah M.J. Functional outcome of displaced proximal humerus fractures managed by proximal humerus interlocking system plate // *Int J Res Orthop*. 2017. 3(3):583.
7. Dilisio M.F., Nowinski R.J., Hatzidakis A.M., Fehringer E.V. Intramedullary nailing of the proximal humerus: Evolution, technique, and results // *J Shoulder Elb Surg [Internet]*. 2016. 25(5): e130-8.
8. Doursounian L., Le Sant A., Mauprivez R., Miquel A., Beauthier-Landauer V. Open reduction and internal fixation of three- and four-part proximal humeral fractures by intra-focal distraction: observational study of twenty five cases // *Int Orthop*. 2016. 40(11):2373-82.
9. Feissli S., Audigé L., Steinitz A., Müller A.M., Rikli D. Treatment options for proximal humeral fractures in the older adults and their implication on personal independence // *Arch Orthop Trauma Surg*. 2020;140(12).
10. Gerard P. Slobogean, Herman Johal, Kelly A. Lefavre, Norma J. MacIntyre, Sheila Sprague, Slobogean et al. A scoping review of the proximal humerus fracture literature // *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2015. 16:112. DOI 10.1186/s12891-015-0564-8.
11. Giorgio Maria Calori, Massimiliano Colomb, Miguel Simon Bucci, Piero Fadigati, Alessandra Ines Maria Colombo Complications in proximal humeral fractures. *Injury*, August 05, 2016, DOI: 10.1016/j.injury.2016.07.039.
12. Gracitelli M.E.C., Dotta T.A.G., Assunção J.H., Malavolta E.A., Andrade-Silva F.B., Kojima K.E., et al. Intraobserver and interobserver agreement in the classification and treatment of proximal humeral fractures // *J Shoulder Elb Surg*. 2017. 26(6):1097-102.
13. Jan Dauwe, Gregory Walters, Lukas A. Holzer, Kris Vanhaecht, Stefaan Nijs Failure after proximal humeral fracture osteosynthesis: a one-year analysis of hospital-related healthcare cost // *International Orthopaedics*. 2020. 44: 1217-1221. doi.org/10.1007/s00264-020-04577.
14. Karol Ratajczak, Grzegorz Szczesny, Paweł Małydk. Comminuted fractures of the proximal humerus - principles of the diagnosis, treatment and rehabilitation // *Ortopedia Traumatologia Rehabilitacja*. 2019 Apr 30. 21(2):77-93. doi: 10.5604/01.3001.0013.1544.
15. Launonen A.P., Lepola V., Saranko A., Flinkkilä T., Laitinen M., Mattila V.M. Epidemiology of proximal humerus fractures // *Arch Osteoporos*. 2015. 10(1):1-5.
16. Reinier B. Beks, Yassine Ochen, Herman Frima, Diederik P., Olivier van der Meijden Operative versus nonoperative treatment of proximal humeral fractures: a systematic review, meta-analysis, and comparison of observational studies and randomized controlled trials // *Journal of Shoulder and Elbow. Surgery Volume 27, Issue 8, P1526-1534, August 01, 2018. DOI: 10.1016/j.jse.2018.03.009.*
17. Shi X., Liu H., Xing R., Mei W., Zhang L., Ding L., et al. Effect of intramedullary nail and locking plate in the treatment of proximal humerus fracture: An update systematic review and meta-analysis // *J Orthop Surg Res*. 2019. 14(1):1-11.
18. Tadv N.D., Deveshwar R.N., Patel Y.C. Treatment of proximal humerus fracture using proximal humerus locking plating // *Int J Res Orthop*. 2017. 3(4):670.
19. Valenti P., Zampeli F., Ciais G., Kany J., Katz D. The initial treatment of complex proximal humerus fracture affects the outcome of revision with reverse shoulder arthroplasty // *Int Orthop*. 2020. 44(7). p. 260-274.
20. Vachtsevanos L., Hayden L., Desai A.S., Dramis A. Management of proximal humerus fractures in adults. 2014. 5(5):685-93.

Контактная информация:

Мусабеков Арман Слямжанович – докторант PhD по специальности «Медицина» НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан

Почтовый адрес: Республика Казахстан, г. Семей, ул. Панфилова 80 Б, кв. 19.

E-mail: arm_85@mail.ru

Телефон: +8-775-370-91-76.

Received: 02 June 2022 / Accepted: 15 August 2022 / Published online: 31 August 2022

DOI 10.34689/SH.2022.24.4.017

UDC 616.441-006

GENOMIC INSTABILITY IN ONCOCYTIC FOLLICULAR ADENOMA OF THE THYROID

Zhanna U. Kozykenova¹, <http://orcid.org/0000-0001-7420-2279>

Madina R. Madiyeva¹, <https://orcid.org/0000-0001-6431-9713>

Gulzira S. Shalgimbayeva²,

Zhanna B. Mussazhanova³, <http://orcid.org/0000-0002-7315-7725>

¹ NCJSC “Semey medical university”, Semey c., Republic of Kazakhstan;

² KGP on the REM “Almaty Oncological Center”, Almaty c., Republic of Kazakhstan;

³ Department of Tumor and Diagnostic Pathology, Atomic Bomb Disease Institute, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki, Japan.

Resume

Oncocytic follicular adenomas of the thyroid are neoplasms of follicular cell origin that are predominantly composed of large polygonal cells with eosinophilic and granular cytoplasm. However, the pathological characteristics of these tumors are the largely unexplored. The diagnosis of malignancy is reliably based on histological evidence of capsular invasion or vascular invasion, extrathyroidal local tissue invasion, and nodal or distant metastasis. Both the initiation and progression of cancer can be caused by an accumulation of genetic mutations that can induce genomic instability.

Keywords: adenoma, oncocytic cells, tumor, nuclear foci.

Резюме

ГЕНОМНАЯ НЕСТАБИЛЬНОСТЬ ПРИ ОНКОЦИТАРНОЙ Фолликулярной Аденоме Щитовидной Железы

Жанна У. Козыкенова¹, <http://orcid.org/0000-0001-7420-2279>

Мадина Р. Мадиева¹, <https://orcid.org/0000-0001-6431-9713>

Гульзира С. Шалгимбаева²,

Жанна Б. Мусажанова³, <http://orcid.org/0000-0002-7315-7725>

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

² КГП на ПХВ «Онкологический центр города Алматы», г. Алматы, Республика Казахстан;

³ Отделение опухолевой и диагностической патологии, Высшая школа биомедицинских наук Университета Нагасаки, Япония.

Онкоцитарная фолликулярная аденома (ОФА) диагностируется при отсутствии доказательств о капсулярной и сосудистой инвазии, а также при отсутствии ядерных особенностей папиллярной карциномы при щитовидных поражениях заключенных в капсулу, также и онкоцитарная фолликулярная карцинома диагностируется при проявлении как сосудистых, так и/или капсулярных инвазии при отсутствии ядерных особенностей папиллярной карциномы. Тем не менее, клиническое значение онкоцитарного изменения в опухоли щитовидной железы остается неясным и спорным. Диагноз злокачественного новообразования надежно основывается на гистологических данных о капсулярной или сосудистой инвазии, инвазии в экстратиреоидную локальную ткань и узловых или отдаленных метастазах. Как возникновение, так и прогрессирование рака может быть вызвано накоплением генетических мутаций, которые могут вызвать нестабильность генома.

Ключевые слова: аденома, онкоциты, опухоль, ядерные очаги.

Түйіндеме

ҚАЛҚАНША БЕЗІ Фолликулярлық Ісіктері Онкоцитарлық Түрінің Геномдық Тұрақсыздығы

Жанна У. Қозыкенова¹, <http://orcid.org/0000-0001-7420-2279>

Мадина Р. Мадиева¹, <https://orcid.org/0000-0001-6431-9713>

Гульзира С. Шалгимбаева²,

Жанна Б. Мусажанова³, <http://orcid.org/0000-0002-7315-7725>

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

² Алматы қаласының онкологиялық орталығы, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

³ Атом бомбасы ауруы институтының ісіктер және диагностикалық патология бөлімі, Нагасаки университеті, Нагасаки қ., Жапония.

Онкоцитарлық фолликулярлық аденома капсулалық және тамырлы инвазия белгілері болмаған кезде, сондай-ақ қалқанша безінің капсулдалған зақымдануында папиллярлық карциноманың ядролық белгілері болмаған кезде

диагноз қойылады, ал онкоцитарлық фолликулярлық карцинома капсулалық және тамырлы инвазия белгілері болғанда диагноз қойылады. Дегенмен, қалқанша безінің ісіндегі онкоцитарлы өзгерістің клиникалық мәні түсініксіз және даулы болып қала береді. Қатерлі ісік диагнозы капсулалық және тамырлық инвазияның, экстратиреоидты жергілікті инвазияның, орталықты және шектелген метастаздардың гистологиялық көріністерімен нақты негізделеді. Қалқанша безі ісіктерінің онкоцитарлық өзгерістерінің клиникалық маңыздылығы түсініксіз және даулы болып қалуда. Қатерлі ісіктің пайда болуы және дамуы генетикалық мутациялардың жинақталуымен себеп болады, өз кезегінде геномдық тұрақсыздыққа әкелуі мүмкін. Осы зерттеменің мақсаты- қалқанша безі фолликулярлық ісіктері онкоцитарлық түрінің геномдық тұрақсыздығының дәрежесін бағалау болды.

Түйінді сөздер: аденома, онкоцитарлық жасушалар, ісік, ядролық фокус.

Bibliographic citation:

Kozykenova Zh., Madiyeva M.R., Shalgimbayeva G.S., Mussazhanova Zh.B. Genomic instability in oncocyctic follicular adenoma of the thyroid // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2022, (Vol.24) 4, pp. 133-136. doi 10.34689/SH.2022.24.4.017

Қозыкенова Ж.У., Мадиева М.Р., Шалгимбаева Г.С., Мусажанова Ж.Б. Геномная нестабильность при онкоцитарной фолликулярной аденоме щитовидной железы // *Наука и Здравоохранение*. 2022. 4(Т.24). С. 133-136. doi 10.34689/SH.2022.24.4.017

Қозыкенова Ж.У., Мадиева М.Р., Шалгимбаева Г.С., Мусажанова Ж.Б. Қалқанша безі фолликулярлық ісіктері онкоцитарлық түрінің геномдық тұрақсыздығы // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2022. 4 (Т.24). Б. 133-136. Doi 10.34689/SH.2022.24.4.017

Background

Oncocytic follicular adenomas (FA) of the thyroid, also known as oxyphilic adenomas or Hurthle cell adenomas, are neoplasms of cells of follicular origin, predominantly consisting of large polygonal cells with eosinophilic granular cytoplasm rich in mitochondria [1].

Oncocytic follicular adenoma (OFA) shall be diagnosed in the absence of evidence of capsular and vascular invasion, as well as in the absence of nuclear features of papillary carcinoma in encapsulated thyroid lesions, and

oncocyctic follicular carcinoma shall be diagnosed in the presence of both vascular and/or capsular invasion in the absence of nuclear features of papillary carcinoma [4,7].

The clinical significance of oncocyctic changes in thyroid tumors remains unclear and controversial. It is believed that the transformation of Hurthle cells is caused by an imbalance between mitochondrial proliferations on the one hand, and mitochondrial destruction on the other hand, which leads to the accumulation of mitochondria (Figure 1).

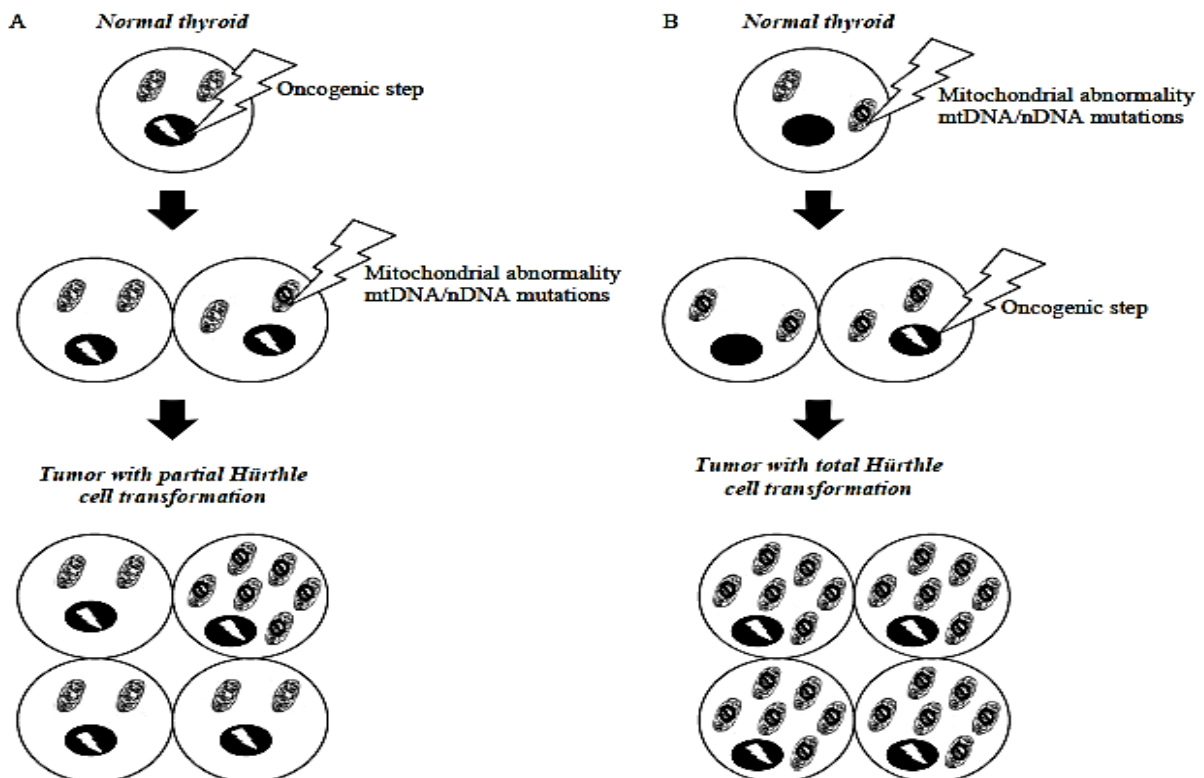


Figure 1. Depiction of case (A) with partial transformation of Hurthle cells and case (B) with complete transformation of Hurthle cells. If oncogenic mitochondrial pathology, the tumor may have partial Hurthle cell transformation (A); if mitochondrial pathology is preceded by an oncogenic stage, it is likely that the tumor demonstrates a general transformation of Hurthle cells (B).

Some studies have shown that oncocyctic carcinomas are more "aggressive" than the usual types of highly differentiated thyroid cancers, and as a result lead to a higher metastasis rate and low survivability; therefore, an aggressive surgical regimen is recommended for all oncocyctic follicular tumors. On the other hand, other studies show that oncocyctic follicular tumors are not more "aggressive" than their conventional counterparts [5,3,9].

53BP1 is a nuclear protein that rapidly localizes to DNA double-strand breaks and activates p53 along with other kinases that play a key role in DNA repair, cell cycle arrest, and apoptosis [8,10,11]. Expression of 53BP1 in immunofluorescence analysis shows different patterns of gene expression, which are distinguished by different malignant activity of the tissue. nuclear foci expression of 53BP1 episodically show the occurrence of a response to DNA damage in cancer cells [2,4]. The presence of episodic DDR (protein DNA damage response) for episodic DSB (DNA double-strand breaks) is one of the biological future indicators for comparative genomic hybridization.

Aim. To assess the degree of genomic instability in oncocyctic follicular adenoma of the thyroid gland.

Materials and methods

A total of 24 surgically resected formalin-fixed, paraffin-embedded (FFPE) thyroid tumors, including 12 oncocyctic and 12 normal follicular adenomas, were available for this study.

CGH analysis was performed based on comparative genomic hybridization array (aCGH) for genomic DNA analysis.

A standard immunofluorescence method was used to detect 53BP1 with anti-53BP1 polyclonal antibodies.

Results

In this study, we classified 53BP1 immunoreactivity into three types: I) stable: no or weak nuclear staining; II) intermediate: one or two discrete nuclear foci; III) unstable: three or more discrete nuclear foci and intense heterogeneous nuclear staining (Figure 2).

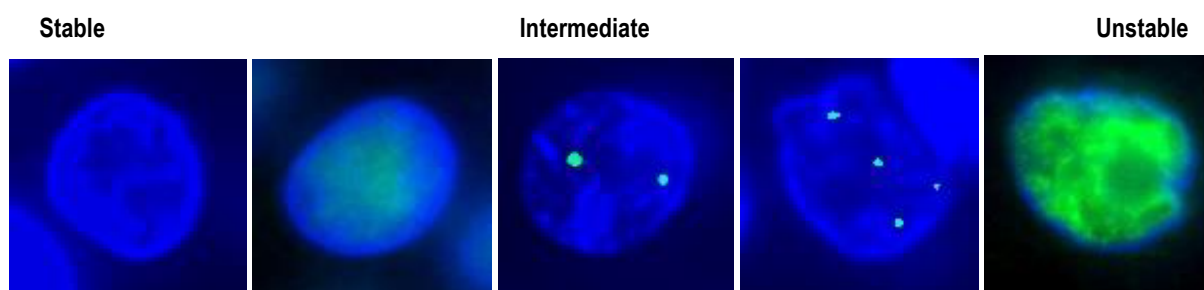


Figure 2. Representative images of 53BP1 staining patterns: stable type; intermediate type; and unstable type.

Expression of 53BP1 in oncocyctic follicular adenomas shows the formation of foci with intense heterogeneous nuclear staining and in normal follicular adenomas shows one discrete nuclear foci. In relation to the stable type of 53BP1 expression, the unstable type showed an increase during carcinogenesis [6].

It should be noted that in this study, the frequency of unstable expression of 53BP1 was significantly higher in oncocyctic follicular adenoma than in normal, according to Fisher's exact test ($p = 0.0028$), as shown in the table.

Table 1.

Comparison of the expression type of 53BP1 in oncocyctic and normal follicular adenomas.

Types	53BP1 expression types		
	Stable	Intermediate	Unstable
Normal follicular Adenomas (n=12)	9 (75%)	3 (25%)	0
Oncocyctic (n=12)	1 (8.3%)	5 (41.7%)	6 (50%)
p-value	0.0028**		

Then, we investigated the association between 53BP1 expression pattern and genomic instability using comparative genomic hybridization. Statistical analysis showed that total CNAS length (abberation copy number) was significantly longer in oncocyctic follicular adenomas (p

$= 0.0350$, mean 884.3 MBP, range 466-1526) than in normal follicular adenomas (mean 84.5 MBP, range 21-239), as well as the total number of CNAS was also significantly higher in the oncocyctic variant ($p = 0.0432$, mean 109.5 genes, range 21-179) compared with normal follicular adenomas (mean 20.5 genes, range 3-54).

Based on the aCGH results, we further examined certain chromosomal loci where significantly higher amplification occurs. Chromosome 1 amplification was found in the oncocyctic variant, but not in normal follicular adenomas. To test this finding, we evaluated by FISH analysis and our result focused tumors on the TP73 protein. Correlation analysis between 53BP1 and TP73 expression showed a significant positive correlation ($R = 0.5983$, $p = 0.0020$), showing that unstable 53BP1 expression correlates with elevated levels of TP73 expression in oncocyctic follicular adenomas.

Interpretation

This study shows for the first time the existence of differences in the type of expression of 53BP1 between oncocyctic and normal follicular adenomas. The prevalence of unstable expression of 53BP1 immunoreactivity suggests the induction of endogenous DDR (DNA damage response) mechanisms, which was significantly higher in oncocyctic than in normal follicular adenomas, indicating a higher level of genomic instability in oncocyctic follicular adenomas. This study also showed higher levels of CNA in tumor DNA of

oncocytic follicular adenomas, showing unstable expression of 53BP1, providing further evidence for a role for genomic instability in oncocytic follicular adenomas variant and its association with the 53BP1 expression pattern.

Unstable expression of 53BP1 in oncocytic follicular adenoma showed an association with higher levels of CNA by aCGH and had a significant positive correlation with the level of expression of tumor protein 73.

Our data indicate a higher level of genomic instability in the oncocytic variant compared to conventional follicular adenomas.

Conclusion

Thus, this may be an assumption that mitochondrial dysfunction can block the process of apoptosis, which results in an increase in the survivability of genetically damaged cells and, at the same time, in genome instability during oncogenesis in oncocytic neoplasms.

Further study is required to elucidate the mechanisms underlying the increase in DNA double-strand breaks in oncocytic follicular adenomas.

Authors' Contributions: Zhanna U. Kozykenova, Madina R. Madiyeva, Gulzira S. Shalgimbayeva, Zhanna B. Mussazhanova - 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: endocrine journal.
Doi:10.1507/endocrj.EJ15-0629

References:

1. Carcangiu M.L., Bianchi S., Savino D. et al. Follicular Hurthle cell tumors of the thyroid gland // *Cancer*. 1991. Vol. 63. P. 1944-1953.
2. Coleman W.B., Tsongalis G.J. The role of genomic instability in human carcinogenesis // *Anticancer Res*. 1999. Vol.19. P. 4645-4664.
3. Hag M., Harmer C. Differentiated thyroid carcinoma with distant metastases at presentation: prognostic factors and outcome // *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005. Vol.63. P.87-93.
4. Montone K.T., Baloch Z.W., LiVolsi V.A. The thyroid Hurthle (oncocytic) cell and its associated pathologic conditions: a surgical pathology and cytopathology review // *Arch Pathol Lab Med*. 2008. Vol. 132. P. 1241-1250.
5. McDonald M.P., Sanders L.E., Silverman M.L. et al. Hurthle cell carcinoma of the thyroid gland: prognostic factors and results of surgical treatment // *Surgery*. 1996. Vol. 120. P.1000-1004; discussion 1004-1005.
6. Nakashima M., Suzuki K., Meirmanov S. et al. Foci formation of P53-binding protein 1 in thyroid tumors: activation of genomic instability during thyroid carcinogenesis // *Int J Cancer*. 2008. Vol.122. P.1082-1088.
7. Rosai J., Kuhn E., Carcangiu M.L. Pitfalls in thyroid tumour pathology // *Histopathology*. 2006. Vol. 49. P.107-120.
8. Rappold I., Iwabuchi K., Date T., Chen J. Tumor suppressor p53 protein 1 (53BP1) is involved in DNA damage-signaling pathways // *J Cell Biol*. 2001. Vol. 153. P.613-620.
9. Shaha A.R., Loree T.R., Shah J.P. Prognostic factors and risk group analysis in follicular carcinoma of the thyroid // *Surgery*. 1995. Vol.118. P.1131-1136; discussion 1136-1138.
10. Schults L.B., Chehab N.H., Malikzay A., Halazonetis T.D. p53 binding protein 1 (53BP1) is an early participant in the cellular response to DNA double-strand breaks // *J Cell Biol*. 2000. Vol.151. P. 1381-1390.
11. Ward LM., Minn K., van Deursen J., Chen J. p53 Binding protein 53BP1 is required for DNA damage responses and tumor suppression in mice // *Mol Cell Biol*. 2003.Vol. 23. P.2556-2563.

Contact Information

Kozykenova Zhanna Ukoshovna - Head of the Department of Pathological Physiology named after T.A. Nazarova,, NCJSC "Semey medical university", Semey c., Republic of Kazakhstan

Address: Republic of Kazakhstan, 071400, Semey c., Abaya st. 103

Phone: 87775835617

E-mail: alicher-02@mail.ru

Received: 29 March 2022 / Accepted: 15 August 2022 / Published online: 31 August 2022

DOI 10.34689/SH.2022.24.4.018

UDC 616.34-07:616.8-071

THE ROLE OF THE INTESTINAL MICROBIOTA IN THE DEVELOPMENT OF AUTOIMMUNE RHEUMATIC DISEASES

Yuliya V. Petrova¹, <https://orcid.org/0000-0003-1910-7169>

Raifa L. Ivanova¹, <https://orcid.org/0000-0001-9851-2255>

Aigul M. Tugelbayeva², <https://orcid.org/0000-0002-4920-3525>

Elena. V. Zonova³, <https://orcid.org/0000-0001-8529-4105>

Yurii F. Lobanov⁴, <https://orcid.org/0000-0001-6284-1604>

Maiya V. Goremykina¹, <https://orcid.org/0000-0002-5433-7771>

¹ Department of Rheumatology and Non-Infectious Diseases, NJSC «Semey Medical University», Semey c., Republic of Kazakhstan;

² Department of Propaedeutics of Childhood Diseases, NJSC «Semey Medical University», Semey c., Republic of Kazakhstan;

³ Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk c., Russian Federation;

⁴ Department of Propaedeutics of Childhood Diseases, Altai State Medical University, Barnaul c., Russian Federation.

Abstract

Introduction: The gut microbiota plays an important role in developing rheumatoid arthritis (RA), ankylosing spondylitis (AS), psoriatic arthritis (PsA), juvenile idiopathic arthritis (JIA) and others rheumatic diseases. Its studies promote new opportunities for improving the early diagnosis, and possibly the prevention of severe autoimmune rheumatic diseases, as well as correcting the tactics of a personalized approach to treatment.

Aim: This review evaluates the relevant information on the relationship between changes in the microbiota and the development of rheumatic diseases in children and adults.

Search strategy: Literature search was carried out using PubMed (Medline), Scopus databases, eLibrary.ru, Google Scholar by keywords: "gut microbiome", "microbiota", "rheumatoid arthritis", "rheumatic diseases", "spondyloarthropathies". The search depth is 20 years (2000-2021). The original language is English. *Inclusion criteria:* reports of randomized and cohort studies conducted on large populations, meta-analyses and systematic reviews. *Exclusion criteria:* articles describing single cases, series of cases, as well as experimental work on animals. Out of 113 literary sources, 78 were selected as analytical material for this article.

Summary: Analysis of the sources showed that the conducted studies revealed deviations in the diversity of intestinal microflora in patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis. The main attention was paid to cataloging the microorganisms present, identifying the relationship between microbial species and diseases. Differences in the composition of the microbiota in children and adults have been established. Currently, the relationship of various factors, such as gender, age, race, living conditions, geographical location, remains not completely explored. However, there are no long-term studies with the collection of samples of the intestinal microbiome in several time intervals: before and after the appointment of basic anti-inflammatory therapy, against the background of ineffective therapy, as well as tracking the relationship with the nature of the course, the activity of the disease or the intensity of symptoms.

Key words: gut microbiome, microbiota, rheumatoid arthritis, rheumatic diseases, spondyloarthropathies.

Резюме

РОЛЬ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ В РАЗВИТИИ АУТОИММУННЫХ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Юлия В. Петрова¹, <https://orcid.org/0000-0003-1910-7169>

Райфа Л. Иванова¹, <https://orcid.org/0000-0001-9851-2255>

Айгуль М. Тугелбаева², <https://orcid.org/0000-0002-4920-3525>

Елена В. Зонова³, <https://orcid.org/0000-0001-8529-4105>

Юрий Ф. Лобанов⁴, <https://orcid.org/0000-0001-6284-1604>

Майя В. Горемыкина¹, <https://orcid.org/0000-0002-5433-7771>

¹ Кафедра ревматологии и неинфекционных болезней, НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан;

² Кафедра пропедевтики детских болезней, НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан;

³ Новосибирский Государственный медицинский университет, г. Новосибирск, Российская Федерация;
⁴ Кафедра пропедевтики детских болезней, Алтайский Государственный медицинский университет, г. Барнаул, Российская Федерация.

Введение. Микробиота кишечника играет важную роль в развитии ревматоидного артрита (РА), анкилозирующего спондилита (АС), псориатического артрита (ПсА), ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) и других ревматических заболеваний. Исследование микробиоты открывают новые возможности для улучшения ранней диагностики, а возможно и профилактики тяжелых аутоиммунных ревматических заболеваний, а также коррекции тактики персонализированного подхода к лечению.

Цель: В этом обзоре оценивается актуальная информация о взаимосвязи между изменениями микробиоты и развитием ревматических заболеваний у детей и взрослых.

Стратегия поиска: Поиск литературы осуществлялся с использованием баз данных PubMed (Medline), Scopus, eLibrary.ru, Google Scholar, по ключевым словам, «микробиом кишечника», «микробиота», «ревматоидный артрит», «ревматические заболевания», «спондилоартропатии». Глубина поиска 20 лет (2000-2021). Язык оригинала английский. *Критерии включения:* отчеты о рандомизированных и когортных исследованиях, проведенных на больших популяциях, мета-анализы и систематические обзоры. *Критерии исключения:* статьи, описывающие единичные случаи, серии случаев, а также экспериментальные работы на животных. Из 113 литературных источников в качестве аналитического материала для данной статьи были отобраны 78.

Выводы: Анализ источников показал, что проведенные исследования выявили отклонения в разнообразии кишечной микрофлоры у больных ревматоидным артритом, анкилозирующим спондилитом, псориатическим артритом. Основное внимание уделялось каталогизации присутствующих микроорганизмов, выявлению связи между видами микробов и болезнями. Установлены различия в составе микробиоты у детей и взрослых. В настоящее время взаимосвязь различных факторов, таких как пол, возраст, раса, условия жизни, географическое положение, остается не до конца изученной. Однако отсутствуют длительные исследования со сбором образцов кишечного микробиома в несколько временных интервалов: до и после назначения базисной противовоспалительной терапии, на фоне неэффективной терапии, а также отслеживание связи с характером течения, активности заболевания или интенсивности симптомов.

Ключевые слова: микробиом кишечника, микробиота, ревматоидный артрит, ревматические заболевания, спондилоартропатии.

Түйіндеме

АУТОИММУНДЫ РЕВМАТИКАЛЫҚ АУРУЛАРДЫҢ ДАМУЫНДА ІШЕК МИКРОБИОТАСЫНЫҢ РӨЛІ

Юлия В. Петрова¹, <https://orcid.org/0000-0003-1910-7169>

Райфа Л. Иванова¹, <https://orcid.org/0000-0001-9851-2255>

Айгуль М. Тугелбаева², <https://orcid.org/0000-0002-4920-3525>

Елена В. Зонова³, <https://orcid.org/0000-0001-8529-4105>

Юрий Ф. Лобанов⁴, <https://orcid.org/0000-0001-6284-1604>

Майя В. Горемыкина¹, <https://orcid.org/0000-0002-5433-7771>

¹ Ревматология және жұқпалы емес аурулар кафедрасы, "Семей медицина университеті" КЕАҚ, Семей қ., Қазақстан Республикасы;

² Балалар аурулары пропедевтикасы кафедрасы, "Семей медицина университеті" КЕАҚ, Семей қ., Қазақстан Республикасы;

³ Новосибирск мемлекеттік медицина университеті, Новосибирск қ., Ресей Федерациясы;

⁴ Балалар аурулары пропедевтикасы кафедрасы, Алтай мемлекеттік медицина университеті, Барнаул қ., Ресей Федерациясы.

Кіріспе: Ішек микробиотасы ревматоидты артрит (РА), анкилоздаушы спондилит (АС), псориатикалық артрит (ПСА), ювенильді идиопатиялық артрит (ЮИА) және басқа ревматикалық аурулардың дамуында маңызды рөл атқарады. Микробиотаны зерттеу ерте диагностиканы жақсартуға және мүмкін, ауыр аутоиммунды ревматикалық аурулардың алдын алуға, сондай-ақ емдеудің персонализирленген тактикасын жақсартуға жаңа мүмкіндіктер ашады.

Мақсаты: Бұл шолуда балалар мен ересектердегі микробиотаның өзгерістері мен ревматикалық аурулардың дамуы арасындағы байланыс туралы ағымдағы ақпарат бағаланады.

Іздеу стратегиясы: Әдебиеттерді іздеу PubMed (Medline), Scopus, eLibrary.ru, Google Scholar мәліметтер базасы арқылы «ішек микробиомы», «микробиота», «ревматоидты артрит», «ревматикалық аурулар», «спондилоартропатиялар» түйінді сөздерін қолдану арқылы жүргізілді. Іздеу тереңдігі 20 жыл (2000-2021). Түпнұсқа тілі – ағылшын тілі. Енгізу критерийлері: үлкен популяцияларда жүргізілген рандомизацияланған және когорттық зерттеулердің есептері, мета-талдаулар және жүйелі шолулар. Алып тастау критерийлері: жеке жағдайларды,

жағдайлар сериясын және жануарларға эксперименталды жұмысты сипаттайтын мақалалар. 113 әдеби дереккөздің 78-і осы мақалаға аналитикалық материал ретінде таңдалып алынды.

Қорытынды: Дереккөздерді талдау нәтижесінде, жүргізілген зерттеулер ревматоидты артритпен, анкилоздаушы спондилитпен, псориастикалық артритпен ауыратын науқастарда ішек микрофлорасының әртүрлілігінде ауытқулар анықталғанын көрсетті. Негізгі назар қазіргі микроорганизмдерді каталогтауға, микроб түрлері мен аурулар арасындағы байланысты анықтауға аударылды. Балалар мен ересектер микробиотасының құрамындағы айырмашылықтар анықталды. Қазіргі уақытта жыныс, жас, нәсіл, өмір сүру жағдайы, географиялық орны сияқты әртүрлі факторлардың өзара байланысы әлі толық зерттелмеген. Дегенмен, негізгі қабынуға қарсы терапияны тағайындағанға дейін және кейін, тиімсіз терапия фонында, сондай-ақ ішек микробиотасының байланысын бақылау, ауру ағымының сипаты, белсенділігі немесе симптомдардың қарқындылығын бірнеше уақыт аралықтарында ішек микробиотасының үлгілерін жинайтын ұзақ мерзімді зерттеулер жоқ.

Түйінді сөздер: ішек микробиомы, микробиота, ревматоидты артрит, ревматикалық аурулар, спондилоартропатиялар.

Bibliographic citation:

Petrova Yu.V., Ivanova R.L., Tugelbayeva A.M., Zonova E.V., Lobanov Yu. F., Goremykina M.V. The role of the intestinal microbiota in the development of autoimmune rheumatic diseases // *Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]*. 2022, (Vol.24) 4, pp. 137-145. doi 10.34689/SH.2022.24.4.018

Петрова Ю.В., Иванова Р.Л., Тугелбаева А.М., Зонова Е.В., Лобанов Ю.Ф., Горемыкина М.В. Роль кишечной микробиоты в развитии аутоиммунных ревматических заболеваний // *Наука и Здравоохранение*. 2022. 4(Т.24). С. 137-145. doi 10.34689/SH.2022.24.4.018

Петрова Ю.В., Иванова Р.Л., Тугелбаева А.М., Зонова Е.В., Лобанов Ю.Ф., Горемыкина М.В. Аутоиммунды ревматикалық аурулардың дамуында ішек микробиотасының рөлі // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2022. 4 (Т.24). Б. 137-145. doi 10.34689/SH.2022.24.4.018

Introduction

The group of autoimmune rheumatic diseases is characterized by increasing prevalence, chronic course and steady progression. They significantly reduce the overall functional status, working capacity and quality of life of sick people, which determines the great medical and socio-economic significance of this pathology [77, 66, 50]. Immunological shifts that occur under the influence of a variety of endogenous and exogenous factors play an important role in the pathogenesis of these diseases [50, 73, 27, 32]. To date, the diagnosis of autoimmune rheumatic diseases is based on the determination of various immunological indicators, which do not always provide diagnosis at preclinical and early clinical stages of the disease [23, 53, 52, 40]. At the same time, new drugs used in rheumatology have the greatest effect when they are prescribed early [43, 6]. In this regard, at the moment, there is a need for more informative, specific, and also available for everyday practice methods that allow for early diagnosis and evaluation of the effectiveness of therapy

In the last decade, a hypothesis has emerged about the connection of systemic autoimmune reactions with a violation of the regulation of immune interactions with the synanthropic intestinal microflora [27, 32, 5, 36, 38]. Using the sequencing method, deviations in the diversity of microflora were studied in patients with rheumatoid arthritis (RA), ankylosing spondylitis (AS), psoriatic arthritis (PsA). Most studies are descriptive in nature, and the mechanisms of interaction between the microbiome and the human body are still poorly understood. In the future, it is necessary to study more closely the components of the microbiota and not just their description. Such studies will contribute to the

development of new diagnostic and possibly therapeutic interventions [49, 75, 76].

Aim: to review relevant sources on the relationship between changes in the microbiota and the development of rheumatic diseases.

Search strategy. Literature search was carried out using PubMed (Medline), Scopus databases, eLibrary.ru, Google Scholar by keywords: “gut microbiome”, “microbiota”, “rheumatoid arthritis”, “rheumatic diseases”, “spondyloarthropathies”. The search depth is 20 years (2000-2021). The original language is English. *Inclusion criteria:* reports of randomized and cohort studies conducted on large populations, meta-analyses and systematic reviews. *Exclusion criteria:* articles describing single cases, series of cases, as well as experimental work on animals. Out of 113 literary sources, 78 were selected as analytical material for this article.

Microbiome and its metabolites are normal and pathological.

Microbiota is a term that is used to characterize the microbiocenosis of individual organs and systems (intestines, skin, placenta, breast milk, etc.), genetic material and relationships within an ecological niche in a certain period of time in a certain geographical area. The human microbiota includes obligate pathogens that are constantly present in the human body and play an important role in the metabolism of the host and its protection from pathogens of infectious diseases. The second component of the normal microflora is the transient microflora (allochthonous, random). The microbiome performs many important functions in the human body, such as: creation of colonization resistance; production of enzymes involved in

the metabolism of proteins, carbohydrates, lipids; production of biologically active compounds; participation in water-salt metabolism; detoxification of exogenous and endogenous substrates and metabolites, immunogenic function and much more. In turn, the composition of microflora and reproduction of its representatives are controlled by the macroorganism and can change under the influence of endogenous and exogenous factors. [66, 50, 29, 24]. The main factors affecting the composition of the microbiome: the method of birth (natural, caesarean section) and the method of feeding (breast or artificial), living conditions, diet, age-related changes, the use of medications, in particular antibiotics [35, 39, 78, 74, 30, 46]. The state of dysbiosis leads to a violation of the functions of the microflora, which in turn contributes to the development of autoimmune disorders, most clearly manifested in inflammatory bowel diseases, systemic lupus erythematosus, multiple sclerosis and various inflammatory arthritis. [25, 34, 67, 26, 56, 9].

Rheumatoid arthritis.

Rheumatoid arthritis (RA) is the most severe form of autoimmune rheumatic diseases, which is characterized by severe erosive arthritis and multiple lesions of internal organs. The disease develops in individuals with a genetic predisposition under the influence of various environmental factors and is accompanied by a global violation in the system of humoral and cellular immunity. [11, 27, 8] It has long been known that the human intestine is the largest springboard of the immune system, changes in which can serve as a source of disorders in the human body. Currently, there is a growing body of evidence that RA patients have significant changes in the composition and function of the microbiota of the mucous membranes of the gastrointestinal tract.

Already early studies between the 1970s and 2000s have already shown quantitative changes in specific bacterial species in patients with RA who had not previously received anti-rheumatic drugs, including *Clostridium perfringens* (Olhagen and Månsson, 1968), genera *Bacteroides*, *Prevotella* and *Porphyromonas* (*Eerola et al.*, 1994; *Toivanen et al.*, 2002; *Vaakhtovuo et al.*, 2008). With the advent of genome-wide sequencing technologies, new opportunities have emerged in the study of genetic associations with rheumatic diseases. After 2010, several studies using 16S RNA/DNA sequencing technology demonstrated a relatively increased amount of *Prevotella copri* in family members of patients with rheumatoid arthritis and in patients with early RA compared to healthy people in the control group [55, 37, 36, 3]. Interestingly, in patients at late stages, as well as those receiving basic methotrexate therapy, *P. Copri* increases are observed much less frequently in comparison with early stage [55, 14, 28]. *Maeda and coauthors* suggested that *P. copri* may carry an epitope providing cross-reactivity with autoantigens associated with arthritis [37]. Later, a group of scientists, in peripheral blood, isolated mononuclear cells from patients with newly diagnosed RA, identified HLA-DR-presented peptide from the 27-KD protein *P. copri* (Pc-p27). A group of patients (42%) with both newly identified and established chronic forms of RA was identified, in whom IgA against Pc-p27 was detected, the content of which positively correlated with the level of cytokines Th17 and cyclic citrullinated

peptide antibodies (anti-CCP). The remaining patients synthesized IgG against *P. copri*, which was associated with *Prevotella copri* DNA in synovial fluid, a specific Th1 immune response and a lower concentration of anti-CCP. Interestingly, the production of antibodies to *P. copri* is rare in patients with other rheumatic diseases or in healthy people, which indicates that the immune response to *P. copri* is RA-specific [36, 48, 19].

Chen and co-authors in the study of feces revealed a decrease in intestinal microbial diversity in RA patients compared to healthy people, due to the duration of the disease and the level of autoantibodies. The same authors revealed the prevalence of three types of pathogens, such as *Collinsella*, *Eggerthella* and *Faecalibacterium* in patients with advanced, late stages of the disease. [12]. At the same time, the abundance of *Collinsella* had a strong correlation with high levels of alpha-amino adipic acid and asparagine, as well as with the production of the pro-inflammatory cytokine IL17A. In addition, the *Collinsella* species was found in more severe forms of the disease [20].

Other studies in China found slightly different data. [33, 63, 13]. Patients with RA had more types of fecal *Lactobacillus* than healthy people from the control group and a decrease in the number of species of *Haemophilus*, *Faecalibacterium*. Apparently, there are differences in the composition of the microbiota due to geographical location, but reliable data confirming this assumption could not be found. [31, 51]. In addition, *Zhang X.* with co-authors using the "shotgun sequencing" method and the metagenome-wide association study (MGWAS) found that taking methotrexate in standard doses contributes to an increase in the species richness and diversity of the intestinal microbiota in patients with RA [76]. Other study, in Brazil, estimates the influence of specific DMARDs on gut microbiota composition and suggests the possible role of gut microbes and their metabolites' in response to DMARDs [51].

Spondyloarthropathies.

Spondyloarthropathies (SpA) are chronic inflammatory diseases with progressive disability, the prevalence of which ranges from 0% to 1.5-2%. [7]. This group includes ankylosing spondylitis (AS), psoriatic arthritis (PsA), reactive arthritis (ReA), AS associated with inflammatory bowel disease (IBD) (also known as enteropathic arthritis), acute anterior uveitis and the recently studied axial non-radiographic AS

In a number of studies using the sequencing method, changes in the levels of specific organisms and the diversity of intestinal microflora were revealed in patients with AS, PsA, psoriasis and IBD with extra-intestinal manifestations [7, 22, 16, 15]. The effect of dysbiosis on the development of the disease is most clearly demonstrated in IBD, however, it is noteworthy that antibodies to the molecular component of bacterial surface membranes of flagellin (CBIR-1) are associated not only with small intestine damage in Crohn's disease [36], but also with the enteropathic variant of SpA, and are also determined in some patients with AS even in the absence of clinical intestinal damage [59]. The composition of the intestinal microflora in patients with the classical variant of AS, in contrast to a healthy population, is characterized by dysbiosis with an increase in the number of bacteria of five

families: Lachnospiraceae, Ruminococcaceae, Rikenellaceae, Porphyromonadaceae and Bacteroidaceae and a decrease in the representation of bacteria of the genus Veillonellaceae and Prevotellaceae [15]. Currently, there is no convincing evidence of the role of specific bacteria (*Klebsiella pneumoniae*, *Bacteroides vulgatus*) in the pathogenesis of AS [59, 62, 60]. The data obtained are very contradictory and call into question the classical model of studying the role of microorganisms: "one microbe is one disease." A similar situation is observed in PsA and psoriasis. Recent studies have shown that in patients with psoriasis, the biodiversity in healthy areas of the skin is greater than in the affected areas. It was found that the number of *Streptococcus* and *Propionibacterium* increased in psoriasis foci [22]. With PsA, as with cutaneous psoriasis, the intestinal microflora was less diverse than in a healthy population. However, only patients with PsA had features characteristic of patients with IBD. The revealed intestinal dysbiosis was associated with a reduced content of bacteria of three families: Akkermansia, Ruminococcus and *Pseudobutyrvibrio* [22].

Children.

Childhood is a crucial period of life for the development and evolution of the gut microbiota, especially for the formation and acquisition of such fundamental functions as immunotolerance to commensal microorganisms [17]. It is noteworthy that the microbiota of a 3-year-old child is 40-60% similar to the microbiota of a healthy adult and the microbial composition in adolescence is comparable to the microbiota of an adult [47].

Several studies in young children have shown that artificial feeding is associated with an increased risk of autoimmune diseases such as ankylosing spondylitis (AS) [39]. At the same time, breastfeeding, as shown by other studies involving children with juvenile idiopathic arthritis (JIA) and healthy subjects, appears to protect against JIA [30]. Reliable data indicate changes in the composition of the fecal microbiota in children with JIA in several studies [1, 70, 44].

A recent study compared the composition of the fecal microbiota of JIA patients with a healthy control group and assessed the differences in microbial profiles between the subcategories of JIA, such as enthesitis-related arthritis (ERA) and polyarticular JIA, non-enthesitis related arthritis (nERA). Indeed, taxon-level analysis has shown that changes in the components of the fecal microbiota may be involved in subclinical intestinal inflammation and contribute to joint inflammation. In the ERA group there was a decrease in the number of Clostridiaceae and Peptostreptococcaceae, and in the nERA group there was an increase in the number of Veillonellaceae compared to the control group. The abundance of Ruminococcaceae was observed in both categories compared to healthy children [18].

Stoll and colleagues studied a group of 30 patients with ERA and 19 healthy children, as well as 11 patients with spondyloarthritis (SpA) and 10 healthy adults. The only two taxa with statistically significant differences in favor of control were the genus *Faecalibacterium* and Lachnospiraceae, while *Bifidobacterium* showed a moderate but statistically significant increase. A decrease in *F. prausnitzii* A2-165 strain levels was confirmed in patients

with ERA, and similar trends were observed in adult patients with SpA. Thus, it can be assumed that depletion of *F. prausnitzii* may play a role in the pathogenesis of ERA and SpA [61, 65, 72, 21]. This finding of a decrease in the number of *F. prausnitzii* is consistent with previous findings in both children and adults with IBD [10]. It should be noted that it is still unclear why some subjects develop ReA after an infection, while others do not [57].

Actually, Manasson with coauthors, studied the intestinal microbiota in two groups of patients undergoing infection: one group with subsequent development of ReA, and the second group infection without ReA. They found that in the first group, the number of *Erwinia* and *Pseudomonas*, as well as *Salmonella*, *Shigella* and *Campylobacter* were significantly higher in ReA than in the second group, who did not develop arthritis. It was also found that patients with ReA have a low content of commensals in the intestinal microbiota compared to the control group. ReA subjects had a statistically significant higher content of *Erwinia* and *Pseudomonas*, two known intestinal enteropathogens. This result contrasted with the control group, where the relative abundance of several genera, most of which were considered commensals, was increased, including *Blautia*, *Coprococcus*, *Roseburia* and *Collinsella* [38].

A more in-depth analysis conducted by Verma and coauthors, showed that detailed identification of the ways of interaction of the microbiota with the body can allow predicting the possible development of autoimmune pathology in individuals with ReA and IBD. The results obtained are consistent with the previous studies described above [38, 71].

It should be noted that the literature does not pay enough attention to connective tissue dysplasia (CTD) as one of the risk factors for the development of pathology of the musculoskeletal system. Despite the fact that disputes over the definition and classification of the disease still persist, few researchers have been actively studying this problem in the last decade [64, 42, 41]. It is proved that the majority of children with musculoskeletal system pathology, including arthropathies of various genesis, have symptoms of CTD, which is due to the peculiarities of the anatomical and histological structure of the musculoskeletal system, represented mainly by elements of connective tissue [54, 4, 45]. The data indicate the connection of the pathology of the musculoskeletal system with the microbiota, in particular, with yeast fungi possessing a set of enzymes (hyaluronidase, chondroitin-sulfatase) that destroy connective tissue, affecting laminin, fibronectin, fibrinogen, type 4 collagen [58, 2, 69].

Conclusion

Analysis of the sources showed that the conducted studies revealed deviations in the diversity of intestinal microflora in patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis. The main attention was paid to cataloging the microorganisms present, identifying the relationship between microbial species and diseases. However, there are no long-term studies with the collection of samples of the intestinal microbiome in several time intervals: before the appointment of basic anti-inflammatory therapy, against the background of ineffective therapy, as well as tracking the relationship with the nature of the

course, the activity of the disease or the intensity of symptoms, which can help in determining the causal relationship between the characteristics of the microbiome and the course of the disease [8, 55, 14, 20, 47]. Differences in the composition of the microbiota in children and adults have been established. Currently, the relationship of various factors, such as gender, age, race, living conditions, geographical location, remains unexplored [67, 48, 12, 70, 44]. All of the above justifies the need for further study within the framework of the concept of "barrier organ disease" of the mechanisms of communication of immune disorders with the composition of synatropic microflora. Such studies open up new opportunities for improving the early diagnosis, and possibly the prevention of severe autoimmune rheumatic diseases, as well as correcting the tactics of a personalized approach to treatment.

Ethics declarations

Authors' contribution and conflict of interest: the authors equally participated in the writing of the article and declare the absence of a conflict of interest. The authors state that none of the blocks of this article has been published in the open press and is not under consideration by other publishers.

Human and Animal Rights and Informed Consent: This article does not contain any studies with human or animal subjects performed by any of the authors.

Funding: No funding was received to assist with the preparation of this manuscript.

References:

1. Aggarwal A., Sarangi A. N., Gaur P., Shukla A., Aggarwal R. Gut microbiome in children with enteritis-related arthritis in a developing country and the effect of probiotic administration // *Clinical and Experimental Immunology*. - 2017. - Vol.187, № 3. - P. 480-489.
2. Alonso R., Llopis I., Flores C., Murgui A., Timoneda J. Different adhesins for type IV collagen on *Candida albicans*: identification of a lectin-like adhesin recognizing the 7S(IV) domain // *Microbiology-Sgm*. - 2001. - Vol.147. - P. 1971-1981.
3. Alpizar-Rodriguez D., Lesker T.R., Gronow A., Gilbert B., Raemy E., Lamacchia C., Gabay C., Finckh A., Strowig T. Prevalence of copri in individuals at risk for rheumatoid arthritis // *Annals of the Rheumatic Diseases*. - 2019. - Vol.78, № 5. - P. 590-593.
4. Bascom R., Schubart J.R., Mills S., Smith T., Zukley L.M., Francomano C.A., McDonnell N. Heritable disorders of connective tissue: Description of a data repository and initial cohort characterization // *American Journal of Medical Genetics Part A*. - 2019. - Vol. 179, № 4. - P. 552-560.
5. Belkaid Y., Hand T.W. Role of the Microbiota in Immunity and Inflammation // *Cell*. - 2014. - Vol. 157, № 1. - P. 121-141.
6. Bergstra S.A., VanDer Pol J.A., Riyazi N., Goekoop-Ruiterman Y.P., Kerstens P., Lems W., Huizinga T.W., Allaart C.F. Earlier is better when treating rheumatoid arthritis: but can we detect a window of opportunity? // *Rmd Open*. - 2020. - Vol. 6, № 1. - P. 9.
7. Breban M., Tap J., Leboime A., Said-Nahal R., Langella P., Chiocchia G., Furet J.P., Sokol H. Faecal microbiota study reveals specific dysbiosis in spondyloarthritis // *Annals of the Rheumatic Diseases*. - 2017. - Vol. 76, № 9. - P 1614-1622.
8. Brusca S.B., Abramson S.B., Scher J.U. Microbiome and mucosal inflammation as extra-articular triggers for rheumatoid arthritis and autoimmunity // *Current Opinion in Rheumatology*. - 2014. - Vol. 26, № 1. - P. 101-107.
9. Caminer A.C., Haberman R., Scher J.U. Human microbiome, infections, and rheumatic disease // *Clinical Rheumatology*. - 2017. - Vol. 36, № 12. - P. 2645-2653.
10. Cao Y., Shen J., Ran Z.H. Association between *Faecalibacterium prausnitzii* Reduction and Inflammatory Bowel Disease: A Meta-Analysis and Systematic Review of the Literature // *Gastroenterology Research and Practice*. - 2014. - Vol. 2014. - P. 7.
11. Catrina A.I., Joshua V., Klareskog L., Malmstrom V. Mechanisms involved in triggering rheumatoid arthritis // *Immunological Reviews*. - 2016. - Vol. 269, № 1. - P. 162-174.
12. Chen J., Wright K., Davis J. M., Jeraldo P., Marietta E.V., Murray J., Nelson H., Matteson E.L., Taneja V. An expansion of rare lineage intestinal microbes characterizes rheumatoid arthritis // *Genome Medicine*. - 2016. - Vol. 8. - P. 14.
13. Chiang H.I., Li J.R., Liu C.C., Liu P.Y., Chen H.H., Chen Y.M., Lan J.L., Chen D.Y. An Association of Gut Microbiota with Different Phenotypes in Chinese Patients with Rheumatoid Arthritis // *Journal of Clinical Medicine*. - 2019. - Vol. 8, № 11. - P. 18.
14. Chu X.J., Cao N.W., Zhou H.Y., Meng X., Guo B., Zhang H.Y., Li B.Z. The oral and gut microbiome in rheumatoid arthritis patients: a systematic review // *Rheumatology*. - 2021. - Vol. 60, № 3. - P. 1054-1066.
15. Costello M.E., Ciccio F., Willner D., Warrington N., Robinson P.C., Gardiner B., Marshall M., Kenna T.J., Triolo G., Brown M.A. Intestinal Dysbiosis in Ankylosing Spondylitis // *Arthritis & Rheumatology*. - 2015. - Vol. 67, № 3. - P. 686-691.
16. Costello M.E., Robinson P.C., Benham H., Brown M.A. The intestinal microbiome in human disease and how it relates to arthritis and spondyloarthritis // *Best Practice & Research in Clinical Rheumatology*. - 2015. - Vol. 29, № 2. - P. 202-212.
17. De Filippo C., Di Paola M., Giani T., Tirelli F., Cimaz R. Gut microbiota in children and altered profiles in juvenile idiopathic arthritis // *Journal of Autoimmunity*. - 2019. - Vol. 98. - P. 1-12.
18. Di Paola M., Cavalieri D., Albanese D., Sordo M., Pindo M., Donati C., Pagnini I., Giani T., Simonini G., Paladini A., Lionetti P., De Filippo C., Cimaz R. Alteration of Fecal Microbiota Profiles in Juvenile Idiopathic Arthritis. Associations with HLA-B27 Allele and Disease Status // *Frontiers in Microbiology*. - 2016. - Vol. 7. - P. 13.
19. Duvallet C., Gibbons S. M., Gurry T., Irizarry R.A., Alm E.J. Meta-analysis of gut microbiome studies identifies disease-specific and shared responses // *Nature Communications*. - 2017. - Vol. 8. - P. 10.
20. Forbes J.D., Van Domselaar G., Bernstein C.N. The Gut Microbiota in Immune-Mediated Inflammatory Diseases // *Frontiers in Microbiology*. - 2016. - Vol. 7. - P. 18.
21. Frank D.N., Amand A.L.S., Feldman R.A., Boedeker E.C., Harpaz N., Pace N.R. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in

- human inflammatory bowel diseases // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. - 2007. - Vol. 104, № 34. - P. 13780-13785.
22. Gao Z., Tseng C.H., Strober B.E., Pei Z.H., Blaser M.J. Substantial Alterations of the Cutaneous Bacterial Biota in Psoriatic Lesions // Plos One. - 2008. - Vol. 3, № 7. - P. 9.
23. Goh C.E., Kopp J., Papapanou P.N., Molitor J.A., Demmer R.T. Association Between Serum Antibodies to Periodontal Bacteria and Rheumatoid Factor in the Third National Health and Nutrition Examination Survey // Arthritis & Rheumatology. - 2016. - Vol. 68, № 10. - P. 2384-2393.
24. Goodrich J.K., Waters J.L., Poole A.C., Sutter J.L., Koren O., Blekhan R., Beaumont M., Van Treuren W., Knight R., Bell J.T., Spector T.D., Clark A.G., Ley R.E. Human Genetics Shape the Gut Microbiome // Cell. - 2014. - Vol. 159, № 4. - P. 789-799.
25. Hansen J., Gulati A., Sartor R.B. The role of mucosal immunity and host genetics in defining intestinal commensal bacteria // Current Opinion in Gastroenterology. - 2010. - Vol. 26, № 6. - P. 564-571.
26. Honda K., Littman D.R. The microbiota in adaptive immune homeostasis and disease // Nature. - 2016. - Vol. 535, № 7610. - P. 75-84.
27. Horta-Baas G., Romero-Figueroa M.D., Montiel-Jarquín A.J., Pizano-Zarate M.L., Garcia-Mena J., Ramirez-Duran N. Intestinal Dysbiosis and Rheumatoid Arthritis: A Link between Gut Microbiota and the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis // Journal of Immunology Research. - 2017. - Vol. 2017. - P. 13.
28. Jeong Y., Kim J. W., You H.J., Park S.J., Lee J., Ju J.H., Park M.S., Jin H., Cho M.L., Kwon B., Park S.H., Ji G.E. Gut Microbial Composition and Function Are Altered in Patients with Early Rheumatoid Arthritis // Journal of Clinical Medicine. - 2019. - Vol. 8, № 5. - P. 10.
29. Kim D., Zeng M.Y., Nunez G. The interplay between host immune cells and gut microbiota in chronic inflammatory diseases // Experimental and Molecular Medicine. - 2017. - Vol. 49. - P. 11.
30. Kindgren E., Fredrikson M., Ludvigsson J. Early feeding and risk of Juvenile idiopathic arthritis: a case control study in a prospective birth cohort // Pediatric Rheumatology. - 2017. - Vol. 15. - P. 9.
31. Kishikawa T., Maeda Y., Nii T., Motooka D., Matsumoto Y., Matsushita M., Matsuoka H., Yoshimura M., Kawada S., Teshigawara S., Oguro E., Okita Y., Kawamoto K., Higa S., Hirano T., Narazaki M., Ogata A., Saeki Y., Nakamura S., Inohara H., Kumanogoh A., Takeda K., Okada Y. Metagenome-wide association study of gut microbiome revealed novel aetiology of rheumatoid arthritis in the Japanese population // Annals of the Rheumatic Diseases. - 2020. - Vol. 79, № 1. - P. 103-111.
32. Littman D.R., Pamer E.G. Role of the Commensal Microbiota in Normal and Pathogenic Host Immune Responses // Cell Host & Microbe. - 2011. - Vol. 10, № 4. - P. 311-323.
33. Liu X.F., Zou Q.H., Zeng B.H., Fang Y.F., Wei H. Analysis of Fecal Lactobacillus Community Structure in Patients with Early Rheumatoid Arthritis // Current Microbiology. - 2013. - Vol. 67, № 2. - P. 170-176.
34. Luckey D., Gomez A., Murray J., White B., Taneja V. Bugs & us: The role of the gut in autoimmunity // Indian Journal of Medical Research. - 2013. - Vol. 138. - P. 732-743.
35. MacGregor A. J., Snieder H., Rigby A. S., Koskenvuo M., Kaprio J., Aho K., Silman A. J. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins // Arthritis and Rheumatism. - 2000. - Vol. 43, № 1. - P. 30-37.
36. Maeda Y., Kurakawa T., Umemoto E., Motooka D., Ito Y., Gotoh K., Hirota K., Matsushita M., Furuta Y., Narazaki M., Sakaguchi N., Kayama H., Nakamura S., Iida T., Saeki Y., Kumanogoh A., Sakaguchi S., Takeda K. Dysbiosis Contributes to Arthritis Development via Activation of Autoreactive T Cells in the Intestine // Arthritis & Rheumatology. - 2016. - Vol. 68, № 11. - P. 2646-2661.
37. Maeda Y., Takeda K. Host-microbiota interactions in rheumatoid arthritis // Experimental and Molecular Medicine. - 2019. - Vol. 51. - P. 6.
38. Manasson J., Shen N., Ferrer H.R.G., Ubeda C., Iraheta I., Heguy A., Von Feldt J. M., Espinoza L. R., Garcia Kutzbach A., Segal L. N., Ogdie A., Clemente J. C., Scher J.U. Gut Microbiota Perturbations in Reactive Arthritis and Postinfectious Spondyloarthritis // Arthritis & Rheumatology. - 2018. - Vol. 70, № 2. - P. 242-254.
39. Montoya J., Matta N. B., Suchon P., Guzman M. C., Lambert N. C., Mattei J. P., Guis S., Breban M., Roudier J., Balandraud N. Patients with ankylosing spondylitis have been breast fed less often than healthy controls: a case-control retrospective study // Annals of the Rheumatic Diseases. - 2016. - Vol. 75, № 5. - P. 879-882.
40. Moreno J. Prevotella copri and the microbial pathogenesis of rheumatoid arthritis // Reumatologia clinica. - 2015. - Vol. 11, № 2. - P. 61-63.
41. Mosca M., Tani C., Carli L., Bombardieri S. Undifferentiated CTD: A wide spectrum of autoimmune diseases // Best Practice & Research in Clinical Rheumatology. - 2012. - Vol. 26, № 1. - P. 73-77.
42. Mosca M., Tani C., Vagnani S., Carli L., Bombardieri S. The diagnosis and classification of undifferentiated connective tissue diseases // Journal of Autoimmunity. - 2014. - Vol. 48-49. - P. 50-52.
43. Moura C.S., Abrahamowicz M., Beauchamp M.E., Lacaille D., Wang Y. S., Boire G., Fortin P. R., Bessette L., Bombardier C., Widdifield J., Hanly J. G., Feldman D., Maksymowych W., Peschken C., Barnabe C., Edworthy S., Bernatsky S., Can A.I.M. Early medication use in new-onset rheumatoid arthritis may delay joint replacement: results of a large population-based study // Arthritis Research & Therapy. - 2015. - Vol. 17. - P. 9.
44. Muller P.H., de Meij T.G.J., Westedt M., de Groot E.F.J., Allaart C.F., Brinkman D.M.C., Schonenberg-Meinema D., van den Berg M., van Suijlekom-Smit L.W.A., van Rossum M., Budding A.E., ten Cate R. Disturbance of Microbial Core Species in New-Onset Juvenile Idiopathic Arthritis // Journal of Pediatric Infectious Diseases. - 2017. - Vol. 12, № 2. - P. 131-135.
45. Murray K.J. Hypermobility disorders in children and adolescents // Best Practice & Research in Clinical Rheumatology. - 2006. - Vol. 20, № 2. - P. 329-351.
46. Nakayama J., Yamamoto A., Palermo-Conde L.A., Higashi K., Sonomoto K., Tan J., Lee Y.K. Impact of Westernized Diet on Gut Microbiota in Children on Leyte Island // Frontiers in Microbiology. - 2017. - Vol. 8. - P. 18.

47. Palmer C., Bik E. M., DiGiulio D. B., Relman D.A., Brown P.O. Development of the human infant intestinal microbiota // *Plos Biology*. - 2007. - Vol. 5, № 7. - P. 1556-1573.
48. Pianta A., Arvikar S., Strle K., Drouin E.E., Wang Q., Costello C.E., Steere A.C. Evidence of the Immune Relevance of *Prevotella copri*, a Gut Microbe, in Patients With Rheumatoid Arthritis // *Arthritis & Rheumatology*. - 2017. - Vol. 69, № 5. - P. 964-975.
49. Picchianti-Diamanti A., Panebianco C., Salemi S., Sorgi M.L., Di Rosa R., Tropea A., Sgrulletti M., Salerno G., Terracciano F., D'Amelio R., Lagana B., Paziienza V. Analysis of Gut Microbiota in Rheumatoid Arthritis Patients: Disease-Related Dysbiosis and Modifications Induced by Etanercept // *International Journal of Molecular Sciences*. - 2018. - Vol. 19, № 10. - P. 11.
50. Renz H., von Mutius E., Brandtzaeg P., Cookson W.O., Autenrieth I.B., Haller D. Gene-environment interactions in chronic inflammatory disease // *Nature Immunology*. - 2011. - Vol. 12, № 4. - P. 273-277.
51. Rodrigues G.S.P., Cayres L.C.F., Goncalves F.P., Takaoka N.N.C., Lengert A.H., Tansini A., Brisotti J.L., Sasdelli C.B.G., de Oliveira G.L.V. Detection of Increased Relative Expression Units of *Bacteroides* and *Prevotella*, and Decreased *Clostridium leptum* in Stool Samples from Brazilian Rheumatoid Arthritis Patients: A Pilot Study // *Microorganisms*. - 2019. - Vol. 7, № 10. - P. 13.
52. Rogier R., Koenders M.I., Abdollahi-Roodsaz S. Toll-Like Receptor Mediated Modulation of T Cell Response by Commensal Intestinal Microbiota as a Trigger for Autoimmune Arthritis // *Journal of Immunology Research*. - 2015. - Vol. 2015. - P. 8.
53. Roszyk E., Puszczewicz M. Role of human microbiome and selected bacterial infections in the pathogenesis of rheumatoid arthritis // *Reumatologia*. - 2017. - Vol. 55, № 5. - P. 242-250.
54. Schepers M.C., Pacey V., Rombaut L., Adams R.D., Tofts L., Calders P., Nicholson L.L., Engelbert R.H.H. Generalized Hyperalgesia in Children and Adults Diagnosed with Hypermobility Syndrome and Ehlers-Danlos Syndrome Hypermobility Type: A Discriminative Analysis // *Arthritis Care & Research*. - 2017. - Vol. 69, № 3. - P. 421-429.
55. Scher J.U., Sczesnak A., Longman R.S., Segata N., Ubeda C., Bielski C., Rostron T., Cerundolo V., Pamer E.G., Abramson S.B., Huttenhower C., Littman D.R. Expansion of intestinal *Prevotella copri* correlates with enhanced susceptibility to arthritis // *Elife*. - 2013. - Vol. 2. - P. 20.
56. Scher J.U., Ubeda C., Artacho A., Attur M., Isaac S., Reddy S.M., Marmon S., Neimann A., Brusca S., Patel T., Manasson J., Pamer E.G., Littman D.R., Abramson S.B. Decreased Bacterial Diversity Characterizes the Altered Gut Microbiota in Patients with Psoriatic Arthritis, Resembling Dysbiosis in Inflammatory Bowel Disease // *Arthritis & Rheumatology*. - 2015. - Vol. 67, № 1. - P. 128-139.
57. Sieper J., Braun J., Kingsley G.H. Report on the Fourth International Workshop on Reactive Arthritis // *Arthritis and Rheumatism*. - 2000. - Vol. 43, № 4. - P. 720-734.
58. Souza-Moreira T.M., Severi J.A., Lee K., Preechasuth K., Santos E., Gow N.A.R., Munro C.A., Vilegas W., Pietro R. Anti-Candida Targets and Cytotoxicity of Casuarinin Isolated from *Plinia cauliflora* Leaves in a Bioactivity-Guided Study // *Molecules*. - 2013. - Vol. 18, № 7. - P. 8095-8108.
59. Stebbings S., Munro K., Simon M.A., Tannock G., Highton J., Harmsen H., Welling G., Seksik P., Dore J., Grame G., Tilsala-Timisjarvi A. Comparison of the faecal microflora of patients with ankylosing spondylitis and controls using molecular methods of analysis // *Rheumatology*. - 2002. - Vol. 41, № 12. - P. 1395-1401.
60. Stoll M.L., Kumar R., Morrow C.D., Lefkowitz E.J., Cui X.Q., Genin A., Cron R.Q., Elson C.O. Altered microbiota associated with abnormal humoral immune responses to commensal organisms in enthesitis-related arthritis // *Arthritis Research & Therapy*. - 2014. - Vol. 16, № 6. - P. 486.
61. Stoll M.L., Weiss P.F., Weiss J.E., Nigrovic P.A., Edelheit B.S., Bridges S.L., Danila M.I., Spencer C.H., Punaro M.G., Schikler K., Reiff A., Kumar R., Cron R.Q., Morrow C.D., Lefkowitz E.J. Age and fecal microbial strain-specific differences in patients with spondyloarthritis // *Arthritis Research & Therapy*. - 2018. - Vol. 20. - P. 10.
62. Stone M.A., Payne U., Schentag C., Rahman P., Pacheco-Tena C., Inman R.D. Comparative immune responses to candidate arthritogenic bacteria do not confirm a dominant role for *Klebsiella pneumoniae* in the pathogenesis of familial ankylosing spondylitis // *Rheumatology*. - 2004. - Vol. 43, № 2. - P. 148-155.
63. Sun Y., Chen Q., Lin P., Xu R., He D.Y., Ji W.Q., Bian Y.Q., Shen Y., Li Q.T., Liu C., Dong K., Tang Y.W., Pei Z.H., Yang L.Y., Lu H.Z., Guo X.K., Xiao L.B. Characteristics of Gut Microbiota in Patients with Rheumatoid Arthritis in Shanghai, China // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. - 2019. - Vol. 9. - P. 11.
64. Tani C., Carli L., Vagnani S., Talarico R., Baldini C., Mosca M., Bombardieri S. The diagnosis and classification of mixed connective tissue disease // *Journal of Autoimmunity*. - 2014. - Vol. 48-49. - P. 46-49.
65. Thorkildsen L.T., Nwosu F.C., Avershina E., Ricanek P., Perminow G., Brackmann S., Vatn M.H., Rudi K. Dominant Fecal Microbiota in Newly Diagnosed Untreated Inflammatory Bowel Disease Patients // *Gastroenterology Research and Practice*. - 2013. - Vol. 2013. - P. 13.
66. Tobon G.J., Youinou P., Saraux A. The environment, geo-epidemiology, and autoimmune disease: Rheumatoid arthritis // *Autoimmunity Reviews*. - 2010. - Vol. 9, № 5. - P. A288-A292.
67. Ubeda C., Pamer E.G. Antibiotics, microbiota, and immune defense // *Trends in Immunology*. - 2012. - Vol. 33, № 9. - P. 459-466.
68. Vaahtovuori J., Munukka E., Korkeamäki M., Luukkainen R., Toivanen P. Fecal microbiota in early rheumatoid arthritis // *Journal of Rheumatology*. - 2008. - Vol. 35, № 8. - P. 1500-1505.
69. van Asbeck E.C., Clemons K.V., Stevens D.A. Candida parapsilosis: a review of its epidemiology, pathogenesis, clinical aspects, typing and antimicrobial susceptibility // *Critical Reviews in Microbiology*. - 2009. - Vol. 35, № 4. - P. 283-309.
70. van Dijkhuizen E.H.P., Del Chierico F., Malattia C., Russo A., Marafon D. P., ter Haar N.M., Magni-Manzoni S.,

Vastert S.J., Dallapiccola B., Prakken B., Martini A., De Benedetti F., Putignani L. Model Driven Paediat E. Microbiome Analytics of the Gut Microbiota in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis: A Longitudinal Observational Cohort Study // *Arthritis & Rheumatology*. - 2019. - Vol. 71, № 6. - P. 1000-1010.

71. Verma A., Sharda S., Rathi B., Somvanshi P., Pandey B.D. Elucidating potential molecular signatures through host-microbe interactions for reactive arthritis and inflammatory bowel disease using combinatorial approach // *Scientific Reports*. - 2020. - Vol. 10, № 1. - P. 15131.

72. Wang W., Chen L.P., Zhou R., Wang X.B., Song L., Huang S., Wang G., Xia B. Increased Proportions of Bifidobacterium and the Lactobacillus Group and Loss of Butyrate-Producing Bacteria in Inflammatory Bowel Disease // *Journal of Clinical Microbiology*. - 2014. - Vol. 52, № 2. - P. 398-406.

73. Xu H.H., Liu M.J., Cao J.F., Li X.Y., Fan D.P., Xia Y., Lu X.C., Li J.T., Ju D.H., Zhao H.Y. The Dynamic Interplay between the Gut Microbiota and Autoimmune Diseases // *Journal of Immunology Research*. - 2019. - Vol. 2019. - P. 14.

74. Yatsunenkov T., Rey F.E., Manary M.J., Trehan I., Dominguez-Bello M.G., Contreras M., Magris M., Hidalgo G., Baldassano R.N., Anokhin A.P., Heath A.C., Warner B., Reeder J., Kuczynski J., Caporaso J.G., Lozupone C.A.,

Lauber C., Clemente J.C., Knights D., Knight R., Gordon J.I. Human gut microbiome viewed across age and geography // *Nature*. - 2012. - Vol. 486, № 7402. - P. 222-+.

75. Zamani B., Golkar H.R., Farshbaf S., Emadi-Baygi M., Tajabadi-Ebrahimi M., Jafari P., Akhavan R., Taghizadeh M., Memarzadeh M.R., Asemi Z. Clinical and metabolic response to probiotic supplementation in patients with rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *International Journal of Rheumatic Diseases*. - 2016. - Vol. 19, № 9. - P. 869-879.

76. Zhang X., Zhang D.Y., Jia H.J., Feng Q., Wang D.H., Liang D., Wu X.N., Li J.H. et al. The oral and gut microbiomes are perturbed in rheumatoid arthritis and partly normalized after treatment // *Nature Medicine*. - 2015. - Vol. 21, № 8. - P. 895-905.

77. Zhong D.L., Wu C.Y., Zeng X.F., Wang Q. The role of gut microbiota in the pathogenesis of rheumatic diseases // *Clinical Rheumatology*. - 2018. - Vol. 37, № 1. - P. 25-34.

78. Zimmer J., Lange B., Frick J.S., Sauer H., Zimmermann K., Schwiertz A., Rusch K., Klosterhalfen S., Enck P. A vegan or vegetarian diet substantially alters the human colonic faecal microbiota // *European Journal of Clinical Nutrition*. - 2012. - Vol. 66, № 1. - P. 53-60.

Corresponding Author:

Tugelbayeva Aigul – PhD student, Department of Propaedeutics of Childhood Diseases, NJS «Semey Medical University», Semey city, Kazakhstan.

Address: Republic of Kazakhstan, East Kazakhstan region, 071400, Semey, Abay st. 103.

E-mail: aig.doc.84@mail.ru

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

Получена: 1 июня 2021 / Принята: 22 августа 2022 / Опубликовано online: 31 августа 2022

DOI 10.34689/SH.2022.24.4.019

УДК 616.72-002.77-07

ИММУНОМАРКЕРЫ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Ержан Е. Хошанов¹, <https://orcid.org/0000-0001-8086-9475>

Баян А. Айнабекова¹, <https://orcid.org/0000-0002-5427-3931>

Аргуль А. Исильбаева^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-7350-6083>

Асель М. Мейрамова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-4030-0783>

Лаура Е. Чуленбаева², <https://orcid.org/0000-0002-8691-9485>

¹ Кафедра внутренних болезней с курсами гастроэнтерологии, эндокринологии и пульмонологии, НАО «Медицинский университет Астана», г. Нур-Султан, Республика Казахстан;

² Лаборатория микробиома человека и долголетия, Центр наук о жизни, ЧУ «National Laboratory Astana», Назарбаев университет, г. Нур-Султан, Республика Казахстан.

Резюме

Актуальность: Ревматоидный артрит (РА) является одним из тяжелых иммуновоспалительных заболеваний суставов, распространенность которого составляет 0,5-2% среди взрослого трудоспособного населения. При этом РА встречается у женщин в 2-3 раза чаще, чем у мужчин. В Республике Казахстан распространенность РА составляет 0,36–0,38%, а заболеваемость равна 0,085–0,087%. Основу патогенеза РА составляют нарушения иммунного ответа, а лимфоцитарная и цитокиновая системы осуществляют важную роль в возникновении и прогрессировании заболевания.

Цель: Систематический поиск и анализ научной информации об иммунологическом профиле пациентов при ревматоидном артрите.

Стратегия поиска: Данная обзорная статья выполнена в рамках исследования по проекту AP08052703 "Определение микробиотических и геномных биомаркеров ревматоидного артрита в Казахстанской популяции". Поиск научных публикаций проводился в базах данных PubMed, EMBASE, Elsevier, Medline, в специализированной поисковой системе GoogleScholar.

Результаты: Патопфизиология ревматоидного артрита, характеризуется устойчивым высоким уровнем провоспалительных (включая TNF-α, IL-1, IL-6 и др.) и сниженным уровнем противовоспалительных цитокинов (как IL-1ra, IL-4, IL-13 и др.) в сыворотке крови и прилежащем к кости отделе. Многие источники сообщают о результатах солидарных с вышеизложенными данными, однако встречаются и противоречивые данные относительно концентрации отдельных цитокинов (например, IL-2, IL-13 и др.).

Выводы: Иммунологический профиль пациентов с РА в настоящее время является актуальной и недостаточно изученной проблемой, в том числе и в Казахстане. Учитывая иммунопатогенетические данные, заболеваемость, высокую инвалидизацию и экономический ущерб РА, безусловно, данная проблема требует особого внимания.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, иммунология, цитокины, хемокины, биомаркеры.

Abstract

IMMUNOMARKERS OF RHEUMATOID ARTHRITIS

Yerzhan Y. Khochshanov¹, <https://orcid.org/0000-0001-8086-9475>

Bayan A. Ainabekova¹, <https://orcid.org/0000-0002-5427-3931>

Argul A. Issilbayeva^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-7350-6083>

Assel M. Meiramova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-4030-0783>

Laura Y. Chulenbayeva², <https://orcid.org/0000-0002-8691-9485>

¹ Department of Internal Medicine with the Course of Gastroenterology, Endocrinology and Pulmonology, NJSC Astana Medical University, Nur-Sultan, Kazakhstan;

² Laboratory of Human Microbiome and Longevity, Center for Life Sciences, National Laboratory Astana, Nazarbayev University, Nur-Sultan, Kazakhstan.

Relevance: Rheumatoid arthritis (RA) is one of the severe immuno-inflammatory diseases of the joints, the prevalence of which is 0.5-2% among the adult employable population. Meanwhile, RA occurs in women 2-3 times more often than in men. In the Republic of Kazakhstan, the prevalence of RA is 0.36-0.38%, and the incidence is 0.085-0.087%. It is known that disorders of the immune response underlie the pathogenesis of RA, while an important role in the occurrence and progression of the disease belongs to the lymphocytic and cytokine systems.

Objective: To carry out the systematic search and analysis of scientific information about the immunological profile of RA patients.

Search strategy and methods: This review article was accomplished within the framework of the AP08052703 project "Determination of microbiotic and genomic biomarkers of rheumatoid arthritis in the Kazakhstan population". The search for scientific publications was carried out in the databases PubMed, EMBASE, Elsevier, Medline, in the specialized search engine GoogleScholar.

Results: The pathophysiology of rheumatoid arthritis is characterized by a stable high level of pro-inflammatory (including TNF- α , IL-1, IL-6, etc.) and a reduced level of anti-inflammatory cytokines (such as IL-1ra, IL-4, IL-13, etc.) in the blood serum and adjacent to the bone part. Many sources report results in solidarity with the data above, however, there are also contradictory data regarding the concentration of individual cytokines (for instance, IL-2, IL-13, etc.).

Conclusion: The immunological profile of patients RA is currently an urgent and insufficiently studied problem, including in Kazakhstan. Considering the immunopathogenetic data, morbidity, high disability and economic damage to RA, this problem, definitely, requires special attention.

Keywords: *rheumatoid arthritis, immunology, cytokines, chemokines, biomarkers.*

Түйіндеме

РЕВМАТОИДТЫ АРТРИТТИҢ ИММУНОМАРКЕРЛЕРІ

Ержан Е. Хошанов¹, <https://orcid.org/0000-0001-8086-9475>

Баян А. Айнабекова¹, <https://orcid.org/0000-0002-5427-3931>

Аргуль А. Исильбаева^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-7350-6083>

Асель М. Мейрамова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-4030-0783>

Лаура Е. Чуленбаева², <https://orcid.org/0000-0002-8691-9485>

¹ Гастроэнтерология, эндокринология және пульмонология курстарымен ішкі аурулар кафедрасы, «Астана Медицина университеті» КеАҚ, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан Республикасы;

² Адам микробиомасы және ұзақ өмір сүру зертханасы, Өмір туралы ғылымдар орталығы, «National Laboratory Astana» ЖМ, Назарбаев университеті, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан Республикасы.

Өзектілігі: Ревматоидты артрит (РА) буындардың ауыр иммундық қабыну ауруларының бірі болып саналады, оның таралуы ересек еңбекке қабілетті тұрғындар арасында 0,5-2% құрайды. Сонымен қатар РА әйелдерде ерлерден қарағанда 2-3 есе жиі кездеседі. Қазақстан Республикасында РА таралуы 0,36–0,38%-ды құрайды, ал аурушандығы 0,085-0,087%-ға тең. Иммундық жауаптың бұзылуы РА патогенезінің негізін құрайды, ал аурудың пайда болуы мен өршуінде лимфоциттік және цитокиндік жүйелер маңызды рөл атқарады.

Мақсаты: Ревматоидты артрит кезіндегі пациенттердің иммунологиялық профилі туралы ғылыми ақпаратты жүйелі түрде іздеу.

Іздеу стратегиясы: Шолу мақаласы AP08052703 «Қазақстандық популяциядағы ревматоидты артриттің микробиотикалық және геномдық биомаркерлерін анықтау» жобасы бойынша зерттеу шеңберінде орындалған. Ғылыми жарияланымдарды іздеу PubMed, EMBASE, Elsevier, Medline және GoogleScholar дерек қорларында жүргізілді.

Нәтижелер: Ревматоидты артриттің патофизиологиясы қан сарысуында және сүйекке іргелес бөлімінде қабыну үндеріне ықпал ететін цитокиндердің (TNF- α , IL-1, IL-6 т.б.) тұрақты жоғары деңгейімен және қабынуға қарсы цитокиндердің (IL-1ra, IL-4, IL-13 т.б.) төмендеуімен сипатталады. Көптеген дереккөздер жоғарыда келтірілген деректермен сәйкес нәтижелер туралы хабарлайды, бірақ жеке цитокиндердің (мысалы, IL-2, IL-13 т.б.) шоғырландыруына қатысты қарама-қарсы мәліметтер де бар.

Қорытынды: Қазіргі уақытта РА бар пациенттердің иммунологиялық профилі әлемде және Қазақстанда да өзекті және жеткілікті зерттелмеген мәселе болып табылады. Иммунопатогенетикалық деректерді, аурушандықты, жоғары мүгедектікті және РА-тан экономикалық зиянды ескере отырып, бұл сұрақ ерекше назар аударуды қажет етеді.

Түйінді сөздер: *ревматоидты артрит, иммунология, цитокиндер, хемокиндер, биомаркерлер.*

Библиографическая ссылка:

Хошанов Е.Е., Айнабекова Б.А., Исильбаева А.А., Мейрамова А.М., Чуленбаева Л.Е. Иммуномаркеры ревматоидного артрита // Наука и Здравоохранение. 2022. 4(Т.24). С. 146-156. doi 10.34689/SH.2022.24.4.019

Khochshyanov Ye.Y., Ainabekova B.A., Issilbayeva A.A., Meiramova A.M., Chulabayeva L.Y. Immunomarkers of rheumatoid arthritis // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2022, (Vol.24) 4, pp. 146-156. doi 10.34689/SH.2022.24.4.019

Хошанов Е.Е., Айнабекова Б.А., Исильбаева А.А., Мейрамова А.М., Чуленбаева Л.Е. Ревматоидты артриттің иммуномаркерлері // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2022. 4 (Т.24). Б. 146-156. doi 10.34689/SH.2022.24.4.019

Введение

Ревматоидный артрит (РА) является одним из частых и тяжелых хронических системных иммуновоспалительных заболеваний, поражающим главным образом суставы [38], распространенность которого, в разных странах мира, составляет 0,5-2% среди взрослого населения [61]. По половозрастному признаку РА встречается у женщин в 2-3 раза чаще, чем у мужчин, причем пик начала заболевания отмечается у лиц трудоспособного возраста [11]. В Республике Казахстан распространенность РА составляет 0,37‰, а заболеваемость равна 0,086‰ [6]. Ревматоидный фактор (РФ) и антитела к циклическому цитруллированному пептиду (АЦЦП) являются основными серологическими маркерами РА, которые способствуют развитию тяжелой формы РА [66, 73]. В сравнении с РФ, который может присутствовать не только при РА, но и при других аутоиммунных и неаутоиммунных заболеваниях, АЦЦП выявляются примерно у 2/3 пациентов с РА и у 1-3% здоровых людей. Более того, эти антитела связаны с более тяжелым и эрозивным фенотипом РА и внесуставными проявлениями [65, 74].

Основу патогенеза РА составляют нарушения иммунного ответа, а лимфоцитарная и цитокиновая системы осуществляют важную роль в возникновении и прогрессировании заболевания [24]. Так, например, имеются данные указывающие на изменчивость Th17 клеток, продуцирующих интерлейкин 17 (IL-17), IL-6, IL-22, интерферон γ (IFN γ), фактор некроза опухоли (TNF α) и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), как на важный процесс в патогенезе РА, т.к. Th17 способны мутировать под воздействием воспалительных, генетических факторов и факторов окружающей среды [4, 62, 68].

Исследования взаимодействий между внешними воздействиями и иммунной системой, способных привести к возникновению РА, показали, что такие изменения особенно проявляются на слизистых оболочках: легких, полости рта и ЖКТ [22]. В основе этих изменений лежит нарушение процесса регуляции посттрансляционного превращения протеин-связывающего аргинина в аминокислоту цитруллин, катализируемый семейством кальций-зависимых пептидиларгининдеиминаз (PADs), в результате чего происходят изменения в молекулярной массе и потеря положительного заряда в модифицированном белке – цитруллинии белка [16].

В США ученые при бронхоальвеолярной иммуногистологии у генетически предрасположенных к РА мышей обнаружили большое количество цитруллинированных белков в легочных макрофагах, и что курение наращивает число этих цитруллинированных белков, поскольку вдыхание токсичных химических веществ сигаретного дыма потенциально увеличивает выработку пептидиларгининазой деиминазы (PAD1) в дыхательных путях и, тем самым, цитруллиниацию белка [69].

Исследователи из Германии предполагают, что *Porphyromonas gingivalis*, благодаря своей способности генерировать цитруллинированные белки в условиях

воспаления, способствует выработке АЦЦП, и последующему развитию РА [51]. Это подтверждается обнаружением антител к *porphyromonas gingivalis* за несколько лет до начала РА [31]. *Actinomycetemcomitans*, которые были обнаружены в микробиоме ротовой полости [34], и *Prevotella copri*, обнаруженные в толстой кишке пациентов с РА, также могут выступать в качестве бактериального триггера РА [58].

Цель: В связи со стремительным развитием науки, особенно иммунологии за последние три года, появилось множество новых данных о иммунологических процессах при аутоиммунных заболеваниях, в частности при РА. Поэтому целью данного исследования является анализ научной информации об иммунологическом профиле пациентов при РА, с последующими выводами, в каком направлении следует продолжать изыскания с целью совершенствования диагностики и коррекции терапевтических подходов.

Стратегия поиска: Поиск научных публикаций проводился в базах данных PubMed, EMBASE, Elsevier, Medline, в специализированной поисковой системе GoogleScholar по следующим ключевым словам: «ревматоидный артрит», «иммунология», «цитокины», «хемокины», «биомаркеры». Всего было найдено 164 литературных источника, из которых для анализа были отобраны 81 статья. **Критерии включения:** полнотекстовые статьи, опубликованные на английском и русском языках в течение последних 5 лет, но для описания базовых знаний, основных механизмов были использованы и более ранние источники. **Критерии исключения:** дубликаты, абстракты, нерелевантные источники, публикации ранее 2012 года.

Результаты

Существует предположение, что патофизиология ревматоидного артрита, характеризуется устойчивым высоким уровнем провоспалительных (включая TNF- α , IL-1 и IL-6) и сниженным уровнем противовоспалительных цитокинов в прилегающем к кости отделе, и тоже самое наблюдается при периодонтите, а также пациенты с РА чаще страдают периодонтитом по сравнению со здоровыми людьми [33]. Таким образом обнаружена взаимосвязь между уровнями антител к *porphyromonas gingivalis* и ревматоидным артритом, а титры антител Anti-ENO1, являющихся аутоантителами к α -энолаза человека (ENO1), благодаря которой возможна молекулярная мимикрия между бактериальными и человеческими белками, связаны с активностью заболевания РА [39]. Группа ученых во главе с *Kaja Eriksson* выявили у пациентов с установленным ревматоидным артритом и периодонтитом значительно высокие уровни провоспалительных цитокинов (sCD30/TNFRSF8, IFN- α 2, IL-19, IL-26, MMP-1, gp130/sIL-6R β и sTNF-R1) в сыворотке крови, чем у группы пациентов без периодонтита [21].

Слизистые оболочки непосредственно способствуют взаимодействию человека с окружающей средой. Выше упоминалось, что нарушение нормальной микробиоты слизистых оболочек полости рта и легких, под воздействием факторов окружающей среды,

представляют собой участки продукции АЦЦП, а дисбактериоз кишечника усиливает воспаление, что приводит к изменениям иммунитета слизистых, которые таким образом участвуют в патологических процессах, предшествующих развитию РА [10, 14, 54]. Иммуноглобулины, нейтрофилы, макрофаги и пр. на уровне слизистой оболочки первыми взаимодействуют с антигенами из окружающей среды, в последствии через миграцию антиген-несущих дендритных клеток, местный иммунитет индуцирует системный иммунный ответ [41].

Маркером Th17 клеток, продуцирующих интерлейкин 17 (IL-17A, IL-17F), интерферон γ (IFN γ), фактор некроза опухоли (TNF α) и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), вовлеченных в патогенез РА, является CD161. Определение процентного содержания CD4+CD161+ Т-клеток в синовиальной жидкости может быть использовано в качестве прогностического маркера активности заболевания при РА [43], а их накопление в синовиальной жидкости и их высокая выработка CD147 могут способствовать местному воспалению при РА [42, 44]. Также в Польше при анализе профиля цитокинов, связанных с Th17 и Трег-клетками, у пациентов с РА обнаружили, что концентрация IL-2, IL-17, IL-21 и IFN γ в сыворотке крови была значительно выше, чем у здоровых лиц, а уровни IL-22, IL-6, IL-10, IL-35 и TGF- β были равны в исследуемой и контрольной группах [53].

Существуют два сходных Интерлейкина 1: IL-1 α , который выделяется в качестве предшественника и присутствует в эпителиальных клетках слизистых оболочек по всему организму и в тромбоцитах здоровых людей, IL-1 β , напротив, не присутствует в организме, он является продуктом моноцитов, дендритных клеток и тканевых макрофагов, и требует дополнительного сигнала для синтеза, которым могут быть не только бактериальные агенты, но и некоторые цитокины, такие как TNF α , IL-18, IL-1 α , и уровни IL-1 β при тяжелых аутоиммунных заболеваниях в крови повышаются до пяти раз [19, 30]. Противовоспалительный цитокин IL-1Ra является естественным антагонистом провоспалительных цитокинов IL-1 α и IL-1 β [49], содержание которого недостаточно при РА, также биологический период полураспада которого составляет 4-6ч [2], в решении этой проблемы ученые из Китая достигли успеха путем продления устойчивой выработки IL-1Ra из инкапсулированных клеток, трансфицированных геном IL-1Ra, в течение 30 дней [28].

При изучении характеристик и функций IL-2 было обнаружено, что IL-2 может оказывать противоположные эффекты: с одной стороны, он действует как провоспалительный фактор, содействующий аутоиммунной воспалительной реакции; с другой стороны, он индуцирует дифференцировку Трег-клеток и ингибирует Th17-клетки для поддержания иммунной толерантности в качестве противовоспалительного фактора [56, 64, 75]. Это может означать, что содержание данного цитокина будет различным у пациентов в зависимости от индивидуальных характеристик. Также *Ruihe Wu u др.* рассматривают возможность применения низких доз IL-2 как целенаправленной терапии РА [75].

IL-4 и IL-13, относящиеся к семейству цитокинов Th2, снижают синтез множества провоспалительных цитокинов и хемокинов, таких как IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF- α , специфичный для моноцитов хемокин-3 (MCP-3), гамма-интерферон-индуцируемый белок 10 (IP-10), воспалительный белок макрофагов-3 (MIP-3), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), также ингибируют развитие Th17 и подавляют высвобождение ими цитокинов [15, 23]. Последние данные сообщают о возможности высокого содержания IL-4 в сыворотке крови и синовиальной жидкости у пациентов с ранним РА, но постепенное снижение данного показателя при хроническом РА [9, 29]. Имеются противоречивые данные относительно концентрации IL-13 в сыворотке крови пациентов с РА. Так, например, в Румынии обнаружили повышенное содержание IL-13 в сравнении со здоровой контрольной группой, также выявили положительную корреляцию между уровнем IL-13 в сыворотке крови и активностью заболевания [60]. Однако *Azizieh u др.* не установили различий между уровнями IL-13 у пациентов с РА и контрольной группой, также не обнаружено корреляции между концентрациями IL-13 и активностью заболевания [8].

Интерлейкин-12 играет важную роль в воспалительной реакции и в генерации Th1, данный цитокин состоит из тяжелой (p40) и легкой цепей (p35), ковалентно связанных дисульфидными связями, образующими гетеродимерную молекулу (p70) [46]. *Paradowska-Goryska и др.* при изучении содержания IL-12, а именно его гетеродимер (называемый «p70») и гомодимер «p40», у пациентов с РА в польской популяции, выявили, что содержание IL-12p40 было повышено в синовиальной жидкости пораженных суставов, а уровень IL-12p70, биологически активной формы IL-12, был повышен как в сыворотке крови, так и в синовиальной жидкости, кроме того положительно коррелировал с активностью заболевания [52].

К семейству цитокинов IL-17 входят IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E (или IL-25) и IL-17F, которые участвуют в защите организма от различных агентов, при различных заболеваниях, включая аутоиммунные расстройства, в том числе и РА [20]. При РА IL-17A, IL-17B и IL-25 участвуют в патогенезе в качестве провоспалительных цитокинов, повышенные уровни которых были обнаружены в синовиальной ткани пациентов с РА [17, 35, 63]. *Lavocat u др.* предполагают, что IL-25 может действовать как антагонист IL-17A и ингибирует его провоспалительные эффекты, они также обнаружили, что синовиоциты продуцируют IL-25 в более поздние сроки от начала заболевания в сравнении с IL-17A, поэтому IL-25 возможно действует как регулятор воспаления, вызванного IL-17A [37]. Также сообщается о возможности IL-25 ингибировать IL-22 индуцированный остеокластогенез, что может расширить представление о новых вариантах лечения РА [45].

На рисунке 1 представлена схема механизма воспалительного процесса при РА, вызываемого аутореактивными Т-клетками, которые активируют макрофаги посредством секреции провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-17, IFN- γ). Фибробласты,

активированные этими цитокинами, продуцируют матриксные металлопротеиназы (MMPs), способствующие разрушению тканей, и лиганд для рецепторов TNFRSF11B и TNFRSF11A (RANK-L). RANK-L, относящийся к семейству цитокинов TNF, является основным активатором остеокластов, разрушающих кости. В свою очередь, активированные макрофаги также секретируют цитокины (IL-1 β , IL-6, TNF- α), которые способствуют

возникновению и поддержанию воспаления в синовиальной оболочке. Кроме того, активированные Т-клетки содействуют аутореактивным В-клеткам, что приводит к выработке АЦЦП и аутоантител к РФ. Эти аутоантитела дополнительно индуцируют воспаление либо путем прямой активации макрофагов, либо путем запуска системы комплемента. Всё это в совокупности приводит к разрушению хряща и эрозии кости [40, 59].

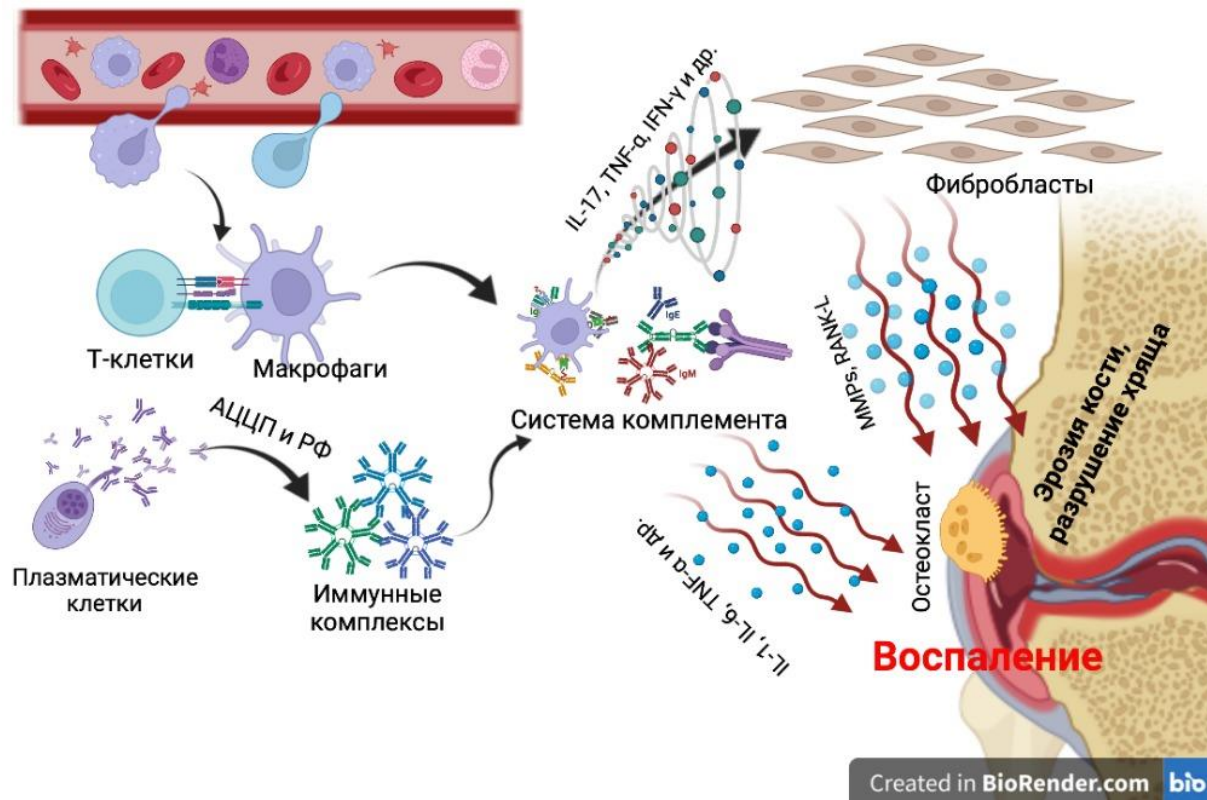


Рисунок 1. Схема патомеханизма РА.
(Figure 1. Scheme of the pathomechanism of RA.)

Моноциты экспрессируют рецепторы хемокинов CCR2 и CX3CR1, которые взаимодействуют с продуцируемыми синовиоцитами лигандами хемокинов CCL2 (MCP-1) и CX3CL1, соответственно, посредством данных связей происходит их миграция в синовиальную оболочку при РА [55]. An Q. и др. обнаружили высокое содержание MCP-1, IL-6, IL-8 и IL-10 в синовиальной жидкости пациентов с РА [5]. Также *Yoon CH* и др. выявили повышенную экспрессию хемокинов CCL-2/MCP-1 и CCL-7/MCP-3 в сыворотке крови у пациентов с РА до начала лечения [76]. Кроме того, имеются данные о возможности лиганда 1 (CX3CL1 или фракталкин/ ligand Fractalkine) регулировать дифференцировку остеокластов, тем самым выполняя важную роль в патогенезе РА не только за счет накопления воспалительных клеток, но и за счет остеокластогенеза [47, 48, 77]. *Román-Fernández I.V. u др.* выявили высокое содержание уровней трансмембранных гликопротеидов CD40 лиганд (CD40L, sCD40L), относящихся к семейству факторов некроза опухоли, у пациентов с РА, и пришли к выводу, что количество CD40L является маркером активности данного заболевания [57].

Eotaxin-1 (также известный как CCL11), вырабатываемый лейкоцитами и клетками, экспрессия

которого на эпителиальных клетках и фибробластах индуцируется провоспалительными цитокинами (в основном TNF- α), посредством связывания с рецепторами хемокинов CCR3 индуцирует миграцию некоторых типов лейкоцитов, таких как эозинофилы, базофилы, макрофаги и дендритные клетки [32, 79]. Имеются данные о том, что концентрация CCL11 повышена у пациентов с РА до начала заболевания в сравнении со здоровыми лицами контрольной группы, и уровни данного показателя имеет тенденцию к увеличению после начала РА [49]. *Wakabayashi u др.* также сообщают, что концентрация CCL11 у пациентов с РА значительно выше не только в сыворотке крови, чем у здоровых лиц, но и в синовиальной жидкости, чем у пациентов с остеоартрозом [70].

Фактор роста фибробластов 2 (FGF-2, также известный как основной FGF) относится к семейству из более чем 15 членов FGF, гепарин-связывающих белков, посредством которых происходит эпителиально-мезенхимальный переход клеток, иными словами FGF участвуют в ангиогенезе, заживлении ран и эмбриональном развитии [36]. А транспорт воспалительных клеток в суставы при помощи активации ангиогенеза поддерживает воспаление при РА [71]. FGF-2 экспрессируется в большом количестве у

пациентов с РА как в синовиальной ткани, так и в синовиальной жидкости [78]. Кроме того, в синовиальной жидкости при РА значительно повышены уровни цитокинов, связанных со стромальными клетками и макрофагами, включая эпидермальный фактор роста (EGF), который может активировать синтез ДНК и клеточную пролиферацию

[72]. Также из ангиогенных факторов при РА отмечается повышенная концентрация фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) в сыворотке крови и в синовиальной ткани [1, 25], который экспрессируется в ответ на TNF- α , тем самым увеличивая проницаемость эндотелия, отек и стимулируя ангиогенез [13]. Подробнее о функциях вышеупомянутых цитокинов указано в таблице 1.

Таблица 1.

Функции цитокинов, вовлеченных в патогенез РА [3, 41, 67].

(Table 1. Functions of cytokines involved in the pathogenesis of RA [3, 41, 67]).

Цитокин	Клетки – источники	Клетки – мишени	Основная функция
1	2	3	4
IL-1 α и IL-1 β	Макрофаги, моноциты, лимфоциты, нейтрофилы, фибробласты, клетки синовиальной оболочки	Т-клетки, фибробласты, эпителиальные и эндотелиальные клетки	Пирогенная, провоспалительная функции; пролиферация и дифференцировка Th17 клеток; пролиферация мезенхимальных стволовых клеток
IL-1Ra	Моноциты, макрофаги, фибробласты, нейтрофилы, эпителиальные и эндотелиальные клетки	Т-клетки, фибробласты, эпителиальные и эндотелиальные клетки	Антагонизм IL-1
IL-2	CD4 ⁺ и CD8 ⁺ Т-клетки, дендритные клетки, естественные киллеры, тучные клетки, врожденные лимфоидные клетки	CD4 ⁺ и CD8 ⁺ Т-клетки, В-клетки, естественные киллеры, врожденные лимфоидные клетки	Пролиферация эффекторных Т- и В-клеток; развитие регуляторных Т-лимфоцитов; дифференцировка и пролиферация естественных киллеров; стимуляция синтеза антител; пролиферация и выработка цитокинов во врожденных лимфоидных клетках
IL-3	Т-клетки, естественные киллеры	Стволовые клетки	Пролиферация и дифференцировка гемопозитических предшественников
IL-4	Т-хелперы	Т-клетки, В-клетки, макрофаги	Индукция дифференцировки Th2; стимуляция выработки IgG и IgE; усиление экспрессии основного комплекса гистосовместимости II класса
IL-5	Т-хелперы	Эозинофилы, В-клетки	Пролиферация и созревание, стимуляция выработки IgA и IgM
IL-6	Т-хелперы, макрофаги, фибробласты	Активированные В-клетки, плазматические клетки	Дифференцировка Т-клеток; выработка IgG, IgM и IgA; участие в остеокластогенезе; неоангиогенез; синовиальная пролиферация фибробластов
IL-7	Мезенхимальные стромальные клетки, эпителиальные клетки	Стволовые клетки	Фактор роста В- и Т-клеток
IL-8	Макрофаги	Нейтрофилы	Хемоаттрактант нейтрофилов, естественных киллеров, Т-клеток, базофилов и эозинофилов; мобилизация гемопозитических стволовых клеток; ангиогенез
IL-9	Т-клетки	Т-клетки	Рост и пролиферация
IL-10	Т-клетки	В-клетки, макрофаги	Иммуносупрессивный эффект посредством прямого воздействия на подмножество клеток; подавление IgE и индукция IgG посредством В-клеток
IL-12	Моноциты, макрофаги, нейтрофилы	Т-клетки (Th1), естественные киллеры	Развитие и поддержание Th1-клеток; активация естественных киллеров; поддержка созревания дендритных клеток; индукция цитотоксичности
IL-13	Т-клетки, естественные киллеры, тучные клетки; базофилы, эозинофилы, врожденные лимфоидные клетки	В-клетки, тучные клетки, эпителиальные клетки, эозинофилы, гладкомышечные клетки и макрофаги	активация эозинофилов и тучных клеток; выработка IgG4 и IgE; регуляция CD23, основного комплекса гистосовместимости II класса на В-клетках; защита от паразитарных инфекций

Продолжение таблицы 1.

1	2	3	4
IL-15	Моноциты, макрофаги, дендритные клетки, CD4 ⁺ Т-клетки, фибробласты, эпителиальные клетки, стромальные клетки костного мозга	Естественные киллеры, моноциты, макрофаги, дендритные клетки, нейтрофилы, эозинофилы, тучные клетки, Т- и В-клетки	Активация Т-клеток; пролиферация и активация естественных киллеров; дифференцировка $\gamma\delta$ Т-клеток; гомеостаз CD81 клеток памяти, естественных киллеров; усиление дифференцировки Th2; предотвращение апоптоза нейтрофилов и эозинофилов
IL-17A	Th17 клетки, CD81 Т-клетки, естественные киллеры, $\gamma\delta$ Т-клетки, нейтрофилы, врожденные лимфоидные клетки	Эпителиальные и эндотелиальные клетки, фибробласты, остеобласты, моноциты, макрофаги, В- и Т-лимфоциты, стромальные клетки костного мозга	Индукция провоспалительных цитокинов, хемокинов и металлопротеаз; активация нейтрофилов
TNF- α	Макрофаги	Макрофаги	Активация клеток фагоцитов; эндотоксический шок
TNF- β	Т-клетки	Фагоциты, опухолевые клетки	Хемотаксическая, фагоцитарная, онкостатическая функции, индукция многих цитокинов
IFN- α	Лейкоциты	Различные	Противовирусный эффект
IFN- γ	Т-клетки	Различные	Противовирусный эффект; активация макрофагов; увеличивает функцию нейтрофилов и моноцитов, экспрессию основного комплекса гистосовместимости - I и - II в клетках
G-CSF	Фибробласты, эндотелий	Стволовые клетки	Выработка гранулоцитов
GM-CSF	Т-клетки, макрофаги, фибробласты	Стволовые клетки	Выработка гранулоцитов, моноцитов, эозинофилов
TGF- β	Т- и В-клетки	Активированные Т- и В-клетки	Подавляют пролиферацию Т- и В-клеток; подавляют кроветворение; способствуют заживлению ран

Японские исследователи утверждают, что определение секретируемых различными клетками внеклеточных везикул (EV) в качестве нового типа биомаркеров, которые содержат уникальные белки, отражающие клетки происхождения, могут быть полезными для мониторинга состояния активации общих CD4⁺, CD8⁺ и Т-клеток Th1/TC1-типа [50]. Учитывая, что при РА содержание CD4⁺ Т-клеток превосходит содержание CD8⁺ Т-клеток, и абсолютное количество циркулирующих CD8⁺ Т-клеток в активной фазе в пределах нормы, но значительно ниже в период ремиссии [12, 44], оценка циркулирующих внеклеточных везикул (EV) может иметь значение для определения активности РА.

Есть сообщения о новом биомаркере 14-3-3 η , представляющий собой белки, обнаруживаемые внеклеточно в суставах пациентов с РА, который способствует усилению экспрессии медиаторов провоспаления и воспаления, связанных с патогенезом РА, и вызывает выработку аутоантител к нативному белку; повышенное содержание 14-3-3 η имеет связь с более тяжелой эрозией суставов и плохоподдающейся терапией [26, 80, 81]. Кроме того потенциальным диагностическим и прогностическим маркером при РА признаны антитела к карбамиллированному белку (anti-CarP), которые можно обнаружить у АЦЦП-негативных пациентов [7].

Выводы

Иммунологический профиль пациентов с РА в настоящее время является актуальной и недостаточно изученной проблемой, в том числе и в Казахстане.

Имеющиеся данные о концентрациях ряда цитокинов, таких как интерлейкины, интерфероны, TNF- α , IP-10, EGF, FGF-2, Eotaxin/CCL11 и др. необходимы для поиска различных способов сохранения баланса между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами, что считается догмой патогенеза РА. Кроме того анализ последних источников показал необходимость исследования уровней цитокинов и хемокинов не только в сыворотке крови, но и в синовиальной жидкости и тканях суставов, вовлеченных в патологический процесс. Изучение новых типов биомаркеров, как anti-CarP, EV, 14-3-3 η может быть полезным для ранней диагностики РА.

Принимая во внимание возможные предрасполагающие этиологические факторы, иммунопатогенетические данные, заболеваемость, наличие и применение только двух маркеров для диагностики, высокую инвалидизацию и экономический ущерб от РА, данная проблема требует особого внимания.

Вклад авторов: Все авторы в равной мере принимали участие в поиске, проведении анализа литературных источников и написании разделов статьи.

Конфликт интересов: Отсутствует, данный материал не был ранее заявлен для публикации в других изданиях.

Финансирование: Данная обзорная статья выполнена в рамках исследования по проекту AP08052703 «Определение микробиотических и геномных биомаркеров ревматоидного артрита в Казахской популяции».

Литература:

1. Achudhan D., Liu S.C., Lin Y.Y., Lee H.P., Wang S.W., Huang W.C., Wu Y.C., Kuo Y.H., Tang C.H. Antcin K inhibits VEGF-dependent angiogenesis in human rheumatoid arthritis synovial fibroblasts // *J Food Biochem.* 2022 Jan;46(1):e14022. doi: 10.1111/jfbc.14022. Epub 2021 Nov 29. PMID: 34841538.
2. Akash M.S., Rehman K., Chen S. IL-1Ra and its delivery strategies: inserting the association in perspective // *Pharm Res.* 2013 Nov;30(11):2951-66. doi: 10.1007/s11095-013-1118-0. Epub 2013 Jun 22. PMID: 23794040.
3. Akdis M., Aab A., Altunbulakli C., Azkur K., Costa R.A., Cramer R., Duan S., Eiwegger T., Eljaszewicz A., Ferstl R., Frei R., Garbani M., Globinska A., Hess L., Huitema C. et al. Interleukins (from IL-1 to IL-38), interferons, transforming growth factor β , and TNF- α : Receptors, functions, and roles in diseases // *J Allergy Clin Immunol.* 2016 Oct; 138(4):984-1010. doi: 10.1016/j.jaci.2016.06.033. Epub 2016 Aug 28. PMID: 27577879.
4. Andersson K.M., Cavallini N.F., Hu D., Brissler M., Cialic R., Valadi H., Erlandsson M.C., Silfverswärd S., Pullerits R., Kuchroo V.K., Weiner H.L., Bokarewa M.I. Pathogenic Transdifferentiation of Th17 Cells Contribute to Perpetuation of Rheumatoid Arthritis during Anti-TNF Treatment // *Mol Med.* 2015 Jun 4;21(1):536-43. doi: 10.2119/molmed.2015.00057. PMID: 26062018; PMCID: PMC4607618.
5. An Q., Yan W., Zhao Y., Yu K. Enhanced neutrophil autophagy and increased concentrations of IL-6, IL-8, IL-10 and MCP-1 in rheumatoid arthritis // *Int Immunopharmacol.* 2018 Dec;65:119-128. doi: 10.1016/j.intimp.2018.09.011. Epub 2018 Oct 9. PMID: 30312880.
6. Argul Issilbayeva, Kushugulova A., Meiramova A., Kozhakhmetov S., Akhmetova Zh., Nurgazyev M., Chulenbayeva L., Babenko D., Kunz Je., Ainabekova B. Epidemiological Trends of Rheumatoid Arthritis and PADI4, PTPN22, and HLA-DRB9 Genes Distribution in the Kazakhstan Population // *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences.* 2021 Aug 20; 9(B):747-757.
7. Atzeni F., Talotta R., Masala I.F., Bongiovanni S., Boccassini L., Sarzi-Puttini P. Biomarkers in Rheumatoid Arthritis. *Isr Med Assoc J.* 2017 Aug;19(8):512-516. PMID: 28825772.
8. Azizieh F.Y., Al Jarallah K., Shehab D., Gupta R., Dingle K., Raghupathy R. Patterns of circulatory and peripheral blood mononuclear cytokines in rheumatoid arthritis // *Rheumatol Int.* 2017 Oct;37(10):1727-1734. doi: 10.1007/s00296-017-3774-6. Epub 2017 Jul 19. PMID: 28726020.
9. Bahlas S., Damiati L., Dandachi N., Sait H., Alsefri M., Pushparaj P.N. Rapid immunoprofiling of cytokines, chemokines and growth factors in patients with active rheumatoid arthritis using Luminex Multiple Analyte Profiling technology for precision medicine // *Clin Exp Rheumatol.* 2019 Jan-Feb;37(1):112-119. Epub 2018 Jun 14. PMID: 29998825.
10. Bamias G., Arseneau K.O., Cominelli F. Cytokines and mucosal immunity // *Curr Opin Gastroenterol.* 2014 Nov;30(6):547-52. doi: 10.1097/MOG.000000000000118. PMID: 25203451; PMCID: PMC4234041.
11. Bullock J., Rizvi S.A.A., Saleh A.M., Ahmed S.S., Do D.P., Ansari R.A., Ahmed J. Rheumatoid Arthritis: A Brief Overview of the Treatment // *Med Princ Pract.* 2018;27(6):501-507. doi: 10.1159/000493390. Epub 2018 Sep 2. PMID: 30173215; PMCID: PMC6422329.
12. Carvalheiro H., Duarte C., Silva-Cardoso S., da Silva J.A., Souto-Carneiro M.M. CD8+ T cell profiles in patients with rheumatoid arthritis and their relationship to disease activity // *Arthritis Rheumatol.* 2015 Feb;67(2):363-71. doi: 10.1002/art.38941. PMID: 25370956.
13. Chen Z., Wang H., Xia Y., Yan F., Lu Y. Therapeutic Potential of Mesenchymal Cell-Derived miRNA-150-5p-Expressing Exosomes in Rheumatoid Arthritis Mediated by the Modulation of MMP14 and VEGF // *J Immunol.* 2018 Oct 15;201(8):2472-2482. doi: 10.4049/jimmunol.1800304. Epub 2018 Sep 17. PMID: 30224512; PMCID: PMC6176104.
14. Chriswell M.E., Kuhn K.A. Microbiota-mediated mucosal inflammation in arthritis // *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2019 Dec. 33(6):101492. doi: 10.1016/j.berh.2020.101492. Epub 2020 Mar 6. PMID: 32151461; PMCID: PMC7709780.
15. Cooney L.A., Fox D.A. Regulation of Th17 maturation by interleukin 4 // *Crit Rev Immunol.* 2013. 33(5):379-87. doi: 10.1615/critrevimmunol.2013007096. PMID: 24099299.
16. Darrah E., Andrade F. Rheumatoid arthritis and citrullination // *Curr Opin Rheumatol.* 2018 Jan;30(1):72-78. doi: 10.1097/BOR.0000000000000452. PMID: 28937414; PMCID: PMC5848217.
17. Deng C., Peng N., Tang Y., Yu N., Wang C., Cai X., Zhang L., Hu D., Ciccia F., Lu L. Roles of IL-25 in Type 2 Inflammation and Autoimmune Pathogenesis // *Front Immunol.* 2021 May 28;12:691559. doi: 10.3389/fimmu.2021.691559. PMID: 34122457; PMCID: PMC8194343.
18. Deng Z., Hu W., Ai H., Chen Y., Dong S. The Dramatic Role of IFN Family in Aberrant Inflammatory Osteolysis // *Curr Gene Ther.* 2021;21(2):112-129. doi: 10.2174/1566523220666201127114845. PMID: 33245272.
19. Dinarello C.A., van der Meer J.W. Treating inflammation by blocking interleukin-1 in humans // *Semin Immunol.* 2013 Dec 15;25(6):469-84. doi: 10.1016/j.smim.2013.10.008. Epub 2013 Nov 23. PMID: 24275598; PMCID: PMC3953875.
20. Dong C. Cytokine Regulation and Function in T Cells // *Annu Rev Immunol.* 2021 Apr 26;39:51-76. doi: 10.1146/annurev-immunol-061020-053702. Epub 2021 Jan 11. PMID: 33428453.
21. Eriksson K., Fei G., Lundmark A., Benchimol D., Lee L., Hu Y.O.O., Kats A., Saevarsdottir S., Catrina A.I., Klinge B., Andersson A.F., Klareskog L., Lundberg K., Jansson L., Yucel-Lindberg T. Periodontal Health and Oral Microbiota in Patients with Rheumatoid Arthritis // *J Clin Med.* 2019 May 8;8(5):630. doi: 10.3390/jcm8050630. PMID: 31072030; PMCID: PMC6572048.
22. Firestein G.S., McInnes I.B. Immunopathogenesis of Rheumatoid Arthritis // *Immunity.* 2017 Feb 21;46(2):183-196. doi: 10.1016/j.immuni.2017.02.006. PMID: 28228278; PMCID: PMC5385708.
23. Funes S.C., Rios M., Escobar-Vera J., Kalergis A.M. Implications of macrophage polarization in

- autoimmunity // *Immunology*. 2018 Jun;154(2):186-195. doi: 10.1111/imm.12910. Epub 2018 Mar 8. PMID: 29455468; PMCID: PMC5980179.
24. Georg Schett, Iain B. McInnes, Markus F. Neurath. Reframing Immune-Mediated Inflammatory Diseases through Signature Cytokine Hubs. August 12, 2021 // *N Engl J Med* 2021; 385:628-639. DOI: 10.1056/NEJMra1909094.
25. Gong Y., Yu Z., Wang Y., Xiong Y., Zhou Y., Liao C.X., Li Y., Luo Y., Bai Y., Chen B., Tang Y., Wu P. Effect of Moxibustion on HIF-1 α and VEGF Levels in Patients with Rheumatoid Arthritis // *Pain Res Manag*. 2019 Nov 27;2019:4705247. doi: 10.1155/2019/4705247. PMID: 31885755; PMCID: PMC6900949.
26. Guan S.Z., Yang Y.Q., Bai X., Wang Y., Feng K.Q., Zhang H.J., Dong M., Yang H.W., Li H.Q. Serum IL-33 Could Improve the Diagnostic Rate of Rheumatoid Arthritis and Correlates to Disease Activity // *Ann Clin Lab Sci*. 2019 Jan;49(1):57-62. PMID: 30814078.
27. Harrell C.R., Markovic B.S., Fellbaum C., Arsenijevic N., Djonov V., Volarevic V. The role of Interleukin 1 receptor antagonist in mesenchymal stem cell-based tissue repair and regeneration // *Biofactors*. 2020 Mar;46(2):263-275. doi: 10.1002/biof.1587. Epub 2019 Nov 22. PMID: 31755595.
28. Hu J., Li H., Chi G., Yang Z., Zhao Y., Liu W., Zhang C. IL-1RA gene-transfected bone marrow-derived mesenchymal stem cells in APA microcapsules could alleviate rheumatoid arthritis // *Int J Clin Exp Med*. 2015 Jan 15;8(1):706-13. PMID: 25785047; PMCID: PMC4358502.
29. Iwaszko M., Biały S., Bogunia-Kubik K. Significance of Interleukin (IL)-4 and IL-13 in Inflammatory Arthritis // *Cells*. 2021 Nov 3;10(11):3000. doi: 10.3390/cells10113000. PMID: 34831223; PMCID: PMC8616130.
30. Jäger E., Murthy S., Schmidt C., Hahn M., Strobel S., Peters A., Stäubert C., Sungur P., Venus T., Geisler M., Radusheva V., Raps S., Rothe K., Scholz R., Jung S., Wagner S., Pierer M., Seifert O., Chang W., Estrela-Lopis I., Raulien N. et al. Calcium-sensing receptor-mediated NLRP3 inflammasome response to calciprotein particles drives inflammation in rheumatoid arthritis // *Nat Commun*. 2020 Aug 25;11(1):4243. doi: 10.1038/s41467-020-17749-6. PMID: 32843625; PMCID: PMC7447633.
31. Johansson L., Sherina N.Y., Kharlamova N., Potempa B., Larsson B., Israelsson L., Potempa J., Rantapää-Dahlqvist S., Lundberg K. Concentration of antibodies against Porphyromonas gingivalis is increased before the onset of symptoms of rheumatoid arthritis // *Arthritis Research & Therapy*, 2016. 18.
32. Kindstedt E., Holm C.K., Sulniute R., Martinez-Carrasco I., Lundmark R., Lundberg P. CCL11, a novel mediator of inflammatory bone resorption // *Sci Rep*. 2017 Jul 13;7(1):5334. doi: 10.1038/s41598-017-05654-w. PMID: 28706221; PMCID: PMC5509729.
33. Kobayashi T., Yoshie H. Host Responses in the Link Between Periodontitis and Rheumatoid Arthritis // *Curr Oral Health Rep*. 2015;2(1):1-8. doi: 10.1007/s40496-014-0039-2. PMID: 25657893; PMCID: PMC4312392.
34. König M.F., Abusleme L., Reinholdt J., Palmer R.J., Teles R.P., Sampson K., Rosen A., Nigrovic P.A., Sokolove J., Giles J.T., Moutsopoulos N.M., Andrade F. Aggregatibacter actinomycetemcomitans-induced hypercitrullination links periodontal infection to autoimmunity in rheumatoid arthritis // *Sci Transl Med*. 2016 Dec 14;8(369):369ra176. doi: 10.1126/scitranslmed.aaj1921. PMID: 27974664; PMCID: PMC5384717.
35. Kouri V.P., Oikkonen J., Ainola M., Li T.F., Björkman L., Kontinen Y.T., Mandelin J. Neutrophils produce interleukin-17B in rheumatoid synovial tissue // *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Jan;53(1):39-47. doi: 10.1093/rheumatology/ket309. Epub 2013 Sep 19. PMID: 24056520.
36. Larose H., Shami A.N., Abbott H., Manske G., Lei L., Hammoud S.S. Gametogenesis: A journey from inception to conception // *Curr Top Dev Biol*. 2019;132:257-310. doi: 10.1016/bs.ctdb.2018.12.006. Epub 2019 Jan 8. PMID: 30797511; PMCID: PMC7133493.
37. Lavocat F., Ndongo-Thiam N., Miossec P. Interleukin-25 Produced by Synoviocytes Has Anti-inflammatory Effects by Acting As a Receptor Antagonist for Interleukin-17A Function // *Front Immunol*. 2017 May 31;8:647. doi: 10.3389/fimmu.2017.00647. PMID: 28620392; PMCID: PMC5449741.
38. Lee J.E., Kim I.J., Cho M.S., Lee J. A Case of Rheumatoid Vasculitis Involving Hepatic Artery in Early Rheumatoid Arthritis // *J Korean Med Sci*. 2017 Jul;32(7):1207-1210. doi: 10.3346/jkms.2017.32.7.1207. PMID: 28581281; PMCID: PMC5461328.
39. Lee J.Y., Choi I.A., Kim J., Kim K., Lee E.Y., Lee E.B., Lee Y., Song Y. Association between anti-Porphyromonas gingivalis or anti- α -enolase antibody and severity of periodontitis or rheumatoid arthritis (RA) disease activity in RA // *BMC Musculoskeletal Disorders*, 2015. 16.
40. Lin Y.J., Anzaghe M., Schülke S. Update on the Pathomechanism, Diagnosis, and Treatment Options for Rheumatoid Arthritis. *Cells*. 2020 Apr 3;9(4):880. doi: 10.3390/cells9040880. PMID: 32260219; PMCID: PMC7226834.
41. Lucchino B., Spinelli F.R., Iannuccelli C., Guzzo M.P., Conti F., Di Franco M. Mucosa-Environment Interactions in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Cells*. 2019 Jul 10;8(7):700. doi: 10.3390/cells8070700. PMID: 31295951; PMCID: PMC6678242.
42. Lv M., Miao J., Zhao P., Luo X., Han Q., Wu Z., Zhang K., Zhu P. CD147-mediated chemotaxis of CD4+CD161+ T cells may contribute to local inflammation in rheumatoid arthritis // *Clin Rheumatol*. 2018 Jan;37(1):59-66. doi: 10.1007/s10067-017-3800-9. Epub 2017 Sep 25. PMID: 28948414.
43. Miao J., Zhang K., Lv M., Li Q., Zheng Z., Han Q., Guo N., Fan C., Zhu P. Circulating Th17 and Th1 cells expressing CD161 are associated with disease activity in rheumatoid arthritis // *Scand J Rheumatol*. 2014;43(3):194-201. doi: 10.3109/03009742.2013.846407. Epub 2014 Jan 7. PMID: 24392804.
44. Miao J., Zhang K., Qiu F., Li T., Lv M., Guo N., Han Q., Zhu P.. Percentages of CD4+CD161+ and CD4-CD8-CD161+ T cells in the synovial fluid are correlated with disease activity in rheumatoid arthritis // *Mediators Inflamm*. 2015;2015:563713. doi: 10.1155/2015/563713. Epub 2015 Apr 16. PMID: 25960619; PMCID: PMC4415659.

45. Min H.K., Won J.Y., Kim B.M., Lee K.A., Lee S.J., Lee S.H., Kim H.R., Kim K.W. Interleukin (IL)-25 suppresses IL-22-induced osteoclastogenesis in rheumatoid arthritis via STAT3 and p38 MAPK/I κ B α pathway // *Arthritis Res Ther.* 2020 Sep 23;22(1):222. doi: 10.1186/s13075-020-02315-8. PMID: 32972460; PMCID: PMC7517649.
46. Mondal S., Kundu M., Jana M., Roy A., Rangasamy S.B., Modi K.K., Wallace J., Albalawi Y.A., Balabanov R., Pahan K. IL-12 p40 monomer is different from other IL-12 family members to selectively inhibit IL-12R β 1 internalization and suppress EAE // *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020 Sep 1;117(35):21557-21567. doi: 10.1073/pnas.2000653117. Epub 2020 Aug 19. PMID: 32817415; PMCID: PMC7474649.
47. Muraoka S., Kaneko K., Motomura K., Nishio J., Nanki T. CX3CL1/fractalkine regulates the differentiation of human peripheral blood monocytes and monocyte-derived dendritic cells into osteoclasts // *Cytokine.* 2021 Oct;146:155652. doi: 10.1016/j.cyto.2021.155652. Epub 2021 Jul 26. PMID: 34325117.
48. Nanki T., Imai T., Kawai S. Fractalkine/CX3CL1 in rheumatoid arthritis // *Mod Rheumatol.* 2017 May;27(3):392-397. doi: 10.1080/14397595.2016.1213481. Epub 2016 Aug 2. PMID: 27484962.
49. Nocturne G., Seror R., Fogel O., Belkhir R., Boudaoud S., Saraux A., Larroche C., Le Guern V., Gottenberg J.E., Mariette X. CXCL13 and CCL11 Serum Levels and Lymphoma and Disease Activity in Primary Sjögren's Syndrome // *Arthritis Rheumatol.* 2015 Dec;67(12):3226-33. doi: 10.1002/art.39315. PMID: 26359802.
50. Oba R., Isomura M., Igarashi A., Nagata K. Circulating CD3+HLA-DR+ Extracellular Vesicles as a Marker for Th1/Tc1-Type Immune Responses // *J Immunol Res.* 2019 May 8;2019:6720819. doi: 10.1155/2019/6720819. PMID: 31205958; PMCID: PMC6530242.
51. Oluwagbemigun K., Yucel-Lindberg T., Dietrich T., Tour G., Sherina N.Y., Hansson M., Bergmann M.M., Lundberg K., Boeing H. A cross-sectional investigation into the association between *Porphyromonas gingivalis* and autoantibodies to citrullinated proteins in a German population // *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*, 2019. 11.
52. Paradowska-Gorycka A., Sowinska A., Stypińska B., Haladyj E., Pawlik A., Romanowska-Próchnicka K., Olesinska M. IL-12B Gene Polymorphisms and IL-12 p70 Serum Levels Among Patients with Rheumatoid Arthritis // *Scand J Immunol.* 2017 Feb;85(2):147-154. doi: 10.1111/sji.12514. PMID: 27896842.
53. Paradowska-Gorycka A., Wajda A., Romanowska-Próchnicka K., Walczuk E., Kuca-Warnawin E., Kmiolek T., Stypinska B., Rzeszotarska E., Majewski D., Jagodzinski P.P., Pawlik A. Th17/Treg-Related Transcriptional Factor Expression and Cytokine Profile in Patients With Rheumatoid Arthritis // *Front Immunol.* 2020 Dec 11;11:572858. doi: 10.3389/fimmu.2020.572858. PMID: 33362761; PMCID: PMC7759671.
54. Pizarro T.T., Dinarello C.A., Cominelli F. Editorial: Cytokines and Intestinal Mucosal Immunity // *Front Immunol.* 2021 May 14;12:698693. doi: 10.3389/fimmu.2021.698693. PMID: 34054881; PMCID: PMC8161542.
55. Rana A.K., Li Y., Dang Q., Yang F. Monocytes in rheumatoid arthritis: Circulating precursors of macrophages and osteoclasts and, their heterogeneity and plasticity role in RA pathogenesis // *Int Immunopharmacol.* 2018 Dec;65:348-359. doi: 10.1016/j.intimp.2018.10.016. Epub 2018 Oct 23. PMID: 30366278.
56. Rao D.A., Gurish M.F., Marshall J.L., Slowikowski K., Fonseka C.Y., Liu Y., Donlin L.T., Henderson L.A., Wei K., Mizoguchi F., Teslovich N.C., Weinblatt M.E., Massarotti E.M. et al. Pathologically expanded peripheral T helper cell subset drives B cells in rheumatoid arthritis // *Nature.* 2017 Feb 1;542(7639):110-114. doi: 10.1038/nature20810. PMID: 28150777; PMCID: PMC5349321.
57. Román-Fernández I.V., García-Chagollán M., Cerpa-Cruz S., Jave-Suárez L.F., Palafox-Sánchez C.A., García-Arellano S., Sánchez-Zuno G.A., Muñoz-Valle J.F. Assessment of CD40 and CD40L expression in rheumatoid arthritis patients, association with clinical features and DAS28 // *Clin Exp Med.* 2019 Nov;19(4):427-437. doi: 10.1007/s10238-019-00568-5. Epub 2019 Jul 16. PMID: 31313080.
58. Scher J.U., Szczesnak A., Longman R.S., Segata N., Ubeda C., Bielski C., Rostron T., Cerundolo V., Pamer E.G., Abramson S.B., Huttenhower C., Littman D.R. Expansion of intestinal *Prevotella copri* correlates with enhanced susceptibility to arthritis // *Elife.* 2013 Nov 5;2:e01202. doi: 10.7554/eLife.01202. PMID: 24192039; PMCID: PMC3816614.
59. Scherer H.U., Häupl T., Burmester G.R. The etiology of rheumatoid arthritis // *J Autoimmun.* 2020 Jun;110:102400. doi: 10.1016/j.jaut.2019.102400. Epub 2020 Jan 22. PMID: 31980337.
60. Siloși I., Boldeanu M.V., Cojocaru M., Biciușcă V., Pădureanu V., Bogdan M., Badea R.G., Avramescu C., Petrescu I.O., Petrescu F., Siloși C.A. The Relationship of Cytokines IL-13 and IL-17 with Autoantibodies Profile in Early Rheumatoid Arthritis // *J Immunol Res.* 2016;2016:3109135. doi: 10.1155/2016/3109135. Epub 2016 Aug 4. PMID: 27579330; PMCID: PMC4989068.
61. Smolen J.S., Aletaha D., McInnes I.B. Rheumatoid arthritis // *Lancet.* 2016 Oct 22;388(10055):2023-2038. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8. Epub 2016 May 3. Erratum in: *Lancet.* 2016 Oct 22;388(10055):1984. PMID: 27156434.
62. Stadhouders R., Lubberts E., Hendriks R.W. A cellular and molecular view of T helper 17 cell plasticity in autoimmunity // *J Autoimmun.* 2018 Feb;87:1-15. doi: 10.1016/j.jaut.2017.12.007. Epub 2017 Dec 22. PMID: 29275836.
63. Su X., Huang Q., Chen J., Wang M., Pan H., Wang R., Zhou H., Zhou Z., Liu J., Yang F., Li T., Liu L. Calycosin suppresses expression of pro-inflammatory cytokines via the activation of p62/Nrf2-linked heme oxygenase 1 in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts // *Pharmacol Res.* 2016 Nov;113(Pt A):695-704. doi: 10.1016/j.phrs.2016.09.031. Epub 2016 Sep 24. PMID: 27678042.
64. Tardito S., Martinelli G., Soldano S., Paolino S., Pacini G., Patane M., Alessandri E., Smith V., Cutolo M. Macrophage M1/M2 polarization and rheumatoid arthritis: A

- systematic review // *Autoimmun Rev.* 2019 Nov;18(11):102397. doi: 10.1016/j.autrev.2019.102397. Epub 2019 Sep 11. PMID: 31520798.
65. *Tiwari V., Jandu J.S., Bergman M.J.* Rheumatoid Factor. 2021 Jul 28. In: *StatPearls [Internet] // Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan – PMID: 30422493.*
66. *Turdalin N.B., Gabdulina G.Kh., Aubakirova B.A., Amanzholova A.S., Smagulova G.A.* Revmatoidnyi artrit. Klinicheskii protokol MZ RK №12 ot 29 sentyabrya 2016 goda.
67. *Turner M.D., Nedjai B., Hurst T., Pennington D.J.* Cytokines and chemokines: At the crossroads of cell signalling and inflammatory disease // *Biochim Biophys Acta.* 2014 Nov. 1843(11):2563-2582. doi: 10.1016/j.bbamcr.2014.05.014. Epub 2014 Jun 2. PMID: 24892271.
68. *van Hamburg J.P., Tas S.W.* Molecular mechanisms underpinning T helper 17 cell heterogeneity and functions in rheumatoid arthritis // *J Autoimmun.* 2018 Feb;87:69-81. doi: 10.1016/j.jaut.2017.12.006. Epub 2017 Dec 16. PMID: 29254845.
69. *Vassallo R., Luckey D., Behrens M., Madden B., Luthra H., David C., Taneja V.* Cellular and humoral immunity in arthritis are profoundly influenced by the interaction between cigarette smoke effects and host HLA-DR and DQ genes // *Clin Immunol.* 2014 May-Jun;152(1-2):25-35. doi: 10.1016/j.clim.2014.02.002. Epub 2014 Feb 14. PMID: 24631425; PMCID: PMC4004713.
70. *Wakabayashi K., Isozaki T., Tsubokura Y., Fukuse S., Kasama T.* Eotaxin-1/CCL11 is involved in cell migration in rheumatoid arthritis // *Sci Rep.* 2021 Apr 12;11(1):7937. doi: 10.1038/s41598-021-87199-7. PMID: 33846499; PMCID: PMC8041786.
71. *Wang C.H., Yao H., Chen L.N., Jia J.F., Wang L., Dai J.Y., Zheng Z.H., Chen Z.N., Zhu P.* CD147 induces angiogenesis through a vascular endothelial growth factor and hypoxia-inducible transcription factor 1 α -mediated pathway in rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* 2012 Jun;64(6):1818-27. doi: 10.1002/art.34341. Epub 2011 Dec 14. PMID: 22170561.
72. *Wang L., Bo L., Yan T., Zhang H., Zhou G., Liu R.* EGF rs11568835 G/A polymorphism is associated with increased risk of rheumatoid arthritis // *Biomarkers.* 2014 Nov;19(7):563-6. doi: 10.3109/1354750X.2014.946450. Epub 2014 Aug 4. PMID: 25089940.
73. *Wasserman A.* Rheumatoid Arthritis: Common Questions About Diagnosis and Management // *Am Fam Physician.* 2018 Apr 1;97(7):455-462. PMID: 29671563.
74. *Wu C.Y., Yang H.Y., Lai J.H.* Anti-Citrullinated Protein Antibodies in Patients with Rheumatoid Arthritis: Biological Effects and Mechanisms of Immunopathogenesis // *Int J Mol Sci.* 2020 Jun 4;21(11):4015. doi: 10.3390/ijms21114015. PMID: 32512739; PMCID: PMC7312469.
75. *Wu R., Li N., Zhao X., Ding T., Xue H., Gao C., Li X., Wang C.* Low-dose Interleukin-2: Biology and therapeutic prospects in rheumatoid arthritis // *Autoimmun Rev.* 2020 Oct;19(10):102645. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102645. Epub 2020 Aug 13. PMID: 32801037.
76. *Yoon C.H., Chung S.J., Lee S.W., Park Y.B., Lee S.K., Park M.C.* Gallic acid, a natural polyphenolic acid, induces apoptosis and inhibits proinflammatory gene expressions in rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes // *Joint Bone Spine.* 2013 May;80(3):274-9. doi: 10.1016/j.jbspin.2012.08.010. Epub 2012 Oct 9. PMID: 23058179.
77. *Zhao L., Wang Q., Zhang C., Huang C.* Genome-wide DNA methylation analysis of articular chondrocytes identifies TRAF1, CTGF, and CX3CL1 genes as hypomethylated in osteoarthritis // *Clin Rheumatol.* 2017 Oct;36(10):2335-2342. doi: 10.1007/s10067-017-3667-9. Epub 2017 May 3. PMID: 28470428.
78. *Zhao S., Wang Y., Hou L., Wang Y., Xu N., Zhang N.* Pentraxin 3 inhibits fibroblast growth factor 2 induced osteoclastogenesis in rheumatoid arthritis // *Biomed Pharmacother.* 2020 Nov;131:110628. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110628. Epub 2020 Sep 2. PMID: 32890968.
79. *Zhebrun D.A., Totolyan A.A., Maslyanskii A.L., Titov A.G., Patrukhin A.P., Kostareva A.A., Goltseva I.S.* Synthesis of some CC chemokines and their receptors in the synovium in rheumatoid arthritis // *Bull Exp Biol Med.* 2014 Dec;158(2):192-6. doi: 10.1007/s10517-014-2720-9. Epub 2014 Nov 29. PMID: 25430645.
80. *Zeng T., Tan L.* 14-3-3 η protein: a promising biomarker for rheumatoid arthritis // *Biomark Med.* 2018 Aug;12(8):917-925. doi: 10.2217/bmm-2017-0385. Epub 2018 Jul 19. PMID: 30022679.
81. *Zeng T., Tan L., Wu Y., Yu J.* 14-3-3 η Protein in Rheumatoid Arthritis: Promising Diagnostic Marker and Independent Risk Factor for Osteoporosis // *Lab Med.* 2020 Sep 1;51(5):529-539. doi: 10.1093/labmed/lmaa001. PMID: 32080735.

Контактная информация:

Хошанов Ержан Ерланович - Кафедра внутренних болезней с курсами гастроэнтерологии, эндокринологии и пульмонологии, НАО «Медицинский университет Астана», г. Нур-Султан, Республика Казахстан.

Адрес: Республика Казахстан, 010000, г. Нур-Султан, ул. Достык 12/1, кв. 22.

E-mail: erzhanhoshanov@gmail.com

Телефон: +7 776 406 46 06

Received: 10 April 2022 / Accepted: 24 July 2022 / Published online: 31 August 2022

DOI 10.34689/SH.2022.24.4.020

UDC 616-007.17:616-005.1-08

HEMOSTASIS DISORDERS IN HEMATOMESENCHYMAL DYSPLASIA SYNDROME. LITERATURE REVIEW

Fatima Muratova¹, <https://orcid.org/0000-0003-2848-5081>

Zhanna Mussabekova¹, <https://orcid.org/0000-0003-3442-4963>

Maxut Kazymov¹, <https://orcid.org/0000-0002-7763-3960>

Viktor Sturov², <https://orcid.org/0000-0001-8243-247X>

¹ NCJSC "Semey medical university", Semey c., Republic of Kazakhstan;

² Novosibirsk State University, Institute of Medicine and Psychology V. Zelman, Novosibirsk c., Russia.

Abstract

Relevance: Hematomesenchymal dysplasia (HMD), as a background pathology in recurrent clotting disorders, is reported with a frequency of 54.9% and manifests as combined and concomitant forms in 45.1% of patients, undifferentiated forms in 22.1%, and differentiated forms in 9.8% as Marfan, Ehlers-Danlos, Whorlick-Lobstein, Franceschetti syndrome, etc. Hemorrhagic disorders are one of the obligate syndromes of HMD, characterized by an early onset and recurrent course, and the nosological structure is quite heterogeneous, due to genetic defects in various parts of the hemostatic system. Angiopathies were detected in 12.3% of patients, thrombocytopathies - 25.5%, Willebrand syndrome (disease) - 11.5%, hemophilia - 4.3%, their combinations - 45.1%, 1.3% had latent (asymptomatic) defects.

Aim: To review the literature on disorders of the hemostasis system in hematomesenchymal dysplasia.

Search strategy: Sources were searched in the following databases: UpToDate, BMJ, PubMed, Scopus, Ebscohost, Medline, The Cochrane Library, SpringerLink, Web of Science, Paragraph Medicine, Science Direct. The depth of the search was 10 years: from 2011 to 2021. Thirty-three articles were included in the literature review, which were available in full text and underwent a critical appraisal process.

Algorithm for selecting literary resources → Study of clinical guidelines, monographs reporting the concept of undifferentiated connective tissue dysplasia, mesenchymal dysplasia syndrome, hematomesenchymal dysplasia, joint hypermobility syndrome → Review of articles from journals, academic journals, dissertations → Systematization of the material → Literature analysis and article writing.

This literature review was carried out as part of the PhD Dissertation on "Complex assessment of the hemostasis system and genetic screening in children with hematomesenchymal dysplasia". The study theme was approved by the ethical committee.

Results and conclusions: The problem of hemostasis disorders in HMD is understudied and requires more attention to cover this narrow field of hematology as variants of the clinical picture is various and the most life-threatening complications are both profuse bleeding and thrombophilic manifestations.

Keywords: *hematomesenchymal dysplasia, children, hemostasis system, systemic mesenchymal dysplasia, complications.*

Резюме

НАРУШЕНИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА ПРИ СИНДРОМЕ ГЕМАТОМЕЗЕНХИМАЛЬНОЙ ДИСПЛАЗИИ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Фатима К. Муратова¹, <https://orcid.org/0000-0003-2848-5081>

Жанна А. Мусабекова¹, <https://orcid.org/0000-0003-3442-4963>

Максут С. Казымов¹, <https://orcid.org/0000-0002-7763-3960>

Виктор Г. Стуров², <https://orcid.org/0000-0001-8243-247X>

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

² ФГБОУВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», Институт медицины и психологии В. Зельмана, г. Новосибирск, Российская Федерация.

Актуальность: Гематомезенхимальная дисплазия (ГМД), как фоновая патология при рецидивирующих нарушениях свертывания крови, регистрируется с частотой 54,9% и проявляется как комбинированными и сочетанными вариантами у 45,1% пациентов, недифференцированными формами – у 22,1%, так и дифференцированными - у 9,8% в виде синдромов Марфана, Элерса-Данлоса, Вролика-Лобштейна, Франческетти и др. Геморрагические расстройства являются одним из облигатных синдромов ГМД, характеризуются ранним

дебютом и рецидивирующим течением и по нозологической структуре весьма неоднородны, что обусловлено генетическими дефектами в различных звеньях системы гемостаза. Ангиопатии обнаруживаются у 12,3% пациентов, тромбоцитопатии – 25,5%, синдром (болезнь) Виллебранда – 11,5%, гемофилия – 4,3%, их комбинации – 45,1%, у 1,3% - скрытые (бессимптомные) дефекты.

Цель: обзор литературных ресурсов по нарушениям звеньев системы гемостаза при гематомезенхимальной дисплазии.

Стратегия поиска: Поиск источников проводился в базах: UpToDate, BMJ, PubMed, Scopus, Ebscohost, Medline, The Cochrane Library, SpringerLink, Web of Science, Параграф Медицина, Science Direct. Глубина поиска составила 10 лет: с 2011 по 2021 годы. В обзор литературы были включены 33 статьи, которые были доступны в виде полного текста и прошли критический процесс оценки.

Алгоритм отбора литературных ресурсов → Изучение руководств, монографий, отражающих концепцию недифференцированной дисплазии соединительной ткани, синдрома мезенхимальной дисплазии, гематомезенхимальной дисплазии, синдрома гипермобильности суставов → Изучение статей из журналов, научных сборников, диссертаций → Систематизация материала → Анализ литературы и написание статьи.

Данный обзор литературы был выполнен в рамках выполнения PhD диссертации на тему: "Комплексная оценка системы гемостаза и генетический скрининг у детей с гематомезенхимальной дисплазией". Тема исследования была одобрена этическим комитетом.

Результаты и выводы: Проблема гемостазиологических расстройств при ГМД недостаточно изучена и требует большего внимания с целью освещения данной узконаправленной области гематологии, так как варианты клинической картины разнообразны и наиболее жизнеугрожающими осложнениями являются как профузные кровотечения, так и тромбофиллические проявления.

Ключевые слова: гематомезенхимальная дисплазия, дети, система гемостаза, системная мезенхимальная дисплазия, осложнения.

Түйіндеме

ГЕМАТОМЕЗЕНХИМАЛЫҚ ДИСПЛАЗИЯ СИНДРОМЫНДАҒЫ ГЕМОСТАЗ ЖҮЙЕСІНІҢ БҰЗЫЛУЫ. ӘДЕБИЕТТІК ШОЛУ.

Фатима К. Муратова¹, <https://orcid.org/0000-0003-2848-5081>

Жанна А. Мусабекова¹, <https://orcid.org/0000-0003-3442-4963>

Максут С. Казымов¹, <https://orcid.org/0000-0002-7763-3960>

Виктор Г. Стуров², <https://orcid.org/0000-0001-8243-247X>

¹ КеАҚ "Семей медицина университеті", Семей қ., Қазақстан Республикасы;

² ФМБЖБМ "Новосибирск ұлттық зерттеу мемлекеттік университеті", В.Зельман медицина және психология институты, Новосибирск қ., Ресей Федерациясы.

Өзектілігі: Гематомезенхималық дисплазия (ГМД) қайталанатын қан ұюының бұзылуларындағы фондық патология ретінде 54,9% жиілікпен тіркеледі және пациенттердің 45,1%-ында біріктірілген және ілеспе формалар, 22,1%-да бөлінбеген формалар және 9,8% - да сараланған формалар түрінде Марфан, Элерс-Данлос, Вролик-Лобштейн, Франческетти және т.б. геморрагиялық бұзылулар ГМД облигациялық синдромдарының бірі болып табылады. басталу және қайталанатын курс, ал нозологиялық құрылым гетерогенді, бұл гемостаз жүйесінің әртүрлі бөліктеріндегі генетикалық ақауларға байланысты. Ангиопатиялар науқастардың 12,3% - да, тромбоцитопатиялар - 25,5% - да, Виллебранд синдромы (ауру) - 11,5% - да, гемофилия-4,3% - да, олардың комбинациясы - 45,1% - да, 1,3% - да жасырын (асимптоматикалық) ақаулар бар.

Мақсаты: гематомезенхималды дисплазиядағы гемостаз жүйесінің бұзылуы туралы әдебиеттік шолу.

Іздеу стратегиясы: дереккөздер келесі мәліметтер базасынан табылды: UpToDate, BMJ, PubMed, Scopus, Ebscohost, Medline, Cochrane кітапханасы, SpringerLink, Web of Science, Paragraph Medicine, Science Direct. Іздеу тереңдігі 10 жыл болды: 2011 жылдан 2021 жылға дейін. Әдебиеттерге шолу толық мәтінде қол жетімді және сыни бағалаудан өткен отыз үш мақаланы қамтыды.

Әдеби ресурстарды таңдау алгоритмі → Дәнекер тінінің бөлінбеген дисплазиясы, мезенхималық дисплазия синдромы, гематомезенхималық дисплазия, буындардың гипермобилділік синдромы туралы түсініктерді, монографияларды зерттеу → Журналдардан, ғылыми жинақтардан, диссертациялардан мақалаларды зерттеу → Материалды жүйелеу → Әдебиеттерді талдау және мақала жазу.

"Гемостаз жүйесін кешенді бағалау және гематомезенхималық дисплазиясы бар балалардағы генетикалық скрининг" тақырыбында PhD диссертациясын орындау аясында жасалды. Зерттеу тақырыбын этикалық комитет мақұлдады.

Нәтижелер мен қорытындылар: ГМД гемостазының бұзылуы мәселесі жеткілікті түрде зерттелмеген және гематологияның осы тар аймағын қамтуға көп көңіл бөлуді қажет етеді, өйткені клиникалық көріністің нұсқалары әртүрлі және өмірге қауіпті асқынулар-бұл ауыр қан кету және тромбофильді көріністер.

Түйінді сөздер: гематомезенхималық дисплазия, балалар, гемостаз жүйесі, жүйелік мезенхималық дисплазия, асқынулар.

Библиографическая ссылка:

Muratova F., Mussabekova Zh., Kazymov M., Sturov V. Hemostasis disorders in hematomesenchymal dysplasia syndrome. Literature review // *Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]*. 2022, (Vol.24) 4, pp. 157-164. doi 10.34689/SH.2022.24.4.020

Муратова Ф.К., Мусабекова Ж.А., Казымов М.С., Стуров В.Г. Нарушения системы гемостаза при синдроме гематомезенхимальной дисплазии. Обзор литературы // *Наука и Здравоохранение*. 2022. 4(Т.24). С. 157-164. doi 10.34689/SH.2022.24.4.020

Муратова Ф.К., Мусабекова Ж.А., Казымов М.С., Стуров В.Г. Гематомезенхималық дисплазия синдромындағы гемостаз жүйесінің бұзылуы. Әдебиеттік шолу // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2022. 4 (Т.24). Б. 157-164. doi 10.34689/SH.2022.24.4.020

Relevance

HMD is a clinical variant of undifferentiated systemic mesenchymal dysplasia (SMD) with hemorrhagic symptoms. The doctrine (the concept of SMD) created by Prof. Barkagan Z.S., Corresponding Member of RAMS (1998-2006), further the pupils [Sukhanova G.A., 2004; Suvorova A.V., 2000 and others] studied the hemorrhagic and thrombotic conditions on the background of connective tissue dysplasia.

However, the character of manifestations of bleeding in children with hemorrhagic mesenchymal dysplasias in the literature is insufficiently analyzed [Sukhanova G.A., 2004; Andreeva N.N., 2005; Sturov V.G., 2008].

Connective tissue abnormalities are mostly of hereditary origin, represented by connective tissue dysplasia syndrome. This syndrome, in itself, manifests as differentiated and undifferentiated variants. The pathogenetic basis of connective tissue dysplasia is a genetically determined defect in the structure of collagen proteins, which results in abnormal hemostasis. This feature had confirmed by many research groups focusing on the hemorrhagic syndrome in complex with platelet dysfunction, coagulation, and plasma hemostasis disorders, HMD, Ehlers-Danlos syndrome. "According to Gladkih N.N. et al., in hematomesenchymal dysplasia, genetically predetermined defects in maturation and differentiation of mesenchymal progenitors affect the structure and functional integrity of cell membranes, causing dysfunction of platelets and endothelium"[9].

Moreover, as reported by Ben Salha M., et al, "In Russia, an Expert Council was established in 2008 to develop criteria for the diagnosis of uCTD, and the Russian guidelines 'Hereditary disorders of connective tissue structure and function' were drawn up. Differentiated CTDs include connective tissue diseases with a specific type of inheritance and clear symptomatology. Undifferentiated CTD includes many variants of CT abnormalities without clearly defined symptomatology. In the literature there are various synonyms of uCTD - "mesenchymal dysplasia", "connective tissue dysfunction", "connective tissue weakness", "connective tissue dysplasia syndrome", "unclassified forms of connective tissue dysplasia" [2].

In addition, the pathogenetic components of hematological disorders can be varied, i.e., defects are found both, in the symbiosis of clotting factors with connective tissue and in the hemostasis system itself, particularly in platelets, vascular endothelium, and particular factor. Pathological conditions have manifested with hemorrhages and thromboses and may affect various

hemostasis reactions, but the predominant prevalence of primary blood clotting diseases. Clinically, microcirculatory bleeding is more common than the combined type. It is crucial to recognize hemorrhagic syndrome due to CTD at the onset of symptoms. First of all, treatment should be preventive and be part of a comprehensive treatment plan for children with connective tissue dysplasia [2,23,25,29].

According to Siegel C.H., et al, the term 'undifferentiated connective tissue disease' was first introduced in the 1980s and was used to diagnose patients who were in the early stages of the disease, but the clinical data did not meet the basic criteria of distinct connective tissue diseases. Most patients remained in the same undifferentiated state, or entered remission without progressing to definite connective tissue disease. Examples of early-stage diagnoses were "latent lupus" and "incomplete lupus erythematosus". In addition, many patients suffering from UCTD had clinical features similar to lupus, the remaining patients had symptoms of another definite rheumatological nosology, so it is legitimate to apply the definition of "UCTD". According to recent data, persistent variant UCTD appears as an independent disease rather than as a precursor to an overt rheumatological nosology. Indeed, the etiopathogenesis of UCTD and most other connective tissue diseases remains poorly understood. UCTD is difficult to investigate due to the fact that it affects patients with different clinical symptoms and blood counts. One hypothesis is that certain individuals have a hereditary predisposition or risk of developing rheumatological pathology and, under the influence of an infectious environmental factor, the immune system begins to work against its own body. What mechanisms are involved in the development of UCTD remains unclear and unexplored. Certainly, UCTD and other connective tissue diseases are not infectious [30].

Aim: To review the literature concerning disorders of the hemostasis system in hematomesenchymal dysplasia.

The search strategy: Sources had searched in the following databases: UpToDate, BMJ, Pub Med, Scopus, Ebscohost, Medline, The Cochrane Library, SpringerLink, Web of Science, Paragraph Medicine, Science Direct. The depth of the search was seventeen years: from 2011 to 2021. The literature review included 33 articles available in full text and reviewed via a critical appraisal process.

An algorithm for selecting literary resources → Study of clinical guidelines, monographs reporting the concept of undifferentiated connective tissue dysplasia, mesenchymal dysplasia syndrome, hematomesenchymal dysplasia, joint hypermobility syndrome → Review of articles from journals,

academic journals, dissertations → Systematization of the material → Literature analysis and article writing.

This literature review was carried out as part of the PhD Dissertation on "Complex assessment of the hemostasis system and genetic screening in children with hematomeseenchymal dysplasia". The study theme was approved by the ethical committee.

The results of the search and discussion section.

Prevalence of mesenchymal dysplasia syndrome.

Systemic mesenchymal dysplasia (SMD), as a background pathology in relapsing bleeding disorders, has a frequency of 54.9% and manifests as combined and concomitant forms in 45.1% of patients, undifferentiated in 31.9%, unidentifiable in 13.3% and differentiated in 9.7% as Marfan, Ehlers-Danlos, Vrolik-Lobstein, Franceschetti syndrome, and others. Hemorrhagic disorders are one of the obligate syndromes of SMD, characterized by an early onset and relapsing course, and have a heterogeneous nosological structure due to genetic defects in various parts of the hemostasis system. Angiopathies were detected in 12.3% of patients, thrombocytopathies in 25.5%, Willebrand syndrome in 11.5%, hemophilia in 4.3%, their combinations in 45.1%, and 1.3% had latent (asymptomatic) defects. The clinical equivalents of these diseases are recurrent hemorrhagic manifestations in 88.5% of cases and thrombotic analogs in 10.2%. Their frequency, localization, severity, and time of onset largely depend on the clinical and pathogenetic form of SMD [11].

As claimed by Ben Salha M., et al, "DCT has recently been of significant interest to practitioners due to the increasing detection rate of patients with this pathology. The incidence of DCT is quite high, ranging from 26% to 80% depending on the study group. Undifferentiated connective tissue dysplasia (uCTD) is understood as a nosologically independent syndrome of multifactorial nature, manifested by external phenotypic signs of connective tissue dysplasia and clinically significant dysfunction of one or more internal organs. This syndrome is mostly diagnosed at the physical examination stage with a comprehensive assessment of phenotypic markers. There are no strictly accepted morphological and genetic criteria for this syndrome. A critical number of external phenotypic markers for a diagnosis of uCTD has been suggested by various authors to indicate mild uCTD when a patient scores 3 to 6; when a patient scores 7 to 11, the diagnosis is made as moderate uCTD; when a patient scores over 11, the diagnosis is made as severe uCTD" [2].

Moreover, prophylactic treatment is the first choice because microcirculatory bleeding associated with CTD has its characteristics, most notably, the intensity of the hemorrhagic syndrome at the time of and right after medical manipulations: tooth extraction, adenotomy, tongue frenum excision, increased contact injury to mucous membranes on fibrogastroscopy, cystoscopy, and other procedures [8,25].

Manifestations of hemorrhagic syndrome - recurrent epistaxis, heavy menstrual bleeding, easy bruising, excessive gingival bleeding, prolonged bleeding after skin incisions and tooth extraction - were noted in 62.5% of those with mitral valve prolapse [5,15,18].

A study by Trutnev et al. presented that hemorrhagic syndrome is often a comorbidity of chronic gastroduodenitis in children, with nasal bleeding present in 57.7% and a

tendency to mild ecchymosis in 43.1% of cases. This syndrome results from mesenchymal dysplasia, characterized by impaired platelet aggregation, Willebrand factor activity, and clotting final stage, and is associated with a predisposition to excessive bleeding in CTD [13].

Changes in the hemostasis system in patients with UCTD manifest predominantly as a clinical syndrome of hemorrhagic mesenchymal dysplasia, rarely as thrombophilia and erythrocytosis. The majority of patients with UCTD syndrome have changes in the coagulation, fibrinolytic and platelet-forming components of hemostasis. Patients with HMD syndrome have most characterized by delayed clotting in basic coagulation tests, activation of the fibrinolytic system, and platelet dysfunction. Changes in the hemostasis system in thrombophilia had characterized by signs of coagulation activation, hypercoagulation, and delayed fibrinolysis, forming the hypercoagulation status of these patients and thromboembolic complications [6,16,21].

Patients with juvenile rheumatoid arthritis combined with connective tissue dysplasia; patients with systemic lupus erythematosus with lupus anticoagulant should have considered at risk for severe hemostasis and fibrinolysis. Prognostically unfavorable criteria for thrombohemorrhagic disorders in patients with systemic connective tissue diseases are the presence of high thrombinemia (over 150 µg/ml), inhibition of Xlla-dependent euglobulin lysis, defects of final stage kinetics of blood clotting and reduced levels of physiological anticoagulants. Thrombinemia and final-stage clotting values can serve as objective criteria for determining the severity of systemic disease and predicting the probability of intravascular clotting. Pathology of hemostasis in patients with rheumatoid arthritis combined with connective tissue dysplasia is due to the following factors: thrombocytopathy, hypofibrinogenemia, thrombinemia, and delayed rate of inhibitory fibrin monomer polymerization. The course of the systemic disease had distinguished by polymorphism of clinical manifestations and the severity of the hemorrhagic syndrome. Hypercoagulation, thrombinemia, increased fibrinogen levels, inhibition of fibrinolysis, and accelerated fibrin monomer polymerization is been noticed in patients with renal damage, serositis, capillaritis, hemorrhagic rash. Thrombocytopathy, hypocoagulation, delayed polymerization of fibrin monomers manifested by a recurrent petechial rash. The antiphospholipid syndrome has clinically characterized by vascular thrombosis and neurological disorders [10].

The correlation between the indicators of endothelial-platelet function and a range of CTD characteristics was established and possible for diagnostics, differential diagnosis, and estimation of the risk of hemostasiological and vascular complications development in patients with various forms connective tissue dysplasia. The presence of subclinical endothelial-platelet dysfunction in patients with differentiated and undifferentiated dysplasia with more than five external stigmas, myxomatous degeneration of mitral valve prolapse, three micro anomalies of the cardiovascular system help the early diagnosis of endothelial-platelet dysfunction. The presence of anthropometric features in patients with undifferentiated CTD in the form of decreased body weight and Kettle index and decreased collagen-induced platelet aggregation and increased index can be

used as one of the risk criteria for the hemorrhagic syndrome [7,19,26,27].

All patients with renal damage in systemic connective tissue diseases should have a comprehensive study of the vascular-platelet, and coagulation hemostasis and fibrinolysis on admission and at dynamics and a screening examination of antiphospholipid syndrome. It is appropriate to use the lebetox-echitoxin index to diagnose secondary antiphospholipid syndrome in children, as the sensitivity is 100%, specificity 83.3%, and prognostic value 85.7% [3,24,31].

Based on the application of poison diagnostics and methods of evaluation of auto- and heteropolymerization reactions of fibrin monomers. It was established one of the mechanisms of hemorrhagic disorders development in children with connective tissue dysplasia is qualitative defects of fibrinogen molecules. A comparative study of the dynamics of the parameters of the poison coagulation tests has revealed a high informative value of the echitox test in recognition of hidden hypercoagulation in patients with acute (subacute) disseminated intravascular coagulation syndrome [4].

Consequently, disorders of the hemostasis system in HMD syndrome are the majority cases, hemorrhagic, less frequent thrombotic, and dysfibrinogenemia. The diagnosis of HMD requires not only laboratory confirmation of disaggregated thrombocytopenia, dysfibrinogenemia, and decreased activity of certain blood factors, but also the presence of signs of dysmorphogenesis.

A specific feature of thrombohemorrhagic syndrome in HMD is its unusual high intensity, which is unexpected in the medical interventions and its recurrent course.

HMD associated with hemorrhagic and thrombophilic syndrome.

Hemorrhagic hematomesenchymal dysplasia (HMD) is a group of hereditary hemorrhagic diatheses based on connective tissue development and structure disorders and related hemostatic disorders. These include Ehlers-Danlos syndrome, Marfan syndrome and juvenile kyphoscoliosis, Quike syndrome (association of telangiectasia and Willebrand factor deficiency), radial absence syndrome, thrombocytopenias and clotting factor X deficiency, Hermansky-Pudlak disease (pigmented and mesenchymal disorders combined with lack of dense granules in platelets), and others. Hemostatic disorders might manifest as thrombophilia, dysfibrinogenemia, coagulopathy with decreased levels of various clotting factors, thrombocytopenia either with decreased aggregation or hyper aggregation of the platelets, and clinically expressed as increased bleeding, but also as the development of thrombosis [14].

The variety of hemostasis disorders characteristic of hematomesenchymal dysplasia, the concept of which was founded by Barkagan Z. S. in the 1980s in our country, requires further versatile research, including that in patients with connective tissue dysplasia. The high incidence of comorbidity of angiodysplasia and hereditary thrombophilias, and the combination of thrombophilias and thrombocytopenias characteristic of CTD, dictate that the individual hemostasiology profile of each patient should have studied to prescribe adequate correction. The check-up plan consists of a complete blood count and

coagulogram. The screening test for thrombocytopenias is bleeding time and should consider prolonged if the indication is more than 5 minutes. Specific tests are platelet aggregation on microscope glass (sec) or aggregometer (%) with different aggregation inductors (ADP, collagen, adrenaline, ristomycin) [8,22].

Mesenchymal dysplasia (MD) often combines with microcirculatory, less commonly hematomas bleeding. Based on clinical and laboratory examination of patients with HMD, the classification features of hemostasis disorders in this pathology were determined, including five main types of abnormalities: hemorrhagic telangiectasia (24.3%), platelet dysfunction (42.8%), Willebrand syndrome (25.1%), coagulation hemostasis disorders, mainly fibrin polymerization disorders (40.7%) and a combination of these disorders. In complex disorders of hemostasis, Ehlers-like and MABB-like syndromes are more common. The pattern of hemostatic abnormalities in these syndromes is similar. MD is frequent (54.7% of cases), although not always diagnosed in hemophilia. In these cases, the hematomas type of hemorrhage superimposes on the microcirculatory (bruise-petechial) one, and platelet dysfunction is detected. Mesenchymal dysplasia had identified in 43.4% of cases with the early development of blood vessel thrombosis and organ ischemia, which is 2.7 times more often in those without MD ($p < 0.001$). These thromboses are associated with hematogenous thrombophilias in 72.4% of cases: disorders of the protein C system, hyperhomocysteinemia, antiphospholipid syndrome, and sticky platelet syndrome. In 75% of patients with early ischemic stroke, MD had associated with thrombophilic conditions with factor Va resistance to activated protein C, hyperhomocysteinemia, and hyper aggregation of platelets [12].

Study of Jackson S.C., et al. reported that "Disorders of collagen are associated with a mild bleeding tendency because of the potential abnormal interaction of collagen, von Willebrand factor (VWF) and platelets required during primary hemostasis and due to generalized soft tissue fragility. Abnormal collagen may contribute to bleeding in existing mucocutaneous bleeding disorders, but the prevalence in this setting is unknown. Generalized symptomatic joint hypermobility (SJH) is common in collagen disorders and may be objectively measured. To assess the association between symptomatic joint hypermobility and mucocutaneous bleeding disorders, was performed a case-control study in which case subjects were 55 consecutive individuals who had visited bleeding disorder clinic with a diagnosis of von Willebrand disease, low von Willebrand factor levels, mild platelet function disorder or undefined bleeding disorder. Symptomatic joint hypermobility was associated with increased odds of an underlying mucocutaneous bleeding disorder. These findings suggest that a collagen disorder is common and often unrecognized in the bleeding disorder clinic as a potential contributor to the bleeding symptoms. Collagen disorders are common and may be unrecognized in the bleeding disorder clinic whether detected by revised Brighton criteria or by specific probing on history. The degree of contribution to the bleeding symptoms is difficult to determine in this population with existing disorders of primary hemostasis. Asymptomatic joint hypermobility is

common in this predominately female population and not an adequate screening tool for a potential collagen disorder. Further study to confirm the suspected diagnosis using biochemical or genetic endpoints would be ideal" [20].

As stated in Ben Salha M, et al, "The genetic markers associated with the development of complications in patients with high and moderate severity of UCTD are the following genotypes: C/C of IL6 gene: 174 C>G, G/C of VEGFA gene: -634 G>C, 6A/6A of MMP3 gene: 1171 5A>6A, A/A of MMP9: 855 A>G. The identified associations of gene polymorphisms in patients with UCTD made it possible to clarify certain links in the pathogenesis of this pathology. The application of modern statistical analysis methods made it possible to develop highly specific models for predicting the risk of gynecological, obstetric and neonatal complications. The use of these models in clinical practice will increase the efficiency of complication prediction and improve their outcomes" [2].

Furthermore, according to Kendel N.E., et al. "Patients with hereditary connective tissue disorders may experience significant bleeding symptoms throughout their lifetime, including easy bruising, mucosal bleeding, and heavy menstrual bleeding. While this association is well recognized in the more severe connective tissue disorders, it is perhaps not as diagnostically obvious to healthcare providers seeing patients with milder forms such as generalized hypermobility spectrum disorder (G-HSD) and hypermobile Ehlers–Danlos syndrome (hEDS). The diagnosis of hEDS requires patients to meet specific criteria evaluating joint hypermobility, associated systemic manifestations of connective tissue dysfunction, family history, and musculoskeletal pain symptoms. Most patients with generalized joint hypermobility do not meet these diagnostic criteria, but they can still have significant associated symptoms that place them in the spectrum of disorders known as G-HSD. Given these subtle findings, these patients may present to a hematologist for evaluation and treatment of bleeding symptoms before receiving a diagnosis of G-HSD/hEDS. The diagnosis of these conditions also requires the provider to understand and assess a Beighton score. The Beighton score is a validated and reproducible nine-point assessment of joint mobility that evaluates dorsiflexion of the fifth digits, apposition of the thumbs to the flexor surface of the forearms, hyperextension of the elbows, hyperextension of the knees and forward flexion of the trunk. Recent studies show that Beighton scores can vary significantly with age, sex, and ethnicity, indicating that different thresholds may be necessary for diagnosis. The updated 2017 hEDS diagnostic criteria utilizes the Beighton score as one of its measures, with different thresholds specified for different ages" [22].

A validated bleeding assessment tool has been used currently to effectively assess the frequency and severity of bleeding syndrome in hemostasis disorders, which facilitates proper diagnosis and appropriate treatment. "The study by Hickey S.E. et al. screened patients with bleeding symptoms in Ehlers-Danlos benign joint hypermobility syndrome using a bleeding assessment tool with the results were positive in 56% of cases with no apparent hemostasis defect. In addition, researchers believe that the use of genetic assessment tools had simultaneously needed for a

comprehensive understanding of the mechanisms underlying hemorrhagic syndrome" [5,14,16,26,29,30].

Conclusion

Therefore, this literature review highlights the importance of alertness to hereditary coagulopathies that lead to life-threatening complications. Timely diagnosis for patients with severe hemostasis associated with HMD remains an urgent problem in pediatric hematology due to the constant high risk of life-threatening bleeding. Thus, one of the most advanced branches of modern hemostasis diagnostics can serve as a preventive method of examining genetic material to detect the clinical and laboratory correlation of the hallmarks of hemostasis pathology studied in the HMD syndrome.

Authors' contribution

This work had carried out as part of a PhD Dissertation on "Complex assessment of the hemostasis system and genetic screening in children with hematomeseenchymal dysplasia".

All authors were equally involved in the search and analysis of the literature and writing the sections of the article.

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

The authors state that this manuscript is original, has not been published before, and is not currently being considered for publication elsewhere.

Financing: *During this work, there was no funding from outside organizations and medical missions.*

Литература:

1. Арсентьев В.Г. и др. Клинические и патогенетические аспекты нарушений в системе гемостаза при дисплазиях соединительной ткани у детей // Педиатрия. 2009. Т. 87. № 4. С. 134–140.
2. Бен Салха М., Релина Н.Б. Клиническая диагностика недифференцированной дисплазии соединительной ткани // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. 2016. Т. 24. №4. С. 164-172. doi: 10.23888/PAVLOVJ20164164-172.
3. Волкова Ю. В. Нарушения системы гемостаза при поражении почек у детей с системной красной волчанкой и ювенильной склеродермией // Автореферат. 2007.
4. Воротников И.Б. Информативность и дифференциально-диагностическое значение ядовитых тестов при нарушениях свертывания крови у детей // Диссертация. 2005. С.185
5. Дедова В.О. и др. Распространенность дисплазии соединительной ткани (Обзор литературы) // Медицина и образование в Сибири. 2011. № 2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rasprostranennost-displazii-soedinitelnoy-tkani-obzor-literatury> (дата обращения: 01.07.2022).
6. Дубов С.К. Система гемостаза у пациентов с синдромом соединительнотканной дисплазии // Диссертация. 2004. С. 1–24.
7. Карслиева М.В. Эндотелиально - тромбоцитарная дисфункция у молодых пациентов с дисплазией соединительной ткани // Диссертация. 2006. С.144
8. Мартынов А.И., Нечаев Г.И. и др. Национальные рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике,

лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2016. Т. 11. № 1. С. 2–76.

9. Пономарёва Д.А. и др. Морфологическая характеристика эритроцитов при недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей // Педиатрическая фармакология. 2014. Т. 11. № 1. С. 63–65.

10. Скударнов Е.В. Роль нарушений гемостаза при системных заболеваниях соединительной ткани у детей // Диссертация. 2005. С.273.

11. Стуров В.Г. Нарушения конечного этапа свертывания крови у детей и подростков с синдромом системной мезенхимальной дисплазии // Диссертация. 2008. С.380.

12. Суханова Г.А. Клиника, диагностика и коррекция геморрагических и тромботических синдромов при мезенхимальных дисплазиях // Диссертация. 2004. С.252.

13. Трутнева Л.А. и др. Развитие хронического гастродуоденита у детей с признаками дисплазии соединительной ткани // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010. № 1. С. 53–57.

14. Фирсова Л.В., Стуров В.Г., Ковынев И. Б. Нарушения конечного этапа свертывания крови у детей с синдромом гематомезенхимальной дисплазии в условиях фоновой хирургической патологии // Бюллетень СО РАМН. 2014. Т. 34. № 6. С. 54–60.

15. Artoni A., Bassotti A., Abbattista M., Marinelli B., Lecchi A., Gianniello F. et al. Hemostatic abnormalities in patients with Ehlers-Danlos syndrome // J Thromb Haemost. 2018 Dec;16(12):2425-2431. doi: 10.1111/jth.14310. Epub 2018 Nov 8. PMID: 30312027.

16. Busch A., Hoffman S., Bergmann F., Hartung B., Jung H., Hanel D. et al. Vascular type Ehlers-Danlos syndrome is associated with platelet dysfunction and low vitamin D serum concentration // Orphanet J Rare Dis. 2016 Aug 3;11(1):111. doi: 10.1186/s13023-016-0491-2. PMID: 27488172; PMCID: PMC4971646.

17. Chesneau B., Plancke A., Rolland G., Chassaing N., Coubes C., Brischox-Boucher E. et al. Parental mosaicism in Marfan and Ehlers-Danlos syndromes and related disorders // Eur J Hum Genet. 2021 May; 29(5):771-779. doi: 10.1038/s41431-020-00797-3. Epub 2021 Jan 7. PMID: 33414558; PMCID: PMC8110803.

18. Fedorova D.V., Zharkov P.A., Plyasunova S.A., Seregina E.A., Ignatova A.A. Modern approach to diagnosis of inherited functional platelet disorders // Haematology/oncology and immunopathology issues in paediatrics. 2017; 16(1): 83–95.

19. Fusco A., Mauriello A., Lioncino M., Palmiero G., Fratta F., Granato C. et al. The heart muscle and valve involvement in Marfan syndrome, Loeys-Dietz syndromes, and collagenopathies // Heart Fail Clin. 2022 Jan;18(1):165-175. doi: 10.1016/j.hfc.2021.07.007. Epub 2021 Oct 25. PMID: 34776077.

20. Jackson S.C., Odiaman L., Card RT, van der Bom JG, Poon MC. Suspected collagen disorders in the bleeding disorder clinic: a case-control study // Haemophilia. 2013 Mar;19(2):246-50. doi: 10.1111/hae.12020. Epub 2012 Oct 3. PMID: 23030528.

21. Jesudas R., Chaudhury A., Laukaitis C.M. An

update on the new classification of Ehlers-Danlos syndrome and review of the causes of bleeding in this population // Haemophilia. 2019 Jul;25(4):558-566. doi: 10.1111/hae.13800. Epub 2019 Jun 10. PMID: 31329366.

22. Kendel N.E., O'Brien S.H., Laukaitis C.M., Kumar M., Levy H.P., Jesudas R. Physician practices in evaluation and treatment of patients with generalized joint hypermobility and bleeding // Blood Coagul Fibrinolysis. 2021 Dec 1;32(8):591-595. doi: 10.1097/MBC.0000000000001059. PMID: 34446680.

23. Kirchmaier C.M., Pillitteri D. Diagnosis and Management of Inherited Platelet Disorders // Transfus Med Hemother. 2010;37(5):237-246. doi: 10.1159/000320257. Epub 2010 Sep 15. PMID: 21113246; PMCID: PMC2980508.

24. Malfait F., De Paepe A. Bleeding in the heritable connective tissue disorders: mechanisms, diagnosis and treatment // Blood Rev. 2009 Sep;23(5):191-7. doi: 10.1016/j.blre.2009.06.001. Epub 2009 Jul 9. PMID: 19592142.

25. Mienaltowski M.J., Gonzales N.L., Beall J.M., Pechanec M.Y. Basic Structure, Physiology, and Biochemistry of Connective Tissues and Extracellular Matrix Collagens // Adv Exp Med Biol. 2021; 1348:5-43. doi: 10.1007/978-3-030-80614-9_2. PMID: 34807414.

26. Morningstar J.E., Nieman A., Wang C., Beck T., Harvey A., Norris R.A. Mitral valve prolapse and its Motley Crew-syndromic prevalence, pathophysiology, and progression of a common heart condition // J Am Heart Assoc. 2021 Jul 6;10(13): e020919. doi: 10.1161/JAHA.121.020919. Epub 2021 Jun 22. PMID: 34155898; PMCID: PMC8403286.

27. Mizumoto S., Yamada S. Congenital disorders of deficiency in glycosaminoglycan biosynthesis // Front Genet. 2021 Sep 3;12:717535. doi: 10.3389/fgene.2021.717535. PMID: 34539746; PMCID: PMC8446454.

28. Ritelli M., Cinquina V., Venturini M., Colombi M. Identification of the novel COL5A1 c.3369_3431dup, p.(Glu1124_Gly1144dup) variant in a patient with incomplete classical Ehlers-Danlos syndrome: The importance of phenotype-guided genetic testing // Mol Genet Genomic Med. 2020 Oct;8(10):e1422. doi: 10.1002/mgg3.1422. Epub 2020 Jul 28. PMID: 32720758; PMCID: PMC7549590.

29. Rodriguez V, Warad D. Pediatric Coagulation Disorders // Pediatr Rev. 2016 Jul;37(7):279-91. doi: 10.1542/pir.2015-0062. PMID: 27368359.

30. Siegel C.H., Berman J.R., Barbhaiya M., Sammaritano L.R. Undifferentiated Connective Tissue Disease – In-Depth overview // HSS.2022. https://www.hss.edu/conditions_undifferentiated-connective-tissue-disease-overview.asp

31. Vanakker Olivier M. et al. Hereditary connective tissue diseases in young adult stroke: a comprehensive synDissertation // Stroke research and treatment vol. 2011. 20 Jan. doi:10.4061/2011/712903

32. Varga S.E., Kerlin E.A. Epidemiology of bleeding symptoms and hypermobile Ehlers-Danlos syndrome in paediatrics // Haemophilia. 2016; 22(5):490–493.

33. Warnink-Kavelaars J., de Koning L.E., Rombaut L., Alsem M.W., Menke L.A., Oosterlaan J. et al. On behalf

of the pediatric heritable connective tissue disorders study group. Heritable connective tissue disorders in childhood: increased fatigue, pain, disability and decreased general health // *Genes* (Basel). 2021 May 28;12(6):831. doi: 10.3390/genes12060831. PMID: 34071423; PMCID: PMC8229209.

References: [1-14]

1. Arsent'ev V.G. i dr. Klinicheskie i patogeneticheskie aspekty narushenii v sisteme gemostaza pri displaziyah soedinitel'noi tkani u detei. [Clinical and pathogenetic aspects of hemostasis disorders in connective tissue dysplasia in children]. *Pediatriya*. [Pediatrics]. 2009. T. 87. № 4. pp. 134–140. [in Russian]

2. Ben Salha M., Repina N.B. Klinicheskaya diagnostika nedifferentsirovannoi displazii soedinitel'noi tkani. [Clinical diagnostics of undifferentiated connective tissue dysplasia.] *Rossiiskii mediko-biologicheskii vestnik im. akademika I.P. Pavlova* [I.P.Pavlov Russian Medical Biological Herald]. 2016. T. 24. №4. pp. 164-172. doi: 10.23888/PAVLOVJ20164164-172. [in Russian]

3. Volkova Yu.V. Narusheniya sistemy gemostaza pri porazhenii pochek u detei s sistemnoi krasnoi volchankoi i yuvenil'noi sklerodermiei [Haemostasis system disorders in children with systemic lupus erythematosus and juvenile scleroderma]. *Dissertatsiya* [Dissertation]. 2007. [in Russian]

4. Vorotnikov I.B. *Informativnost' i differentsial'no-diagnosticheskoe znachenie yadovykh testov pri narusheniyakh svertyvaniya krovi u detei* [Informativity and differential-diagnostic value of venom tests in children with blood clotting disorders]. *Dissertatsiya* [Dissertation]. 2005. p.185 [in Russian]

5. Dedova V.O. i dr. Rasprostranennost' displazii soedinitel'noi tkani (Obzor literatury) [The prevalence of connective tissue dysplasia (Review of the literature)]. *Meditsina i obrazovanie v Sibiri*. [Medicine and Education in Siberia]. 2011. № 2. [in Russian] URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rasprostranennost-displazii-soedinitelnoy-tkani-obzor-literatury>.

6. Dubov S.K. *Sistema gemostaza u patsientov s sindromom soedinitel'notkannoi displazii* [Haemostasis system in patients with connective tissue dysplasia syndrome]. *Dissertatsiya* [Dissertation]. 2004. pp. 1–24. [in Russian]

7. Karslieva M.V. *Endotelial'no - trombositarnaya disfunktsiya u molodykh patsientov s displaziei soedinitel'noi tkani* [Endothelial-platelet dysfunction in young patients with connective tissue dysplasia]. *Dissertatsiya*. [Dissertation]. 2006. pp. 144 [in Russian]

8. Martynov A.I., Nechaeva G.I. i dr. Natsional'nye rekomendatsii Rossiiskogo nauchnogo meditsinskogo obshchestva terapevtov po diagnostike, lecheniyu i reabilitatsii patsientov s displaziymi soedinitel'noi tkani. [National recommendations of the Russian scientific society of internal medicine for diagnostics, treatment and rehabilitation of patients with connective tissue dysplasia]. *Meditsinskii vestnik Severnogo Kavkaza*. [Med News North Caucasus]. 2016. T. 11. № 1. pp. 2–76. [in Russian]

9. Ponomaryova D.A. i dr. Morfologicheskaya kharakteristika eritrotsitov pri nedifferentsirovannoi displazii soedinitel'noi tkani u detei [Morphological characterization of erythrocytes in undifferentiated connective tissue dysplasia in children]. *Pediatricheskaya farmakologiya*. [Paediatric pharmacology]. 2014. T. 11. № 1. pp. 63–65. [in Russian]

10. Skudarnov E.V. Rol' narushenii gemostaza pri sistemnykh zabollevaniyakh soedinitel'noi tkani u detei [The role of haemostasis disorders in systemic connective tissue diseases in children]. *Dissertatsiya* [Dissertation]. 2005. pp. 273 [in Russian]

11. Sturov V.G. Narusheniya konechnogo etapa svertyvaniya krovi u detei i podrostkov s sindromom sistemnoi mezenkhimal'noi displazii [Disorders of the final stage of blood coagulation in children and adolescents with systemic mesenchymal dysplasia syndrome]. *Dissertatsiya*. [Dissertation]. 2008. pp. 380 [in Russian]

12. Sukhanova G.A. *Klinika, diagnostika i korrektsiya gemorragicheskikh i tromboticheskikh sindromov pri mezenkhimal'nykh displaziyah* [Clinic, diagnosis and correction of haemorrhagic and thrombotic syndromes in mesenchymal dysplasia]. *Dissertatsiya* [Dissertation]. 2004. pp.252 [in Russian]

13. Trutneva L.A. i dr. Razvitie khronicheskogo gastroduodenita u detei s priznakami displazii soedinitel'noi tkani [Development of chronic gastroduodenitis in children with signs of connective tissue dysplasia]. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. [Experimental and clinical gastroenterology]. 2010. № 1. pp. 53–57. [in Russian]

14. Firsova L.V., Sturov V.G., Kovynev I. B. Narusheniya konechnogo etapa svertyvaniya krovi u detei s sindromom gematomezenkhimal'noi displazii v usloviyakh fonovoi khirurgicheskoi patologii [Blood coagulation end-stage abnormalities in children with hematomesenchymal dysplasia syndrome in background surgical pathology]. *Byulleten' SO RAMN*. [Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences]. 2014. T.34. №6. pp. 54–60. [in Russian]

Контактная информация:

Муратова Фатима Кадыржановна - докторант кафедры общей врачебной практики НАО «Медицинский университет Семей» г. Семей, Республика Казахстан.

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

E-mail: fatimacub@mail.ru

Телефон: + 7 771 095 48 88

Получена: 04 августа 2021 / Принята: 29 июня 2022 / Опубликовано online: 31 августа 2022

DOI 10.34689/SH.2022.24.4.021

УДК 616.61-036.12:616.155.392-036.11:611.018.46-089.819.843

КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ЛЕЙКОЗОМ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ КОСТНОГО МОЗГА

Айгерим О. Мурзахметова¹, <https://orcid.org/0000-0002-1487-5487>

Индира М. Азимбаева²,

Асель М. Мейрамова¹, <https://orcid.org/0000-0002-4030-0783>

Павел А. Воробьев³, <https://orcid.org/0000-0003-2500-1555>

Баян А. Айнабекова¹, <https://orcid.org/0000-0002-5427-3931>

¹ НАО «Медицинский университет Астана», г. Нур-Султан, Республика Казахстан;

² Управление здравоохранением Восточно-Казахстанской области,
г. Усть-Каменогорск, Республика Казахстан;

³ Московское городское научное общество терапевтов, Москва, Российская Федерация.

Резюме

Актуальность. Трансплантация костного мозга (ТКМ) - это фундаментальная терапия при резистентных гематологических заболеваниях высокого риска. По мировым данным ежегодно проводится более 50 000 ТКМ, а пятилетняя выживаемость составляет более 50% для многих пролеченных форм. Недавние исследования показали, что распространенность хронической болезни почек (ХБП) составляет примерно 16,6% у реципиентов ТКМ. Известно, что трансплантация костного мозга связана с несколькими известными побочными эффектами, однако почечные осложнения четко не определены. В развивающихся странах, где ТКМ проводится несколько десятков лет, имеются единичные работы по изучению осложнений нарушений функции почек у больных с острым лейкозом после трансплантации костного мозга. В Республике Казахстан подобного рода исследования не проводились.

В данном обзоре мы попытались сосредоточиться на наиболее изученных и известных почечных нарушениях, развивающихся после трансплантации костного мозга.

Целью данного литературного обзора является анализ литературных источников по изучению функционального состояния почек после трансплантации костного мозга.

Стратегия поиска: Проведен поиск научных публикаций в поисковых системах PubMed, eLibrary.ru, Google Scholar. Глубина поиска научной литературы составил 13 лет (2009-2022гг.) Были использованы ключевые слова: трансплантация костного мозга, острый лейкоз, хроническая болезнь почек, острая почечная недостаточность, нефротический синдром, тромботическая микроангиопатия. Критерии включения составили: период 13 лет (2009-2022гг.), публикации на английском русском языках, возраст пациентов старше 18 лет, вид статей – обзорная статья, рандомизированные контролируемые исследования, метаанализ, систематический обзор, серии клинических случаев, нормативно-правовые документы на английском и русском языках. Критерии исключения: публикации с неясными выводами, повторно встречающиеся публикации, материалы конференций и описание клинических случаев. В результате поиска нами было изучено 133 зарубежных и отечественных публикаций, из них в данный обзор вошли 97 публикаций.

Результаты и выводы: Анализ данных литературы показал, что повреждение почек является частым явлением после трансплантации костного мозга. Повреждение почек различной этиологии часто встречается в первые 100 дней после ТКМ. В дальнейшем у реципиентов ТКМ развивается хроническая болезнь почек с частотой от 7 до 48% и прогрессирует до терминальной стадии почечной недостаточности примерно у 4% пациентов с ХБП.

Ключевые слова: трансплантация костного мозга, острый лейкоз, хроническая болезнь почек, острая почечная недостаточность, нефротический синдром, тромботическая микроангиопатия.

Abstract

CLINICAL AND FUNCTIONAL STATE OF THE KIDNEYS IN PATIENTS WITH ACUTE LEUKEMIA AFTER BONE MARROW TRANSPLANTATION

Aigerim O. Murzakhmetova¹, <https://orcid.org/0000-0002-1487-5487>

Indira M. Azimbayeva²,

Assel M. Meiramova¹, <https://orcid.org/0000-0002-4030-0783>

Pavel A. Vorobyev³, <https://orcid.org/0000-0003-2500-1555>

Bayan A. Ainabekova¹, <https://orcid.org/0000-0002-5427-3931>

¹ NJSC «Astana Medical University», Nur-Sultan c., Republic of Kazakhstan;

² Health Department of the East Kazakhstan region, Ust-Kamenogorsk c., Republic of Kazakhstan;

³ The Moscow City Scientific Society of Therapists, Moscow, Russian Federation.

Background. Bone marrow transplantation (BMT) is a fundamental therapy for high-risk resistant hematological diseases. According to world data, more than 50,000 BMT are carried out annually, and the five-year survival rate is more than 50% for many treated forms. Recent studies have shown that the prevalence of chronic kidney disease (CKD) is approximately 16.6% in BMT recipients. Bone marrow transplantation is known to be associated with several known side effects, but renal complications are not clearly defined. In developing countries, where BMT has been carried out for several decades, there are isolated studies on the complications of renal dysfunction in patients with acute leukemia after bone marrow transplantation. No such studies have been conducted in the Republic of Kazakhstan.

In this review, we have tried to focus on the most studied and known renal disorders developing after bone marrow transplantation.

Aim. To analyze the literature sources on the study of the functional state of the kidneys after bone marrow transplantation.

Search strategy. The search for scientific publications in PubMed search engines was carried out, eLibrary.ru, Google Scholar. The depth of the scientific literature search was 13 years (2009-2022). Keywords were used: bone marrow transplantation, acute leukemia, chronic kidney disease, acute renal failure, nephrotic syndrome, thrombotic microangiopathy. Russian inclusion criteria were: period of 13 years (2009-2022), publications in English, age of patients over 18 years, type of articles - review article, randomized controlled trials, meta-analysis, systematic review, series of clinical cases, regulatory documents in English and Russian. Exclusion criteria: publications with unclear conclusions, recurrent publications, conference materials and descriptions of clinical cases. As a result of the search, we studied 133 foreign and domestic publications, of which 97 publications were included in this review.

Results and conclusions. Analysis of literature data has shown that kidney damage is a frequent occurrence after bone marrow transplantation. Kidney damage of various etiologies often occurs in the first 100 days after TCM. In the future, TCM recipients develop chronic kidney disease with a frequency of 7 to 48% and progress to end-stage renal failure in about 4% of patients with CKD.

Keywords: bone marrow transplantation, acute leukemia, chronic kidney disease, acute renal failure, nephrotic syndrome, thrombotic microangiopathy.

Түйіндеме

ЖЕДЕЛ ЛЕЙКЕМИЯМЕН АУЫРАТЫН НАУҚАСТАРДА СҮЙЕК КЕМІГІН ТРАНСПЛАНТАЦИЯЛАУДАН КЕЙІН БҮЙРЕКТІҢ КЛИНИКАЛЫҚ-ФУНКЦИОНАЛДЫҚ ЖАҒДАЙЫ

Айгерим О. Мурзахметова¹, <https://orcid.org/0000-0002-1487-5487>

Индира М. Азимбаева²,

Асель М. Мейрамова¹, <https://orcid.org/0000-0002-4030-0783>

Павел А. Воробьев³, <https://orcid.org/0000-0003-2500-1555>

Баян А. Айнабекова¹, <https://orcid.org/0000-0002-5427-3931>

¹ Астана медицина университеті" КЕАҚ, Нұр-сұлтан қ., Қазақстан Республикасы;

² Шығыс Қазақстан облысының Денсаулық сақтау басқармасы, Өскемен қ., Қазақстан Республикасы;

³ Мәскеу қалалық терапевтер ғылыми қоғамы, Мәскеу қ., Ресей Федерациясы.

Кіріспе. Сүйек кемігін трансплантациялау (СКТ) - бұл қауіпті гематологиялық аурулар кезіндегі іргелі терапия. Әлемдік деректер бойынша жыл сайын 50 000-нан астам СКТ өткізіледі, ал бес жылдық өмір сүру деңгейі көптеген емделген нысандар үшін 50% - дан асады. Соңғы зерттеулер созылмалы бүйрек ауруының (СБА) таралуы СКТ реципиенттерінде шамамен 16,6% құрайтынын көрсетті. Сүйек кемігін трансплантациялау бірнеше белгілі жанама әсерлермен байланысты екені белгілі, бірақ бүйрек асқынулары нақты анықталмаған. СКТ бірнеше ондаған жылдар бойы жүргізіліп келе жатқан дамушы елдерде сүйек кемігін трансплантациялаудан кейін жедел лейкомиямен ауыратын науқастарда бүйрек функциясының бұзылуының асқынуын зерттеу бойынша оқшауланған жұмыстар бар. Қазақстан Республикасында мұндай зерттеулер жүргізілген жоқ.

Біз сүйек кемігін трансплантациялаудан кейін пайда болатын ең көп зерттелген және белгілі бүйрек бұзылыстарына назар аударуға тырыстық.

Мақсаты: Бұл әдеби шолудың мақсаты сүйек кемігін трансплантациялаудан кейінгі бүйректің функционалды жағдайын зерттеу үшін әдеби көздерді талдау болып табылады.

Іздеу стратегиясы: PubMed іздеу жүйелерінде ғылыми жарияланымдарды іздеу, eLibrary.ru, Google Scholar. Ғылыми әдебиеттерді іздеу тереңдігі 13 жылды құрады (2009-2022жж.) түйінді сөздер қолданылды: сүйек кемігін транспланттау, жіті лейкоз, бүйректің созылмалы ауруы, жедел бүйрек жеткіліксіздігі, нефротикалық синдром, тромбоздық микроангиопатия. Қосу критерийлері: 13 жыл кезеңі (2009-2022жж.), ағылшын орыс тіліндегі Жарияланымдар, 18 жастан асқан пациенттердің жасы, мақала түрі – шолу мақаласы, рандомизацияланған

бақыланатын зерттеулер, метаанализ, жүйелі шолу, клиникалық жағдайлар сериясы, ағылшын және орыс тілдеріндегі нормативтік-құқықтық құжаттар. Ерекшелік критерийлері: анық емес тұжырымдары бар Жарияланымдар, қайта кездесетін Жарияланымдар, конференция материалдары және клиникалық жағдайлардың сипаттамасы. Іздеу нәтижесінде біз 133 шетелдік және отандық жарияланымдарды зерттедік, олардың 97-сі осы шолуға кірді.

Нәтижелер мен қорытынды. Әдебиеттер деректерін талдау бүйректің зақымдануы сүйек кемігін трансплантациялаудан кейін жиі кездесетінін көрсетті. Әр түрлі этиологиядағы бүйректің зақымдануы СКТ-ден кейінгі алғашқы 100 күнде жиі кездеседі. Бұдан әрі СКТ реципиенттерінде жиілігі 7-ден 48% - ға дейінгі бүйректің созылмалы ауруы дамиды және СКТ бар пациенттердің шамамен 4% - ында бүйрек жеткіліксіздігінің терминалдық сатысына дейін үдейді.

Түйінді сөздер: сүйек кемігін трансплантациялау, жедел лейкемия, созылмалы бүйрек ауруы, жедел бүйрек жеткіліксіздігі, нефротикалық синдром, тромботикалық микроангиопатия.

Библиографическая ссылка:

Мурзахметова А.О., Азимбаева И.М., Мейрамова А.М., Воробьев П.А., Айнабекова Б.А. Клинико-функциональное состояние почек у больных с острым лейкозом после трансплантации костного мозга // Наука и Здравоохранение. 2022. 4(Т.24). С. 165-175. doi 10.34689/SH.2022.24.4.021

Murzakhmetova A.O., Azimbayeva I.M., Meiramova A.M., Vorobyev P.A., Ainabekova B.A. Clinical and functional state of the kidneys in patients with acute leukemia after bone marrow transplantation // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2022, (Vol.24) 4, pp. 165-175. doi 10.34689/SH.2022.24.4.021

Мурзахметова А.О., Азимбаева И.М., Мейрамова А.М., Воробьев П.А., Айнабекова Б.А. Жедел лейкозиямен ауыратын науқастарда сүйек кемігін трансплантациялаудан кейін бүйректің клиникалық-функционалдық жағдайы // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2022. 4 (Т.24). Б. 165-175. doi 10.34689/SH.2022.24.4.021

Введение

В последние 20 лет во всем мире отмечается рост заболеваемости острыми лейкозами [67]. В настоящее время полная ремиссия достигается у 75–80% больных с острыми лейкозами, при этом успехи в лечении острых лейкозов достигнуты во многом за счет интенсификации химиотерапии, сопроводительной терапии и трансплантации костного мозга [18]. Трансплантация костного мозга в настоящее время является одним из успешных и широко используемых методов лечения острых лейкозов [78],[65]. Однако в результате интенсивного воздействия на органы и ткани с использованием высокодозной химиотерапии, реципиенты ТКМ, вынуждены сталкиваться с рядом побочных эффектов и осложнений, влияющих на течение и исход основного заболевания [27], [52], [19], [49], [28], [41], [79]. Основную группу осложнений, возникающих после ТКМ, составляют: реакция трансплантат против хозяина, инфекционные осложнения, дисфункция органов со стороны печеночной, сердечно-сосудистой и легочной систем [92], [33], [5], [80], [39], [34], [9], [42], [29], [85]. Но, среди осложнений, возникающих после проведения трансплантации костного мозга, почечные нарушения остаются не в полной мере изученными [44].

Целью данного литературного обзора является анализ литературных источников по изучению функционального состояния почек после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Стратегия поиска Проведен поиск научных публикаций в поисковых системах PubMed, eLibrary.ru, Google Scholar. Глубина поиска научной литературы составил 13 лет (2009-2022гг.) Были использованы ключевые слова: трансплантация костного мозга,

острый лейкоз, хроническая болезнь почек, острая почечная недостаточность, нефротический синдром, тромботическая микроангиопатия. Критерии включения составили: период 13 лет (2009-2022гг.), публикации на английском русском языках, возраст пациентов старше 18 лет, вид статей – обзорная статья, рандомизированные контролируемые исследования, метаанализ, систематический обзор, серии клинических случаев, нормативно-правовые документы на английском и русском языках. Критерии исключения: публикации с неясными выводами, повторно встречающиеся публикации, материалы конференций и описание клинических случаев. В результате поиска нами было изучено 133 зарубежных и отечественных публикаций, из них в данный обзор вошли 97 публикаций.

Результаты и обсуждение

Распространенность нарушений функций почек после трансплантации костного мозга имеет широкий диапазон встречаемости: от появления незначительной протеинурии до снижения азотовыделительной функции почек, требующей заместительной почечной терапии гемодиализом [55]. По проведенных исследований у 7-48% больных после трансплантации костного мозга встречаются изменения функционального состояния почек в период от 6 месяцев до 10 лет [97], [84]. При этом до 8% пациентов, перенесших ТКМ, нуждаются в заместительной почечной терапии [70][2]. Первые симптомы нарушения функции почек проявляются через 6-12 месяцев, и в некоторых исследованиях описаны случаи почечной недостаточности, проявляющиеся через 2 месяца и через 10 лет после проведения трансплантации [26]. Так, согласно систематическому обзору M.J.Ellis и

соавт, ХБП развивается у значительной доли пациентов, выживаемость которых составила более 100 дней после ТКМ. В результате анализа 26 публикаций, авторы пришли к мнению о необходимости дальнейших проспективных исследований с включением контрольной группы, с целью получения более обширных данных о частоте ХБП и факторов риска развития данной патологии после ТКМ [20].

По данным литературы, основные факторы риска, влияющие на функциональное состояние почек после трансплантации костного мозга, являются: острая или хроническая реакция трансплантат против хозяина, вид проведенной трансплантации, половая принадлежность, возраст больного, исходное функциональное состояние почек, лекарственная токсичность и развитие веноокклюзионной болезни печени [71], [3]. В 2012 году компания KDIGO (Международные рекомендации лечения пациентов с хронической болезнью почек) предложила рассматривать почечную недостаточность, связанную с заболеванием крови, как особый вид ХБП, требующий регулярного мониторинга мочи, артериального давления и расчета скорости клубочковой фильтрации [66].

Патогенез повреждения почек, в условиях трансплантации костного мозга, представлен функциональными и структурными изменениями почечного аппарата. В клинической практике данные нарушения представлены сосудистыми (гипертензия, тромботическая микроангиопатия), клубочковыми (альбуминурия, гломеруллопатия) и тубулоинтерстициальными повреждениями [13]. Основной неизбежный патофизиологический механизм заключается в развитии нефротоксических реакций в результате использования лекарственных препаратов с развитием блокады внутриклеточных метаболических и транспортных процессов почек. Другие звенья патогенеза участвующие в развитии почечной недостаточности представлены изменениями почечной гемодинамики и гормональной регуляторной системы почек [10]. Диагностика заболевания почек в условиях ТКМ в целом не отличается от рутинного исследования в нефрологической практике, где основным методом исследования определения нарушения функции почек является расчет скорости клубочковой фильтрации, позволяющий оценить степень повреждения почек [62]. Одним из особенностей у больных с острым лейкозом является затруднительная оценка клинических симптомов в связи с конкурирующими симптомами основного заболевания. К тому же, проведение дополнительных методов исследования в ранний посттрансплантационный период, таких как биопсия почек, ограничены ввиду развития тяжелой тромбоцитопении, осложнений после ТКМ и отягчающим общим состоянием больных. Таким образом, в результате анализа зарубежной и отечественной литературы, мы попытались сосредоточиться на наиболее изученных и известных почечных нарушениях, развивающихся после трансплантации костного мозга.

Острое почечное повреждение

Согласно нескольким исследованиям, острое повреждение почек, развившееся после ТКМ представляет собой наиболее серьезное осложнение, поскольку во многом определяет прогноз заболевания [90], [50], [12], [22], [1]. Так по данным литературы имеются крупные исследования по изучению выживаемости пациентов с ОПП после ТКМ. По данным систематического обзора и метаанализа проведенного в США, включающего 36 когортных исследований, было определено, что частота ОПП среди пациентов, перенесших ТКМ, в настоящее время остается высокой и связана с повышенной краткосрочной и долгосрочной смертностью больных [45].

Недавнее исследование *N.L. Wu и соавт.* включавшее 7108 пациентов перенесших аллогенную или аутологичную ТКМ и 4081 из которых имели 2 летнюю посттрансплантационную выживаемость, показало, что пациенты, выжившие после ТКМ больше, в течении 5 лет подвергались риску развития и даже смерти в результате острого почечного повреждения и ХБП в сравнении с онкологическими больными без ТКМ [91]. Также схожие данные были получены *Shingai N и соавт.*, где выживаемость больных после ТКМ в случае развития острой дисфункции почек в период до приживления трансплантата составила 56,5% [88].

Общая распространенность острых повреждений почек после ТКМ в мире составляет примерно от 12-66%, из которых около 4% больных требуют проведения заместительной почечной терапии [45]. По исследованиям ученых *S. Hingorani и соавт.*, критерием ОПП после ТКМ считают увеличение креатинина на 26,5 мкмоль / л в течение 48 часов или увеличение креатинина на 50% от исходного уровня в течение 7 дней [88].

Этиология развития ОПП после ТКМ мало изучена, поскольку нефробиопсия у данной категории больных выполняется редко, ввиду высокого риска кровотечения. Патофизиология острого повреждения почек определяется на основании клинических и лабораторных данных. Наиболее частыми причинами ОПП являются преренальные – 51%; острый тубулярный некроз встречается в 38%, интерстициальные поражения – в 4%, острый гломерулонефрит – в 4%, постренальные причины – в 3% случаев [40], [59].

Кроме того, по данным литературы авторы выделяют ранний и поздний периоды почечной недостаточности после ТКМ [75]. Ранний период повреждения почек в условиях ТКМ встречается у 20% больных и сопряжен с более неблагоприятным прогнозом. ОПП в раннем периоде развивается в период недостаточности костного мозга до приживления трансплантированных гемопоэтических стволовых клеток в течении 30 дней под влиянием факторов: острая реакция «трансплантат против хозяина» [58], [48], веноокклюзионная болезнь печени [49-50], лекарственная токсичность [95], [81] и сепсис [23], [82]. Другая форма острой почечной недостаточности развивается в течении 100 дней после ТКМ и встречается примерно у 70% больных. Таблица 1, 2.

Таблица 1.

Факторы риска и механизм повреждения острой почечной недостаточности до 30 дней после ТКМ

Ранний период	Механизм повреждения почек
Острая реакция «трансплантат против хозяина»	Острое повреждение почек, снижение внутрисосудистого объема, выброс цитокинов, воспалительное и иммуноопосредованное повреждение почек
Сепсис	Провоспалительные факторы «токсичной септической» крови ведут к повреждению канальцев почек и тубулярной дисфункции
Веноокклюзионная болезнь печени	Повышение концентрации вазодилатирующих факторов → компенсаторное сужение сосудов почек → снижение почечного кровотока → повышение активности РААС → снижение скорости клубочковой фильтрации
Лекарственная токсичность	Повреждение эндотелия, сужение сосудов почек

Таблица 2.

Факторы риска и механизм повреждения острой почечной недостаточности в течении 100 дней после ТКМ.

Поздний период	Механизм повреждения почек
Хроническая реакция «трансплантат против хозяина»	Острое повреждение почек, снижение внутрисосудистого объема, выброс цитокинов, воспалительное и иммуноопосредованное повреждение почек
Тромботическая микроангиопатия	Повреждение клубочков и канальцев почек, повреждение эндотелия сосудов почек
Гломерулярное повреждение	Гломерулосклероз, интерстициальное воспаление, интерстициальный фиброз, атрофия канальцев.
Инфекция	Воспалительное повреждение канальцев почек
Синдром лизиса опухоли	Осаждение кристаллов фосфата кальция и уратов, вазоконстрикция почечных артериол

В зависимости от времени восстановления почек острая почечная недостаточность подразделяется на три периода: 1) преходящее ОПП, которое разрешается менее чем за 48 часов, 2) стойкое ОПП, когда дисфункция почек длится более 48 часов, 3) определенное ОПП, когда повреждение почек сохраняется с 7 до 90 дня. Через 90 дней почечная недостаточность считается хронической болезнью почек [94]. Так, в недавнем метаанализе проведенном *Swetha Rani Kanduri совместно с соавт.*, были определены что скорость выздоровления от ОПП после ТКМ зависит от тяжести ОПП [46]. Авторы пришли к мнению, что необходимы дальнейшие исследования с целью рационализации оптимального подхода к восстановлению почек после ОПП в условиях ТКМ. Кроме того, широко используемым в современной нефрологической практике критериям диагностики и стратификации тяжести ОПП (AKIN – acute kidney injury network; RIFLE-risk, injury, failure, end stage renal disease) отдано предпочтение лишь в публикациях последнего времени, касающихся эпидемиологии ОПП после ТКМ, что подтверждает актуальность исследований заболеваемости и факторов риска ОПП при ТКМ [7], [36], [68], [76], [31], [96].

Нефротический синдром

Нефротический синдром после ТКМ является редким осложнением с частотой развития до 1% [17]. В настоящее время в мире имеются лишь несколько серий описания случаев нефротического синдрома после ТКМ [86], [11]. По мнению ученых, у реципиентов ТКМ, которые преодолели ОПП, в течение нескольких лет развивается нефротический синдром, который предположительно ассоциирован с хронической

реакцией «трансплантат против хозяина» [86]. Клиническая картина реципиентов ТКМ с нефротическим синдромом представлена отеком и изменениями лабораторных данных в виде гипоальбуминемии и протеинурии. При этом нефротический синдром может сопровождаться почечной недостаточностью или развиваться без неё. По данным зарубежных авторов, посттрансплантационный нефротический синдром диагностируется с помощью биопсии почек [6]. По данным литературы в большинстве случаев выявляли морфологические признаки мембранозной нефропатии с субэпителиальными отложениями, комплексы антиген-антитело, которые верифицировались как почечная форма реакции «трансплантат против хозяина», диффузный пролиферативный гломерулонефрит, ANCA-гломерулонефрит, фокально сегментарный гломерулосклероз и IgA нефропатия [64]. В основе купирования нефротического синдрома лежит лечение хронической РТПХ, которая чувствительна к невысоким дозам стероидов [37]. В некоторых случаях, при отсутствии положительной динамики, используются ингибиторы кальциневрина, приводящие к разрешению нефротического синдрома. В литературе имеются сведения о разрешении нефротического синдрома с частично благоприятным прогнозом, однако результаты о долгосрочных наблюдениях посттрансплантационного нефротического синдрома в мировой литературе малоизвестны.

Тромботическая микроангиопатия

По последним данным, заболеваемость тромботической микроангиопатией после трансплантации костного мозга составляет около 30%,

где уровень смертности превышает 80% [89], [51]. Последние диагностические критерии ТМА представлены гемолитической анемией, тромбоцитопенией, повышением уровня лактатдегидрогеназы, наличие шистозитов в периферической крови и отрицательной пробой Кумбса [69], [24]. Основой развития ТМА считают повреждение эндотелия сосудов, вызванное РТПХ, иммуносупрессивной терапией и посттрансплантационными инфекциями [43], [87], [53], [32], [38]. Эндотелиальная дисфункция, развивающаяся при тромботической микроангиопатии, имеет в большинстве случаев неблагоприятный исход, особенно в отношении почек, учитывая то, что почка является одним из наиболее уязвимых органов в условиях альтерации микрососудистого русла в раннем посттрансплантационном периоде [25]. Так, в исследовании проведенном учеными *Epperla N. u соав.*, выявлено, что среди 23 665 реципиентов ТКМ трехлетняя кумулятивная заболеваемость ТМА составила 3%, и была связана с более высокой смертностью и потребностью в заместительной почечной терапии [21]. По данным недавнего исследования *Ang Li u соавт.*, исследовали связь между ТМА и началом ХБП в течение 5 лет, где авторы пришли к выводу, что выжившие пациенты, перенесшие трансплантацию костного мозга с ТМА в анамнезе, имели повышенный риск развития хронической болезни почек [54]. В другом исследовании проведенном *Merve P.*, кумулятивная частота нарушения функции почек через 6 месяцев была самой высокой среди пациентов с определенной ТМА и самой низкой среди пациентов без ТМА [72]. По данным литературы, причины почечной ТМА разнообразны. Некоторые авторы полагают, что ТМА с поражением почек развивается при использовании ингибиторов кальциневрина для профилактики РТПХ. Так по данным одного исследования *Akiko Mii u соавт.*, лечение реципиентов ТКМ с ТМА и поражением почек проводилось с использованием увеличенной дозы преднизолона, что привело к улучшению функции почек и подтвердило генез почечной ТМА обусловленной почечной РТПХ [63]. Диагностика повреждения почек ассоциированной с ТМА в настоящее время имеет определенные сложности, в виду высокого риска развития кровотечения у реципиентов ТКМ. При этом, в некоторых исследованиях описаны результаты проведения нефробиопсии у больных с диагностированной ТМА, где во многих случаях выявляли патологические изменения в почках [61]. Характерные морфологические особенности заключались в наличие тромбов в клубочках, с вовлечением артериол и междольковых артерий и в некоторых случаях некроза канальцев [93], [60].

Хроническая болезнь почек

ХБП является распространенным заболеванием у больных перенесших трансплантацию костного мозга с развитием примерно через 100 дней. Результаты недавних исследований, проведенных *Lugthart, G., u соав.*, определили, что у 27% пациентов с ТКМ в течении десяти лет развилась ХБП, при этом у 7% присутствовала протеинурия [56]. Кроме того, по данным

исследований, реципиенты ТКМ, у которых наблюдалось снижение скорости клубочковой фильтрации или другие признаки хронического поражения почек, подвергались дополнительным факторам риска дальнейшего прогрессирования хронической болезни почек. По мнению зарубежных авторов, независимые факторы риска прогрессирования заболевания почек являются рецидив основного заболевания, лекарственная токсичность, РТПХ, ТМА, гломерулонефрит, артериальная гипертензия и сахарный диабет [4], [14]. Так, по результатам исследования ученой *Hingorani* и соавт., где изучали когорту из 434 взрослых, определили, что наибольшее снижение функции почек у реципиентов ТГСК наблюдалось через один год после трансплантации костного мозга. И по мере того, как снижалась скорость клубочковой фильтрации, возрастал риск смертности [35]. Кроме того, по данным литературы имеется повышенный интерес к изучению долгосрочных исходов заболевания почек у больных перенесших ТКМ, о чем свидетельствуют ряд исследований [74], [15], [57], [16]. Так, по результатам исследования *Shimoj* уровень креатинина крови больных, перенесших ТКМ, увеличивался с течением времени, достигнув 34% через 10 лет [77]. Некоторые авторы полагают, что независимыми факторами риска ведущему к прогрессированию ХБП у реципиентов ТКМ являются артериальная гипертензия и возраст [30].

Заключение

Таким образом, реципиенты ТКМ находятся в группе высокого риска развития почечных нарушений, что вызвано самой трансплантацией и осложнениями после трансплантации. Анализ обзора литературы, позволил сформулировать представления о мультифакториальности, существенной заболеваемости и неблагоприятном влиянии почечных нарушений на течение и прогноз заболевания. Почечные нарушения у пациентов перенесших ТКМ во всем мире характеризуется поздней выявляемостью, тенденцией к хронизации и инвалидизацией. Реципиенты ТКМ, страдают различными заболеваниями почек на протяжении всего клинического периода после ТКМ, где наиболее серьезное осложнение представляет собой острое почечное повреждение. Кроме того, в дальнейшем, у некоторых реципиентов ТКМ, которые преодолевают ОПП, с течением времени развивается нефротический синдром в результате хронической реакции «трансплантат против хозяина». И в итоге, у тех пациентов, которые перенесли вышеуказанные события развивается с течением времени хроническая болезнь почек.

Важно отметить, что по мере того как увеличивается количество выполненных трансплантаций костного мозга во всем мире, увеличивается бремя болезней почек, о чем свидетельствуют ряд зарубежных исследований. Вместе с тем на данный момент в мире нет утвержденных методов лечения осложненной заболевания почек после трансплантации костного мозга, что делает актуальной проблему выявления, профилактики и поиска новых методов диагностики и лечения. Изучение нарушений функционального состояния почек, связанных с трансплантацией костного

мозга, безусловно, требует дальнейших обширных исследований. В этой статье мы попытались сосредоточиться на наиболее широко изученных повреждениях почек у больных с острым лейкозом после трансплантации костного мозга. Со своей стороны, мы надеемся, что наша работа дополнит данные о частоте и рисках развития почечных нарушениях после ТКМ.

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:

- Abramson M.H., Gutgarts V., Zheng J., Maloy M.A., Ruiz J.D., Scordo M., Jaimes E.A., Sathick I.J. Acute Kidney Injury in the Modern Era of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation // *Clin J Am Soc Nephrol.* 2021 Sep. ;16(9):1318-1327. doi: 10.2215/CJN.19801220. Epub 2021 Jun 16. PMID: 34135023; PMCID: PMC8729581.
- Abudayyeh A., Wanchoo R. Kidney Disease Following Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Advances in chronic kidney disease*, 29(2). (2022). 103–115.e1. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2021.11.003>
- Amanda DeMauro Renaghan, Edgar A. Jaimes, Jolanta Malyszko, Mark A. Perazella, Ben Sprangers, Mitchell Howard Rosner. Acute Kidney Injury and CKD Associated with Hematopoietic Stem Cell Transplantation // *CJASN* Feb 2020, 15 (2) 289-297. DOI:10.2215/CJN.08580719
- Amin R., He R., Gupta D., Zheng W., Burmakin M., Mohammad D.K., DePierre J.W., Sadeghi B., et al. The kidney injury caused by the onset of acute graft-versus-host disease is associated with down-regulation of α Klotho // *International immunopharmacology*, 2020. 78, 106042. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2019.106042>.
- Ando M. An Overview of Kidney Disease Following Hematopoietic Cell Transplantation // *Intern Med.* 2018. 57(11):1503-1508. doi:10.2169/internalmedicine.9838-17
- Bai M.C., Wu J.J., Miao K.R., Zhu J.F., Mao H.J. Nephrotic syndrome in syngeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients: A case report // *World J Clin Cases.* 2021 Jan 26. 9(3):614622. doi:10.12998/wjcc.v9.i3.614. PMID: 33553399; PMCID: PMC7829719
- Bhasin B., Ber Ce P., Szabo A., Chhabra S., D'Souza A. Correlates and Outcomes of Early Acute Kidney Injury after Hematopoietic Cell Transplantation // *Am J Med Sci.* 2021 Jul. 362(1):72-77. doi: 10.1016/j.amjms.2021.03.013. Epub 2021 Apr 2. PMID: 33812909.
- Bognàr T.T., Bartelink I.I. et al. Association between the magnitude of intravenous busulfan exposure and development of hepatic veno-occlusive disease in children and young adults undergoing myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation // *Transplant Cell Ther.* 2022 Jan 19:S2666-6367(22)00033-1. doi: 10.1016/j.jtct.2022.01.013. Epub ahead of print. PMID: 35065280.
- Bridoux F., Cockwell P., Glezerman I., Gutgarts V., Hogan J.J., Jhaveri K.D., Joly F., Nasr S.H., Sawinski D., Leung N. Kidney injury and disease in patients with haematological malignancies. *Nature reviews // Nephrology*, 2021. 17(6), 386–401. <https://doi.org/10.1038/s41581-021-00405-7>
- Brinkerhoff B.T., Houghton D.C., Troxell M.L. Renal pathology in hematopoietic cell transplant recipients: a contemporary biopsy, nephrectomy, and autopsy series // *Mod Pathol.* 2016 Jun. 29(6):637-52. doi: 10.1038/modpathol.2016.61. Epub 2016 Mar 25. PMID: 27015134
- Brkamp K., Doyle A.M., Bloom R.D., Bunin N., Tomaszewski J.E., Cizman B. Nephrotic syndrome after hematopoietic cell transplantation: do glomerular lesions represent renal graft-versus-host disease? // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2006. 1(4), 685-694.
- Calvo C., Ronceray L., Dhédin N., Buechner J., Troeger A., Dalle J.H. Haematopoietic Stem Cell Transplantation in Adolescents and Young Adults with Acute Lymphoblastic Leukaemia: Special Considerations and Challenges // *Front Pediatr.* 2022 Jan 11; 9:796426. doi:10.3389/fped.2021.79646. PMID: 35087777; PMCID: PMC8787274.
- Chan G.S., Lam M.F., Au W.Y., Chim S., Tse K.C., Lo S.H., Fung S.H., Lai K.N., Chan K.W. Clinicopathologic analysis of renal biopsies after haematopoietic stem cell transplantation // *Nephrology*, 2008, 13: 322-330. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1797.2007.00915>
- Chang E., Iukuridze A., Echevarria M., Teh J.B., Chanson D., Ky B., Chow E.J., Nakamura R., Lindenfeld L., Armenian S.H. Feasibility and Acceptability of Using a Telehealth Platform to Monitor Cardiovascular Risk Factors in Hematopoietic Cell Transplantation Survivors at Risk for Cardiovascular Disease // *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020. Jun. 26(6): 1233-1237. doi: 10.1016/j.bbmt.2020.02.027. Epub 2020 Apr 16. PMID: 32171884.
- Chow E.J., Cushing-Haugen K.L., Cheng G.S. et al. Morbidity and Mortality Differences Between Hematopoietic Cell Transplantation Survivors and Other Cancer Survivors // *J Clin Oncol.* 2017. 35(3): 306313. doi:10.1200/JCO.2016.68.8457
- Cohen E.P., Pais P., Moulder J.E. Chronic kidney disease after hematopoietic stem cell transplantation // *Semin Nephrol.* 2010. 30(6): 627634. doi:10.1016/j.semnephrol.2010.09.010
- Colombo A.A., Rusconi C., Esposito C., Bernasconi P., Caldera D., Lazzarino M., Alessandrino E.P. Nephrotic syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation as a late complication of chronic graft-versus-host disease // *Transplantation.* 2006 Apr 27. 81(8):1087-92. doi: 10.1097/01. tp.0000209496. 26639.cb. PMID: 16641591.
- DeFilipp Z., Advani A.S., Bachanova V., Cassaday R.D., Deangelo D.J., Kebriaei P., Rowe J.M., Seftel M.D., Stock W., Tallman M.S. et al. Hematopoietic Cell Transplantation in the Treatment of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: Updated 2019 Evidence-Based Review from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy // *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019 Nov. 25(11):2113-2123. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.08.014. Epub 2019 Aug 22. PMID: 31446198.

19. *Detrait M., de Berranger E., Dulery R., Ménard A.L., Thépot S., Toprak S.K., Turlure P., Yakoub-Agha I., Guillaume T.* Insuffisance rénale et allogreffe de cellules souches hématopoïétiques : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC) [Renal failure after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Recommendations of the Francophone Society of Bone Marrow transplantation and cellular Therapy (SFGM-TC)] // *Bulletin du cancer*, 2020. 107 (1S), S28S35. <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2019.05.002>
20. *Ellis M.J., Parikh C.R., Inrig J.K., Kanbay M., Patel U.D.* Chronic kidney disease after hematopoietic cell transplantation: a systematic review // *Am J Transplant.* 2008 Nov; 8(11):2378-90. doi: 10.1111/j.1600-6143.2008.02408.x.
21. *Epperla N., Li A., Logan B., Fretham C., Chhabra S., Aljurf M., Chee L., Copelan E., Freytes C.O., Hematti P., Lazarus H.M. et al.* Incidence, Risk Factors for and Outcomes of Transplant-Associated Thrombotic Microangiopathy // *Br J Haematol.* 2020 Jun. 189(6):11711181. doi:10.1111/bjh.16457. Epub 2020 Mar 2. PMID: 32124435; PMCID: PMC7726817
22. *Erez D.L., Denburg M.R., Afolayan S., Jodele S., Wallace G., Davies S.M., Seif A.E., Bunin N., Laskin B.L., Sullivan K.E.* Acute Kidney Injury in Children after Hematopoietic Cell Transplantation Is Associated with Elevated Urine CXCL10 and CXCL9 // *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020 Jul. 26(7):1266-1272. doi: 10.1016/j.bbmt.2020.02.024. Epub 2020 Mar 9. PMID: 32165324; PMCID: PMC7306432.
23. *Foord A.M., Cushing-Haugen K.L., Boeckh M.J., Carpenter P.A., Flowers M.E.D., Lee S.J. et al.* Late infectious complications in hematopoietic cell transplantation survivors: a population-based study // *Blood Adv.* 2020 Apr 14.4(7): 12321241. doi:10.1182/bloodadvances.2020001470. PMID: 32227211; PMCID: PMC7160274.
24. *Gavrillaki E., Ho V.T., Schwaeble W., Dudler T., Daha M., Fujita T., Jodele S.* Role of the lectin pathway of complement in hematopoietic stem cell transplantation-associated endothelial injury and thrombotic microangiopathy // *Exp Hematol Oncol.* 2021 Dec 19. 10(1): 57. doi: 10.1186/s40164-021-00249-8. PMID: 34924021; PMCID: PMC8684592.
25. *Gavrillaki E., Touloumenidou T., Sakellari I., Batsis I., Mallouri D., et al.* Pretransplant Genetic Susceptibility: Clinical Relevance in Transplant-Associated Thrombotic Microangiopathy // *Thromb Haemost.* 2020 Apr; 120(4):638-646. doi: 10.1055/s-0040-1702225. Epub 2020 Mar 4. PMID: 32131130.
26. *Gavrillaki E., Sakellari I.* Kidney Disease after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: In Search of the Truth. *Acta haematologica*, 2020. 143(5), 405–406. <https://doi.org/10.1159/000504523>
27. *Gillis L., Morisset S., Billaud G., Ducastelle-Leprêtre S., Labussière-Wallet H., Nicolini F.E., Barraco F., Detrait M., Thomas X., Tedone N. et al.* Lyon BK virus Study group. High burden of BK virus-associated hemorrhagic cystitis in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation // *Bone Marrow Transplant.* 2014 May. 49(5):664-70. doi: 10.1038/bmt.2013.235. Epub 2014 Feb 3. PMID: 24488049.
28. *Glezerman I.G., Jhaveri K.D., Watson T.H., Edwards A.M., Papadopoulos E.B., Young J.W., Flombaum C.D., Jakubowski A.A.* Chronic kidney disease, thrombotic microangiopathy, and hypertension following T cell-depleted hematopoietic stem cell transplantation // *Biology of blood and marrow transplantation: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 2010. 16(7), 976–984. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2010.02.006>
29. *Gudsoorkar P., Langote A., Vaidya P., Meraz-Muñoz A.Y.* Acute Kidney Injury in Patients With Cancer: A Review of Onconephrology // *Advances in chronic kidney disease*, 2021. 28(5), 394–401.e1. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2021.09.008>
30. *Gurbanov A., Gülhan B., Kuşkonmaz B., Okur F. V., Ozaltın F., Düzova A., Çetinkaya D.U., Topaloglu R.* Predictors of kidney complications and analysis of hypertension in children with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*, 2022. 10.1007/s00467-022-05599-x. Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s00467-022-05599>
31. *Gutiérrez-García G., Villarreal J., Garrote M., Rovira M., Blasco M., Suárez-Lledó M., Rodríguez-Lobato L.G., Charry P., Rosiñol L., Marín P., Pedraza A. et al.* Impact of severe acute kidney injury and chronic kidney disease on allogeneic hematopoietic cell transplant recipients: a retrospective single center analysis // *Bone marrow transplantation*, 2020. 55(7), 1264–1271. <https://doi.org/10.1038/s41409-020-0843-3>
32. *Hildebrandt G.C., Chao N.* Endothelial cell function and endothelial-related disorders following haematopoietic cell transplantation // *Br J Haematol.* 2020 Aug. 190(4):508-519. doi: 10.1111/bjh.16621. Epub 2020 Apr 21. PMID: 32319084; PMCID: PMC7496350
33. *Hingorani S.* Renal Complications of Hematopoietic-Cell Transplantation // *N Engl J Med.* 2016 Jun 9;374(23):2256-67. doi: 10.1056/NEJMra1404711. PMID: 27276563
34. *Hingorani S., Finn L.S., Pao E., Lawler R., Schoch G., McDonald G.B., Najafian B., Sandmaier B., Gooley T.* Urinary elafin and kidney injury in hematopoietic cell transplant recipients // *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015 Jan 7;10(1):12-20. doi: 10.2215/CJN.01840214. Epub 2014 Nov 11. PMID: 25388519; PMCID: PMC4284403
35. *Hingorani S., Pao E., Stevenson P., Schoch G., Laskin B.L., Gooley T., McDonald G.B.* Changes in Glomerular Filtration Rate and Impact on Long-Term Survival among Adults after Hematopoietic Cell Transplantation: A Prospective Cohort Study // *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018 Jun 7. 13(6):866-873. doi: 10.2215/CJN.10630917. Epub 2018 Apr 18. PMID: 29669818; PMCID: PMC5989688.
36. *Hingorani S.R., Seidel K., Pao E., Lawler R., McDonald G.B.* Markers of coagulation activation and acute kidney injury in patients after hematopoietic cell transplantation // *Bone Marrow Transplant.* 2015. 50(5):715-720. doi:10.1038/bmt.2015.2
37. *Hogan J.J.* A Case of Nephrotic Syndrome after Allogeneic Stem Cell Transplantation // *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020 Jun 8. 15(6):873-875. doi:

- 10.2215/CJN.00100120. Epub 2020 Mar 6. PMID: 32144100; PMCID: PMC7274296
38. Imus P.H., Tsai H.L., DeZern A.E., Jerde K., Swinnen L.J., Bolaños-Meade J., Luznik L., Fuchs E.J., Wagner-Johnston N. et al. Thrombotic Microangiopathy after Post-Transplantation Cyclophosphamide-Based Graft-versus-Host Disease Prophylaxis // *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020 Dec. 26(12):2306-2310. doi: 10.1016/j.bbmt.2020.09.018. Epub 2020 Sep 19. PMID: 32961372; PMCID: PMC7686062
39. Inamoto Y., Lee S.J. Late effects of blood and marrow transplantation // *Haematologica.* 2017. 102(4):614-625. doi:10.3324/haematol.2016.150250
40. Ito Y., Hino T., Honda A., Kurokawa M. Fluoroquinolones for BK viral complication after transplantation: Meta-analysis. *Transplant infectious disease: an official journal of the Transplantation Society,* 2020. 22(6), e13433. <https://doi.org/10.1111/tid.13433>
41. Jaguś D., Lis K., Niemczyk L., Basak G.W. Kidney dysfunction after hematopoietic cell transplantation-Etiology, management, and perspectives // *Hematology / oncology and stem cell therapy,* 2018. 11(4), 195–205. <https://doi.org/10.1016/j.hemonc.2018.07.004>
42. Jodele S., Davies S.M., Lane A., Khoury J., Dandoy C., Goebel J., Myers K., Grimley M., Bleesing J. et al. Diagnostic and risk criteria for HSCT-associated thrombotic microangiopathy: a study in children and young adults // *Blood,* 2014. 124(4), 645–653. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-03-564997>
43. Jodele S., Sabulski A. Transplant-associated thrombotic microangiopathy: elucidating prevention strategies and identifying high-risk patients // *Expert Rev Hematol.* 2021 Aug. 14(8):751-763. doi: 10.1080/17474086.2021.1960816. Epub 2021 Aug 4. PMID: 34301169.
44. Kala J., Finkel K.W. *Onconeurology // Critical care clinics,* 2021. 37(2), 365–384. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2020.11.004>
45. Kanduri S.R., Cheungpasitporn W. Thongprayoon C., et al. Incidence and mortality of acute kidney injury in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review and meta-analysis // *QJM.* 2020. 113(9):621-632. doi:10.1093/qjmed/hcaa072
46. Kanduri S.R., Kovvuru K., Cheungpasitporn W., Thongprayoon C., Bathini T., Garla V., Vailta P., Vallabhajosyula S., Medaura J., Kashani K. Kidney Recovery From Acute Kidney Injury After Hematopoietic Stem Cell Transplant: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Cureus.* 2021 Jan 1. 13(1):e12418. doi: 10.7759/cureus.12418. PMID: 33659105; PMCID: PMC7847721.
47. Karagun B.S., Akbas T., Erbey F., Sasmaz İ., Antmen B. The Prophylaxis of Hepatic Veno-Occlusive Disease/Sinusoidal Obstruction Syndrome with Defibrotide After Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Children: Single Center Experience // *J Pediatr Hematol Oncol.* 2022 Jan 1. 44(1):e35-e39. doi: 10.1097/MPH.0000000000002379. PMID: 34966102
48. Khaddour K., Hana C.K., Mewawalla P. Hematopoietic Stem Cell Transplantation. 2021 Jul 25. In: *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. PMID: 30725636.
49. Khosla J, Yeh AC, Spitzer TR, Dey BR. Hematopoietic stem cell transplant-associated thrombotic microangiopathy: current paradigm and novel therapies. *Bone Marrow Transplant.* 2018 Feb;53(2):129-137. doi: 10.1038/bmt.2017.207. Epub 2017 Oct 2. PMID: 28967899.
50. Krishnappa V., Gupta M., Manu G., Kwatra S., Owusu O.T., Raina R. Acute Kidney Injury in Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Review // *International journal of nephrology,* 2016, 5163789. <https://doi.org/10.1155/2016/5163789>
51. Laberko A., Aksenova M., Shipitsina I., Khamin I., Shcherbina A., Balashov D., Maschan A. Serious Hemorrhagic Complications After Successful Treatment of Hematopoietic Stem Cell Transplantation-Associated Thrombotic Microangiopathy With Defibrotide in Pediatric Patient With Myelodysplastic Syndrome. *Frontiers in pediatrics,* 2020. 8, 155. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00155>
52. Labrador J., López-Corral L., López-Godino O., Vázquez L., Cabrero-Calvo M., Pérez-López R., Díez-Campelo M., Sánchez-Guijo F. et al. Risk factors for thrombotic microangiopathy in allogeneic hematopoietic stem cell recipients receiving GVHD prophylaxis with tacrolimus plus MTX or sirolimus // *Bone Marrow Transplant.* 2014 May. 49(5):684-90. doi: 10.1038/bmt.2014.17. Epub 2014 Feb 24. PMID: 24566710.
53. Li A., Bhatraju P.K., Chen J., Chung D.W., Hilton T., Houck K., Pao E., Weiss N.S. et al. Prognostic Biomarkers for Thrombotic Microangiopathy after Acute Graft-versus-Host Disease: A Nested Case-Control Study // *Transplant Cell Ther.* 2021 Apr. 27(4):308.e1-308.e8. doi: 10.1016/j.jtct.2020.12.010. Epub 2020 Dec 16. PMID: 33836868.
54. Li A., Gupta R., Amos C.I., Davis C., Pao E., Lee S.J., Hingorani S.R. Thrombotic Microangiopathy Increases the Risk of Chronic Kidney Disease but Not Overall Mortality in Long-term Transplant Survivors // *Transplant Cell Ther.* 2021 Oct. 27(10):864.e1-864.e5. doi: 10.1016/j.jtct.2021.06.027. Epub 2021 Jul 1. PMID: 34217847.
55. Liu S., Zhao J., Wang F. Acute kidney injury in cancer patients // *Clin Exp Nephrol.* 2021 Sep 9. doi: 10.1007/s10157-021-02131-7. Epub ahead of print. PMID: 34499266.
56. Lugthart G., Jordans C., de Pagter A., Bresters D., Jol-van der Zijde C.M., Bense J.E., van Rooij-Kouwenhoven R., Sukhai R.N., Louwerens M., Dorresteyn E.M., Lankester A.C. Chronic kidney disease ten years after pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplantation // *Kidney international,* 2021. 100(4), 906–914. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.05.030>
57. Majhail N.S. Long-term complications after hematopoietic cell transplantation // *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2017. 10(4):220-227. doi:10.1016/j.hemonc.2017.05.009
58. Mariotti J., Penack O., Castagna L. Acute Graft-versus-Host-Disease Other Than Typical Targets: Between Myths and Facts // *Transplant Cell Ther.* 2021 Feb. 27(2):115-124. doi: 10.1016/j.bbmt.2020.09.033. Epub 2020 Oct 2. PMID: 33017661.
59. Martínez-Valenzuela L., Draibe J., Fulladosa X., Gomà M., Gómez F., Antón P., Cruzado J.M., Torras J.

- Acute Tubulointerstitial Nephritis in Clinical Oncology: A Comprehensive Review // *Int J Mol Sci.* 2021 Feb 26;22(5):2326. doi: 10.3390/ijms22052326. PMID: 33652638; PMCID: PMC7956739.
60. Masuzawa N., Nishimura A., Kitani T., Tamagaki K., Sugitani M., Nagoshi H., Kuroda J., Konishi E. A Case of the nephrotic syndrome in bone marrow transplantation recipient, histologically showing overlapped glomerular lesions of thrombotic microangiopathy and membranous nephropathy // *Pathol Int.* 2017 Dec;67(12):620-625. doi: 10.1111/pin.12589. Epub 2017 Sep 20. PMID: 28940837.
61. Matsui H., Arai Y., Imoto H., Mitsuyoshi T., Tamura N., Kondo T., Kanda J., Ishikawa T., Imada K., Ueda Y., et al. Kyoto Stem Cell Transplantation Group (KSCTG). Risk factors and appropriate therapeutic strategies for thrombotic microangiopathy after allogeneic HSCT // *Blood Adv.* 2020 Jul 14. 4(13):3169-3179. doi: 10.1182/bloodadvances.2020002007. PMID: 32658984; PMCID: PMC7362379
62. Matsuoka D., Hirabayashi K., Murase T., Saito S., Hidaka Y., Nakazawa Y. Assessment of kidney function using inulin-based and estimated glomerular filtration rates before and after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in pediatric patients. *Pediatric blood & cancer*, 2020. 67(12), e28733. <https://doi.org/10.1002/pbc.28733>
63. Mii A., Shimizu A., Yamaguchi H., Tsuruoka S. Renal Complications after Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Role of Graft-Versus-Host Disease in Renal Thrombotic Microangiopathy // *J Nippon Med Sch.* 2020 Mar 11. 87(1):7-12. doi: 10.1272/jnms.JNMS.2020_87-102. Epub 2019 Nov 28. PMID: 31776318
64. Mrabet S., Aicha N.B., Abdessayed N., Mokni M., Achour A. Membranous nephropathy succeeding autologous hematopoietic stem cell transplant: a case report // *BMC Nephrol.* 2018 Mar 9. 19(1):57. doi: 10.1186/s12882-018-0855-z. PMID: 29523091; PMCID: PMC5845168.
65. National Cancer Institute (NCI) website <https://www.cancer.gov>. (Дата обращения 01.01.21)
66. National Kidney Foundation. *K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification* // *Am J Kidney Dis.* 2002 Feb. 39(2 Suppl 1):S1-266. PMID: 11904577
67. Niederwieser D., Baldomero H., Szer J., Gratwohl M., Aljurf M., Atsuta Y. et al. Hematopoietic stem cell transplantation activity worldwide in 2012 and a SWOT analysis of the Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation Group including the global survey // *Bone Marrow Transplant.* 2016 Jun. 51(6):778-85. doi: 10.1038/bmt.2016.18. Epub 2016 Feb 22. PMID: 26901703; PMCID: PMC4889523.
68. Parikh C.R., McSweeney P., Schrier R.W. Acute renal failure independently predicts mortality after myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplant // *Kidney Int.* 2005 May. 67(5):1999-2005. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00301.x. PMID: 15840050
69. Postalcioglu M., Kim H.T., Obut F., et al. Impact of Thrombotic Microangiopathy on Renal Outcomes and Survival after Hematopoietic Stem Cell Transplantation // *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018;24(11):2344-2353. doi:10.1016/j.bbmt.2018.05.010
70. Raymakers-Janssen Pama, Lilien M.R., Tibboel D., Kneyber M.C.J., Dijkstra S., van Woensel J.B.M., Lemson J., Cransberg K., van den Heuvel-Eibrink M.M., Wösten-van Asperen R.M. SKIC (Dutch Collaborative PICU Research Network). Epidemiology and Outcome of Critically Ill Pediatric Cancer and Hematopoietic Stem Cell Transplant Patients Requiring Continuous Renal Replacement Therapy: A Retrospective Nationwide Cohort Study // *Crit Care Med.* 2019 Nov. 47(11):e893-e901. doi: 10.1097/CCM.0000000000003973. PMID: 31464768; PMCID: PMC6798750
71. Saddadi .F, Najafi I., Hakemi M.S., Falaknazi K., Attari F., Bahar B. Frequency, risk factors, and outcome of acute kidney injury following bone marrow transplantation at Dr Shariati Hospital in Tehran // *Iran J Kidney Dis.* 2010 Jan;4(1):20-6. PMID: 20081300
72. Sagou K., Fukushima N., Ukai S., Goto M., Ozeki K., Kohno A. Clinical usefulness of diagnostic criteria for transplant-associated thrombotic microangiopathy // *Int J Hematol.* 2020 Nov. 112(5):697-706. doi: 10.1007/s12185-020-02963-1. Epub 2020 Aug 3. PMID: 32748214.
73. Sasaki K., Honda A., Shinozaki-Ushiku A., Fujioka Y., Maki H., Toyama K., Ushiku T., Kurokawa M. A case of transplantation-associated thrombotic microangiopathy with autopsy-proven fatal myocardial ischemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Hematol* // 2021 Jun. 100(6):1621-1622. doi: 10.1007/s00277-020-04027-0. Epub 2020 May 6. PMID: 32372148; PMCID: PMC8116304.
74. Saunders I.M., Tan M., Koura D., Young R. Long-term Follow-up of Hematopoietic Stem Cell Transplant Survivors: A Focus on Screening, Monitoring, and Therapeutics // *Pharmacotherapy.* 2020 Aug. 40(8):808-841. doi: 10.1002/phar.2443. PMID: 32652612
75. Sedhom R., Sedhom D., Jaimes E. Mini-review of kidney disease following hematopoietic stem cell transplant // *Clin Nephrol.* 2018. 89(6):389-402. doi:10.5414/CN109276
76. Sehgal B., George P., John M.J., Samuel C. Acute kidney injury and mortality in hematopoietic stem cell transplantation: a singlecenter experience // *Indian J Nephrol.* 2017 Jan-Feb. 27(1): 13-19
77. Shimoi T., Ando M., Munakata W., Kobayashi T., Kakihana K., Ohashi K., Akiyama H., Sakamaki H. The significant impact of acute kidney injury on CKD in patients who survived over 10 years after myeloablative allogeneic SCT // *Bone Marrow Transplant.* 2013 Jan. 48(1):80-4. doi: 10.1038/bmt.2012.85. Epub 2012 May 28. PMID: 22635246.
78. Simpson E., Dazzi F. Bone Marrow Transplantation 1957-2019 // *Front Immunol.* 2019 Jun 5. 10:1246. doi: 10.3389/fimmu.2019.01246. PMID: 31231381; PMCID: PMC6560153.
79. Singh N., McNeely J., Parikh S., Bhinder A., Rovin B.H., Shidham G. Kidney complications of hematopoietic stem cell transplantation // *Am J Kidney Dis.* 2013 May. 61(5):809-21. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.09.020. Epub 2013 Jan 4. PMID: 23291149.
80. Singh N., McNeely J., Parikh S., Bhinder A., Rovin B.H., Shidham G. Kidney complications of hematopoietic

stem cell transplantation // *Am J Kidney Dis.* 2013 May. 61(5):809-21. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.09.020. Epub 2013 Jan 4. PMID: 23291149.

81. Soskind R., Xiang E., Lewis T., Al-Homsi A.S., Papadopoulos J., Cirrone F. Initial tacrolimus weight-based dosing strategy in allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation // *J Oncol Pharm Pract.* 2021 Sep. 27(6):1447-1453. doi: 10.1177/1078155220959416. Epub 2020 Sep 22. PMID: 32957861.

82. Stohs E., Kalil A.C. A Sepsis Screening Tool for Hematopoietic Cell Transplant Recipients Remains Elusive. // *Clin Infect Dis.* 2021 Apr 8;72(7):1230-1231. doi: 10.1093/cid/ciaa221. PMID: 32133484

83. Terrier B., Delmas Y., Hummel A., Presne C., Glowacki F., Knebelmann B., Combe C. et al. Post-allogeneic haematopoietic stem cell transplantation membranous nephropathy: clinical presentation, outcome and pathogenic aspects // *Nephrol Dial Transplant.* 2007 May. 22(5):1369-76. doi: 10.1093/ndt/gfl795. Epub 2007 Jan 25. PMID: 17255123

84. Touzot M., Elie C., van Massenhove J., Maillard N., Buzyn A., Fakhouri F. Long-term renal function after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in adult patients: a single-centre study // *Nephrol Dial Transplant.* 2010 Feb. 25(2):624-7. doi: 10.1093/ndt/gfp529. Epub 2009 Oct 13. PMID: 19828460

85. Tsuchimoto A., Masutani K., Omoto K., Okumi M., Okabe Y., Nishiki T., Ota M., Nakano T., Tsuruya K., Kitazono T., Nakamura M., Ishida H., Tanabe K., Japan Academic Consortium of Kidney Transplantation (JACK) Investigators. Kidney transplantation for treatment of end-stage kidney disease after haematopoietic stem cell transplantation: case series and literature review. *Clinical and experimental nephrology*, 2019. 23(4), 561–568. <https://doi.org/10.1007/s10157-018-1672-1>

86. Tsutsumi C., Miyazaki Y., Fukushima T., Yoshida S., Taguchi J., Miyake C., Miyazaki M., Kohno S., Jinnai I., Tomonaga M. Membranous nephropathy after allogeneic stem cell transplantation: report of 2 cases // *Int J Hematol.* 2004 Feb;79(2):193-7. doi: 10.1532/ijh97.03096. PMID: 15005351.

87. Vasu S., Bostic M.G., Zhao Q., Sharma N., Puto M., Knight S., Scott D., Guzman R., Kromer M., Tackett K., Lind K.E., Knill K., Watson E., Wall S.A. et al. Acute GVHD, BK hemorrhagic cystitis and age are risk factors for transplant-associated thrombotic microangiopathy in adults // *Blood Adv.* 2021 Dec 21: bloodadvances.2021004933. doi: 10.1182/bloodadvances.2021004933. Epub ahead of print. PMID: 34932790.

88. Wanchoo R., Stotter B.R., Bayer R.L., Jhaveri K.D. Acute kidney injury in hematopoietic stem cell transplantation // *Curr Opin Crit Care.* 2019 Dec. 25(6):531-538. doi: 10.1097/MCC.0000000000000657. PMID: 31524721.

89. Wanchoo R., Bayer R.L., Bassil C., Jhaveri K.D. Emerging Concepts in Hematopoietic Stem Cell Transplantation-Associated Renal Thrombotic Microangiopathy and Prospects for New Treatments. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*, 2018. 72(6), 857–865. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.06.013>

90. Wanchoo R., Stotter B.R., Bayer R.L., Jhaveri K.D. Acute kidney injury in hematopoietic stem cell transplantation. *Current opinion in critical care*, 2019. 25(6), 531–538. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000657>

91. Wu N.L., Hingorani S., Cushing-Haugen K.L., Lee S.J., Chow E.J. Late Kidney Morbidity and Mortality in Hematopoietic Cell Transplant Survivors // *Transplant Cell Ther.* 2021 May. 27(5):434.e1-434.e6. doi: 10.1016/j.jtct.2021.02.013. Epub 2021 Feb 17. PMID: 33775588; PMCID: PMC8168640

92. Wu Q., Li X., Lai Y., Peng Z., Liao Y. Chronic kidney disease after autologous stem cell transplantation: analysis of a single center experience // *Int Urol Nephrol.* 2014 Jul;46(7):1403-10. doi: 10.1007/s11255-014-0683-4. Epub 2014 Mar 26. PMID: 24668138

93. Yamada R., Nemoto T., Ohashi K., Tonooka A., Horiguchi S.I., Motoi T., Hishima T. Distribution of Transplantation-Associated Thrombotic Microangiopathy (TA-TMA) and Comparison between Renal TA-TMA and Intestinal TA-TMA: Autopsy Study // *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020 Jan. 26(1):178-188. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.08.025. Epub 2019 Sep 3. PMID: 31491486

94. Yang S.Y., Chiou T.T., Shiao C.C., Lin H.Y., Chan M.J., Wu C.H., Sun C.Y., Wang W.J. et al. Nomenclature and diagnostic criteria for acute kidney injury - 2020 consensus of the Taiwan AKI-task force // *J Formos Med Assoc.* 2021 Aug 23:S0929-6646(21)00363-6. doi: 10.1016/j.jfma.2021.08.005. Epub ahead of print. PMID: 34446340

95. Yoshimura K., Kimura S.I., Kawamura M., Kawamura S., Takeshita J., Yoshino N., Misaki Y., Gomyo A., Matsumi S., et al. Chronic liver graft-versus-host disease in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients during tapering or after stopping calcineurin inhibitors // *Int J Hematol.* 2021 Dec. 114(6):674-681. doi: 10.1007/s12185-021-03202-x. Epub 2021 Aug 11. PMID: 34378178

96. Zager R.A., O'Quigley J., Zager B.K., Alpers C.E., Shulman H.M., Gamelin L.M., Stewart P., Thomas E.D. Acute renal failure following bone marrow transplantation: a retrospective study of 272 patients // *Am J Kidney Dis.* 1989 Mar;13(3):210-6. doi: 10.1016/s0272-6386(89)80054-x. PMID: 2645771.

97. Zeiser R., Teshima T. Nonclassical manifestations of acute GVHD // *Blood*, 2021. 138(22), 2165–2172. <https://doi.org/10.1182/blood.2021012431>

Контактная информация:

Мурзахметова Айгерим Оразбаевна – докторант Ph.D по специальности «Медицина», НАО «Медицинский университет Астана», г. Нур-Султан, Республика Казахстан

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 010000, г. Нур-Султан, ул. Туркестан 16/4

E-mail: sapen4ic@mail.ru

Телефон: 7 707 4000 978

Received: 11 February 2022 / Accepted: 15 August 2022 / Published online: 31 August 2022

DOI 10.34689/SH.2022.24.4.022

UDC 616.37-002-089(048.8)

ETIOPATHOGENESIS AND SURGICAL TREATMENT OF BILIARY PANCREATITIS. REVIEW

Meyrbek Zh. Aimagambetov¹, <https://orcid.org/0000-0003-4699-8200>

Aldiyar E. Masalov¹, <https://orcid.org/0000-0002-2844-037X>

Vladimir G. Lubyansky², <http://orcid.org/0000-0002-0984-5283>

Nazarbek B. Omarov¹, <http://orcid.org/0000-0002-6201-8263>

Samatbek T. Abdrakhmanov¹, <https://orcid.org/0000-0002-4270-3498>

Medet A. Auyenov¹, <https://orcid.org/0000-0002-1809-9091>

Sabit M. Zhussupov³, <https://orcid.org/0000-0002-0551-126X>

Daniyar S. Bokin⁴, <https://orcid.org/0000-0001-7214-2356>

¹ Department of Hospital and Pediatric Surgery, NCJSC «Semey Medical University», Semey, Republic of Kazakhstan;

² Department of Faculty Surgery named after Neimark I.I. with hospital surgery, Altai State Medical University, Barnaul, Russia;

³ Pavlodar branch of NCJSC «Semey Medical University», Pavlodar city, Republic of Kazakhstan;

⁴ Scientific and Methodological Department, State Higher Medical College named after D. Kalmataev Semey, Republic of Kazakhstan.

Abstract

Introduction: Biliary pancreatitis is one of the most common pathologies, which is an important problem of modern surgery and has been on the rise over the past decades. One of the main etiological factors in the development of pancreatitis are diseases of the extrahepatic biliary tract. Pancreatitis of biliary genesis accounts for 26% to 60% of cases of acute inflammation of the pancreas. Chronicization of acute biliary pancreatitis reaches 43% of cases. The leading factors in the pathogenesis of "biliary" pancreatitis are: violation of outflow through the extrahepatic biliary tract and the ductal system of the pancreas, the occurrence of biliary-pancreatic reflux with the development of intraductal hypertension. Unfavorable outcomes of acute pancreatitis do not tend to decrease and are observed in 30% of the number of hospitalized patients, in 80% of which, according to pathological anatomical autopsies, death is due to a severe form of the disease. The main peaks of mortality in acute pancreatitis occur in two main phases - early, most often associated with the phenomena of pancreatogenic shock, and late, due to infectious complications of destructive forms. Purulent complications of acute pancreatitis are so diverse in form and localization that they require an almost individual approach to the treatment of each individual patient.

Objective: To review the literature on the surgical treatment of biliary pancreatitis.

Research methods: Literature search was carried out in search engines: Pubmed, Google Academy, elibrary.ru, as well as "manually". The search depth of Pubmed, Google Academy, elibrary.ru, as well as "manually", was not limited. The following filters were applied: full text, humans. *Criteria for inclusion of publications in the review:* publications that are in full-text access, in Russian and English, carrying statistically verified conclusions. *Exclusion criteria:* duplicate data, summaries of reports, newspaper publications, personal communications.

Results: Unfavorable outcomes of acute pancreatitis do not tend to decrease and are observed in 30% of the number of hospitalized patients, in 80% of which the fatal outcome according to pathological anatomical autopsies is due to a severe form of the disease. The main peaks of mortality in acute pancreatitis occur in two main phases - early, most often associated with the phenomena of pancreatogenic shock, and late, due to infectious complications of destructive forms. Purulent complications of acute pancreatitis are so diverse in form and localization that they require an almost individual approach to the treatment of each individual patient. Discussed and insufficiently unambiguous at the present time remains surgical tactics for various forms of acute pancreatitis in etiology.

Conclusions: Thus, high prevalence rates, frequent complications of biliary pancreatitis, the presence of numerous risk factors for its development necessitate the search for the most optimal methods for timely diagnosis and surgical treatment of this disease.

Key words: Pancreatitis, acute biliary pancreatitis, choledocholithiasis, pancreas, extrahepatic biliary tract, virsungolithiasis.

Резюме

**ЭТИОПАТОГЕНЕЗ И ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ
БИЛИАРНОГО ПАНКРЕАТИТА. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ****Мейрбек Ж. Аймагамбетов¹**, <https://orcid.org/0000-0003-4699-8200>**Алдияр Е. Масалов¹**, <https://orcid.org/0000-0002-2844-037X>**Владимир Г. Лубянский²**, <http://orcid.org/0000-0002-0984-5283>**Назарбек Б. Омаров¹**, <http://orcid.org/0000-0002-6201-8263>**Саматбек Т. Абдрахманов¹**, <https://orcid.org/0000-0002-4270-3498>**Медет Ә. Әуенов¹**, <https://orcid.org/0000-0002-1809-9091>**Сабит М. Жусупов³**, <https://orcid.org/0000-0002-0551-126X>**Данияр С. Бокин⁴**, <https://orcid.org/0000-0001-7214-2356>

¹ Кафедра госпитальной и детской хирургии, НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан;

² Кафедры факультетской хирургии им Неймарка И.И. с госпитальной хирургией, Алтайский Государственный медицинский университет, г. Барнаул, Российская Федерация;

³ Павлодарский филиал НАО «Медицинский университет Семей», г. Палодар, Республика Казахстан;

⁴ Научно-методический отдел, Государственный высший медицинский колледж им. Д. Калматаева, г. Семей, Республика Казахстан.

Введение: Билиарный панкреатит является одной из наиболее распространенных патологий, представляющей собой важную проблему современной хирургии и имеет тенденцию к росту в течение последних десятилетий. Одним из основных этиологических факторов в развитии панкреатита являются заболевания внепеченочных желчных путей. На долю панкреатита билиарного генеза приходится от 26% до 60% наблюдений острого воспаления поджелудочной железы. Хронизация острого билиарного панкреатита достигает 43% случаев. Ведущими факторами патогенеза «билиарного» панкреатита служат: нарушение оттока по внепеченочным желчным путям и протоковой системе поджелудочной железы, возникновение билиарно-панкреатического рефлюкса с развитием внутрипротоковой гипертензии. Неблагоприятные исходы ОП не имеют тенденции к снижению и наблюдаются у 30% от числа госпитализированных больных, в 80% из которых летальный исход по данным патологоанатомических вскрытий обусловлен тяжелой формой заболевания. Основные пики летальности при ОП приходятся на две основные фазы – раннюю, чаще всего связанную с явлениями панкреатогенного шока, и позднюю, обусловленную инфекционными осложнениями деструктивных форм. Гнойные осложнения ОП настолько разнообразны по форме и локализации, что требуют практически индивидуального подхода к лечению каждого конкретного пациента.

Цель: Провести обзор литературы по хирургическому лечению билиарного панкреатита.

Методы исследования: Поиск литературы осуществлен в поисковых системах: Pubmed, Google Академия, elibrary.ru, а также «ручным способом». Глубина поиска Pubmed, Google Академия, elibrary.ru, а также «ручным способом», не была ограничена. Применялись следующие фильтры: full text, humans. *Критерии включения публикаций в обзор:* публикации, находящиеся в полнотекстовом доступе, на русском и английском языках, несущие статистически выверенные выводы. *Критерии исключения:* повторяющиеся данные, резюме докладов, газетные публикации, личные сообщения.

Результаты: Неблагоприятные исходы ОП не имеют тенденции к снижению и наблюдаются у 30% от числа госпитализированных больных, в 80% из которых летальный исход по данным патологоанатомических вскрытий обусловлен тяжелой формой заболевания. Основные пики летальности при ОП приходятся на две основные фазы – раннюю, чаще всего связанную с явлениями панкреатогенного шока, и позднюю, обусловленную инфекционными осложнениями деструктивных форм. Гнойные осложнения ОП настолько разнообразны по форме и локализации, что требуют практически индивидуального подхода к лечению каждого конкретного пациента. Обсуждаемой и недостаточно однозначной в настоящее время остается хирургическая тактика при различных по этиологии формах острого панкреатита.

Выводы: Таким образом, высокие показатели распространенности, частые осложнения билиарного панкреатита, наличие многочисленных факторов риска его развития обуславливают необходимость поиска наиболее оптимальных методов своевременной диагностики и хирургического лечения этого заболевания.

Ключевые слова: Панкреатит, острый билиарный панкреатит, холедохолитиаз, поджелудочная железа, внепеченочные желчные пути, вирусхолитиаз.

Түйіндеме

**БИЛИАРЛЫ ПАНКРЕАТИТТІҢ ЭТИОПАТОГЕНЕЗІ ЖӘНЕ
ХИРУРГИЯЛЫҚ ЕМІ. ӘДЕБИЕТТІК ШОЛУ****Мейрбек Ж. Аймагамбетов¹**, <https://orcid.org/0000-0003-4699-8200>**Алдияр Е. Масалов¹**, <https://orcid.org/0000-0002-2844-037X>**Владимир Г. Лубянский²**, <http://orcid.org/0000-0002-0984-5283>**Назарбек Б. Омаров¹**, <http://orcid.org/0000-0002-6201-8263>**Саматбек Т. Абдрахманов¹**, <https://orcid.org/0000-0002-4270-3498>**Медет Ә. Әуенов¹**, <https://orcid.org/0000-0002-1809-9091>**Сабит М. Жусупов³**, <https://orcid.org/0000-0002-0551-126X>**Данияр С. Бокин⁴**, <https://orcid.org/0000-0001-7214-2356>¹ Госпиталды және балалар хирургия кафедрасы, «Семей Медицина университеті» ҚеАҚ, Семей қ., Қазақстан Республикасы;² А.И. Неймарк атындағы факультативті хирургия және госпиталды хирургия кафедрасы «Алтай мемлекеттік медицина университеті» РФ МБОУ, Барнаул қ. Барнаул қ., Ресей Федерациясы;³ «Семей Медицина университеті» ҚеАҚ Павлодар филиалы, Семей қ., Қазақстан Республикасы.⁴ Ғылыми-әдістемелік бөлім, Д. Қалматаев атындағы Мемлекеттік жоғары медициналық колледжі, Семей, Қазақстан Республикасы.

Кіріспе: билиарлы панкреатит ең көп таралған патологиялардың бірі, қазіргі уақытта хирургияның маңызды мәселелерінің бірі болып табылады және соңғы онжылдықтарда саны артып келеді. Панкреатиттің дамуындағы негізгі этиологиялық факторларының бірден - бір себебі бауырдан тыс өт жолдарының аурулары болып табылады. Билиарлы генездегі панкреатит ұйқы безінің жедел қабынуын бақылауында 26% - 60% - ды құрайды. Жедел билиарлы панкреатиттің хронизациясы 43% жағдайға жетеді. «Билиарлы» панкреатиттің патогенезінің жетекші факторлары: бауырдан тыс өт жолдары мен ұйқы безінің өзегі өтімсіздігінің себебінен, өзек ішілік гипертензияның дамуынан билиарлы-панкреатиялық рефлюкс дамиды. ЖП қолайсыз нәтижелерінің төмендеу үрдісі жоқ және емдеуге жатқызылған науқастар санының 30% -да байқалады, олардың 80% -да патологиялық-анатомиялық ашып қарау деректері бойынша өліммен аяқталу аурудың ауыр түріне байланысты. ЖП кезіндегі өлімнің негізгі шындыры екі негізгі кезеңге байланысты: ерте кезеңі - көбінесе панкреатогендік шок себебінен болса, кеш кезеңі деструктивті формалардың инфекциялық асқынуларына байланысты болып табылады. ЖП-тің іріңді асқынулары формасы мен локализациясы жағынан әр түрлі, сондықтан олар әр нақты науқасты емдеуге жеке көзқарасты қажет етеді.

Мақсаты: билиарлы панкреатитті хирургиялық емдеу туралы әдебиеттерге шолу жасау.

Зерттеу әдістері: әдебиеттерді Pubmed, Google академиясы, eLibrary.ru, сондай-ақ «қолмен» іздеумен жүзеге асырылады. Іздеу тереңдігі Pubmed, Google академиясы, eLibrary.ru, сондай-ақ «қолмен», шектеулер болған жоқ. Келесі сүзгілер қолданылды: fulltext, humans. Жарияланымдарды шолуға қосу критерийлеріне: толық мәтінді қол жетімді, орыс және ағылшын тілдеріндегі, статистикалық тексерілген қорытындылары бар жарияланымдар. Алып тастау критерийлеріне: қайталанатын мәліметтер, баяндамалардың қысқаша мазмұны, газет басылымдары, жеке хабарламалар.

Нәтижелері: ЖП қолайсыз нәтижелерінің төмендеу үрдісі жоқ және емдеуге жатқызылған науқастар санының 30% -да байқалады, олардың 80% -да патологиялық-анатомиялық ашып қарау деректері бойынша өліммен аяқталу аурудың ауыр түріне байланысты. ЖП кезіндегі өлімнің негізгі шындыры екі негізгі кезеңге байланысты: ерте кезеңі - көбінесе панкреатогендік шок себебінен болса, кеш кезеңі деструктивті формалардың инфекциялық асқынуларына байланысты болып табылады. ЖП-тің іріңді асқынулары формасы мен локализациясы жағынан әр түрлі, сондықтан олар әр нақты науқасты емдеуге жеке көзқарасты қажет етеді. Қазіргі уақытта жедел панкреатиттің этиологиясы бойынша әртүрлі формалардағы хирургиялық тактика толық қанды шешімі табылған жоқ.

Қорытынды: осылайша, таралудың жоғары деңгейі, билиарлы панкреатиттің жиі асқынуы, оның дамуының көптеген қауіп факторларының болуы осы ауруды уақтылы диагностикалау мен хирургиялық емдеудің ең оңтайлы әдістерін іздеуді қажет етеді.

Түйінді сөздер: панкреатит, жедел билиарлы панкреатит, холедохолитиаз, ұйқы безі, бауырдан тыс өт жолдары, вируснохолитиаз.

Bibliographic citation:

Aimagambetov M.Zh., Masalov A.E., Lubyansky V.G., Omarov N.B., Abdrakhmanov S.T., Auyenov M.A., Zhussupov S.M., Bokin D.S. Etiopathogenesis and surgical treatment of biliary pancreatitis. Review // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2022. (Vol.24) 4, pp. 176-187. doi 10.34689/SH.2022.24.4.022

Аймагамбетов М.Ж., Масалов А.Е., Лубянский В.Г., Омаров Н.Б., Абдрахманов С.Т., Әуенов М.Ә., Жусупов С.М., Бокин Д.С. Этиопатогенез и хирургическое лечение билиарного панкреатита. Обзор литературы // *Наука и Здравоохранение*. 2022. 4(Т.24). С. 176-187. doi 10.34689/SH.2022.24.4.022

Аймагамбетов М.Ж., Масалов А.Е., Лубянский В.Г., Омаров Н.Б., Абдрахманов С.Т., Әуенов М.Ә., Жусупов С.М., Бокин Д.С. Билиарлы панкреатиттің этиопатогенезі және хирургиялық емі. Әдебиеттік шолу // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2022. 4 (Т.24). Б. 176-187. doi 10.34689/SH.2022.24.4.022

Introduction

The history of the study of acute pancreatitis (AP) begins with the analysis of autopsy findings. From the middle of the 16th century to the end of the 19th century, descriptions of AP began to appear. The lethality rate was as high as 100%. The first description of sectional observation belongs to S. *Alberti* (1578), and in 1641, *Tulbius* from Holland described pancreas abscess at autopsy.

In 1673 *Greisee* described a patient with pancreonecrosis who died 18 hours after the onset of the disease, and the diagnosis was established by autopsy. *Glaessen* was the first to recognize and diagnose AP only in 1842. *Ancelet* in 1864 in Paris published the first manual on pancreatic diseases, and in 1870 the American pathologist *Klebs* developed the first classification of AP [54].

Professor *A.V. Martynov* in 1879 defended his dissertation on pancreatic diseases, where the author wrote: "When recognizing acute pancreatitis, error is the rule, whereas correct diagnosis is the exception". For quite a long time there was a judgment that acute pancreatitis could not be clinically diagnosed. *M.M. Wicker* (1938) - "...accurate recognition of OP is hardly possible"; *V.M. Voskresensky* (1942) in his turn wrote that - "...acute pancreatitis can be found only on the operating table"; *G. Mondor* (1949) represented - "...diagnosis of acute pancreatitis is considered an insoluble task" [21].

Professor *I.G. Rufanov* in 1925 cited a high mortality rate of 72% after surgery for acute pancreatitis, and in 1927 in Germany - *V. Schmieden* and *W. Sebening* called the pancreas "an organ hostile to surgical intervention".

In 1938 German Surgeons' Congress recommended to treat AP conservatively. In the report of *Academician A.N. Bakulev* and Professor *V.V. Vinogradov* (1951) at the 15th IV Plenum of All-Union Surgical Society it was stated "...conservative therapy is necessary for acute pancreas edema, and surgical treatment - for pancreatic necrosis". They were the first to suggest (in 1951) the term "pancreonecrosis".

In 1965 Professor *V.I. Rusakov* determined that "the future of pancreatic inflammations belongs to non-surgical methods" [41]. These principles are fundamental even nowadays.

In conservative treatment of AP a great role was played by: the discovery in 1972. (*C.D. Johnson*) cytosstatic-5- fluorouracil and in 1973 - somatostatin (*P. Brazeau, W. Vale, R. Burgus*); as well as application of forced diuresis, laparoscopic sanation and drainage of abdominal cavity (1977).

Diseases of extrahepatic biliary tracts are one of the causes of pancreatitis. The incidence of pancreatitis of biliary origin ranges from 26% to 60% of all acute pancreatic inflammation [9,28]. Transition to the chronic stage of biliary pancreatitis is 43% [17]. The main reasons of "biliary" pancreatitis development are: disturbance of outflow through extrahepatic bile ducts and pancreatic duct system, appearance of biliary-pancreatic reflux with development of intraductal hypertension [3, 59]. The development of acute pancreatitis at cholelithiasis is connected with topographic and anatomical proximity of pancreatobiliary system structures as well as their functional relationship [18]. Such questions as determination of trigger mediators of pancreatobiliary hypertension at the initial stages of the disease formation and determination of diagnostic criteria of organic and functional

changes in the pancreatoduodenal organs are not studied completely [3]. Biliary calculi are the main morphological substrate in the development of ductal hypertension, which provoke acute pancreatitis when they "transiently" pass through the extrahepatic bile ducts, or when they are infringed in the major duodenal papilla with compression of the orifice of the *Virusung* duct. With prolonged damage to the mucous membrane of the distal choledochus by a calculus, a cicatricial stricture is formed, which is the basis of the etiopathogenesis of chronic pancreatitis of biliary origin along with calculi, and in some cases is the main factor. Not all researchers attach importance to microcholedocholithiasis at the initial stages of biliary calculi formation in the basis of such strictures and pancreatobiliary hypertension preceding it [10]. Anatomical variants of pancreatobiliary junction, variety of localizations, number and sizes of biliary stones, quite often combination of concrements and tumorous affection of pancreatobiliary zone, lack of absolute methods of microcholedocholithiasis detection make diagnosis of biliary pancreatitis difficult not only in latent forms of choledocholithiasis, but also in obvious clinical picture of the disease.

In patients with biliary pancreatitis the of the main problems is differential diagnosis in disease verification for choosing correct treatment tactics. The percentage of errors in correct diagnosis in such patients is quite high and can reach 30%, it is connected with insufficient informative value of clinical and laboratory diagnostic methods [44, 48].

Taking into account the steady increase of number of patients with cholelithiasis and pancreatitis of biliary origin, the research of diagnostics and surgical treatment of these diseases is still urgent and requires further development.

Objective: To reveal the features of etiopathogenesis and surgical treatment of biliary pancreatitis by reviewing the literature data.

Research methods: The following search engines were used for the literature search: Pubmed, Google Academy, elibrary.ru, as well as "manually". We chose the following search strategy in PubMed on the question epidemiology of biliary pancreatitis (MeSH Terms: epidemiology; gallstone pancreatitis; acute pancreatitis; surgical treatment of gallstone pancreatitis). The search depth in Pubmed was not limited. The following filters were used: full text, humans. A total of 2840 publications were found, 73 of which met the goal of our study. Search strategy in Google Academy: keywords - epidemiology of biliary pancreatitis. 1730 publications were found, according to the given query, 39 of them met the purpose of our study. In the process of searching literature on surgical treatment, we chose the following search strategy in PubMed (MeSH Terms: surgical treatment gallstone pancreatitis, pancreatitis). The search depth was not limited. 1905 publications were found, 49 of them met the purpose of our study according to the given query. Search strategy in elibrary.ru: keywords - acute biliary pancreatitis, pancreatitis, surgical treatment, choledocholithiasis. We found 2116 publications according to the specified query, among them there were 41 publications that met the purpose of our study. *Criteria for inclusion of publications in the review:* publications in full-text access, in Russian and English languages, carrying statistically verified conclusions. *Exclusion criteria:* abstracts of reports, newspaper publications, personal communications.

Results

Acute pancreatitis is an initially aseptic inflammation of the pancreas, with possible involvement of surrounding tissues, distant organs and systems [16]. The term "chronic pancreatitis" refers to a chronic recurrent inflammatory disease of the pancreas, leading to progressive atrophy of glandular tissue of the organ, replacement by connective tissue of cellular elements of parenchyma, lesion of ducts, pain syndrome and loss of exocrine and endocrine functions of the gland. There are a lot of factors in pancreatitis development, the main of them are alimentary-alcoholic factor and biliary tract diseases [24]. The term idiopathic pancreatitis is also often used, which means clinical and morphological similarity of pancreatitis, only without potential identification of the etiological factor at the time of the study; the proportion of such pancreatitis is about 10% of cases [51,70].

The most frequent cause of acute pancreatitis and exacerbation of chronic pancreatitis is biliary pathology. From the total number of all pancreatitis, acute pancreatic inflammation of biliary origin makes up from 26% to 60% of cases [34,74]. For the first time, in accordance with the decision of the All-Union Medical Scientific Conference "Actual Issues of Pancreatic Surgery" in Kiev (1988), pancreatitis of this origin was called biliary pancreatitis [1]. Nowadays biliary pancreatitis is interpreted as secondary inflammation of pancreas as a result of biliary system pathology in whole as a result of complicated course of cholelithiasis. Consequently, the definition "biliary pancreatitis", indicates the connection of pancreatic disease with pathological changes in biliary duct system [34].

In the etiopathogenesis of pancreatitis of biliary origin, the main factors are both a direct violation of the outflow of pancreatic secretion as a result of a block at the level of the ampulla of the Vater papilla, in particular, the formation of biliary-pancreatic reflux due to an increase in pressure in the extrahepatic biliary tract [33, 60]. The main role in the formation of biliary pancreatitis is played by the biliary component (herring of a calculus in the major duodenal papilla, compression of the mouth of the Wirsung duct by a stone or its "transient" passage, microcholedocholithiasis) against the background of pathological changes (stricture of the distal common bile duct, parapancreatic diverticulum, papillitis) [25, 58].

An extraordinary feature of biliary pancreatitis is the possibility of combining several etiological factors, each of which can be both an independent cause and a manifestation of other pathological changes leading to biliary pancreatitis [4,46]. Pancreatitis of biliary genesis in many modern publications today is proposed to be distinguished as a special form of the disease, since it has a peculiarity of pathogenesis and clinical course, the specifics of diagnosis and the corresponding treatment positions [19].

The most common cause of biliary pancreatitis is choledocholithiasis [76]. Transabdominal ultrasonography is one of the most frequently used and available methods of clinical diagnosis, allowing to detect gallstones, common bile duct, mediated signs of biliary obstruction, such as dilation of intra- and extrahepatic bile ducts. The accuracy of this method in detecting gallbladder stones is 95% in typical cases, and in the case of biliary pancreatitis it decreases to 67% - 78% due to pneumatosis of intestinal

loops [73]. In choledocholithiasis, the sensitivity of transabdominal ultrasonography is 50-80% and the specificity reaches 95% [23].

Since 2020, the classification of acute pancreatitis of the Russian Society of Surgeons (2014) has been used in the countries of the Commonwealth of Independent States, developed taking into account the Atlanta-92 classification and its modifications proposed in Cochinchina in 2011 (International Association of Pancreatology) and the International Acute Pancreatitis Classification Working Group in 2012 [12, 26, 37, 49].

According to the classification of acute pancreatitis adopted in the CIS [12].

According to the type of acute pancreatitis, there are:

1. Interstitial edematous acute pancreatitis.
2. Necrotizing acute pancreatitis.

According to the severity of the clinical picture of the disease:

1. Mild Acute pancreatitis, or interstitial, in which clinically significant necrobiotic changes in pancreatic tissue do not occur and do not cause the development of organ dysfunction syndrome. With this form of Acute pancreatitis, there is the minimum possible sum of points on any of the scales for assessing the severity of the general condition, such as SOFA, Marshall, APACHE II, III, the scale of criteria for the primary express assessment of the severity of the Acute pancreatitis of the St. Petersburg Research Institute of the Joint Venture named after I.I. Janelidze, etc.

2. Acute pancreatitis of moderate severity is caused morphologically by the formation of small foci of destruction of pancreatic tissue and causes the development of one of the local complications (pancreatic infiltrate, pseudocysts, abscess), transient organ dysfunction lasting less than 48 hours. Usually, with a moderate course of the disease, the average values of the sum of points on the evaluation scales are determined.

3. Acute severe pancreatitis causes a possible fatal outcome in the first phase, severe necrobiotic changes in the pancreas, widespread infiltration and parapancreatitis with the prospect of purulent complications, persistent organ dysfunction lasting more than 48 hours. In this case, the maximum sum of points of the evaluation scales is determined [52, 55].

In the future, the main idea of the study was based on the classification of acute pancreatitis by severity.

According to the phases of the course of acute pancreatitis.

With mild interstitial acute pancreatitis, there is no phase flow. Such forms of acute pancreatitis are at least 80% in frequency. With heavy and medium-heavy acute pancreatitis, the phase flow is always determined. Such forms of acute pancreatitis are characterized by two main peaks of mortality – early and late in the phase of purulent complications.

Phase I, early, may consist of 2 parts:

- IA - lasts no more than 1 week. During this period, foci of necrobiosis form in the pancreatic tissue and parapancreatic tissue. Manifestations of intoxication in patients are mild, or may be accompanied by systemic disorders, organ dysfunction. The duration of such changes does not exceed 72 hours. With a severe course of acute pancreatitis, the formation of destructive changes in the pancreatic tissue accelerates to 24-36 hours.

Intraperitoneally and parapancreatically and retroperitoneally, the enzymatic effusion of delimited and non-delimited exudative formations accumulates [22]. In the clinical course of severe acute pancreatitis, the phenomena of organ dysfunction prevail;

- IB - usually manifests itself after 7-14 days from the manifestation of the disease and is manifested by the body's response to the necrobiosis foci that have arisen. Clinically and instrumentally, patients have resorptive fever and the presence of parapancreatic infiltrate.

In the late II phase, beginning 2-3 weeks after the onset of the disease, the formation of sequesters in the pancreas and retroperitoneal tissue is observed, the development of purulent-necrotic changes in the surrounding tissues, the most severe of which are bleeding and sepsis [2,7,11,26,32,31].

There are two main directions of this phase:

- non-infectious or sterile, clinically manifested formation of fluid accumulations in the pancreatic parenchyma, parapancreatic and retroperitoneal tissue, postnecrotic pseudocysts [14];

- infection of areas of destruction of the pancreas and parapancreatic fiber, manifested by purulent complications of the destructive process (abscess of the abdominal cavity, phlegmon of parapancreatic fiber, purulent peritonitis, erosive bleeding, development of external or internal fistulas, sepsis, etc.).

According to the etiology of the development of acute pancreatitis:

1. Acute alcoholic or alimentary pancreatitis - up to 55%.

2. Acute biliary-dependent pancreatitis caused by bile discharge into the pancreatic duct and activation of its enzymes intraductally, usually occurring against the background of cholelithiasis, as well as diverticulitis, papillitis, parasitic lesions of the ducts, etc. - up to 35%.

3. Acute pancreatitis is traumatic, caused by traumatic damage to the pancreas, including surgical and endoscopic interventions - up to 2-4% [6, 42].

4. Extrapancreatic causes of acute pancreatitis: defeat of pancreas tissue by autoimmune antibodies, vascular catastrophes, adverse effects of medications, hormones, viral and bacterial infections, allergopathology, shock states, changes in hormonal status in physiological conditions, neoplastic processes - up to 6-8%.

In accordance with modern views, priority in the development of this disease remains for pancreas enzymes - trypsin, lipase, phospholipase-A2, lysosomal enzymes that trigger acute vascular catastrophes, thrombosis, hypoxia, and pancreatic cell alteration [66].

Complications of acute pancreatitis are conditionally divided into complications of the disease itself and extrapancreatic ones [72].

Complications of AP itself include:

- enzymatic peritonitis
- acute fluid accumulation of the abdominal cavity or retroperitoneal space (sterile / infected)
- acute necrotic accumulation (sterile/infected)
- pseudocyst (sterile/infected)
- purulent complications - purulent parapancreatitis, abscess, phlegmon
- pancreatic fistula

Extrapancreatic complications of AP: - thrombosis of the veins of the portal system

- varicose veins of the esophagus and stomach
- arterial pseudoaneurysm
- accumulation of fluid in the cavities
- erosive bleeding
- digestive fistulas
- infectious-toxic shock
- sepsis

Depending on the severity of acute biliary pancreatitis, the choice of treatment tactics varies. According to the literature, patients with pancreatitis of biliary genesis, treated conservatively with moderate severity, in 95% of cases went to the hospital again within a quarter after discharge with the same diagnosis. Considering the fact that patients applied repeatedly, most authors recommend that instead of conservative introduction of patients, surgical treatment should be carried out, focusing on the sanitation of the biliary tract, after the improvement of the clinical picture, as well as laboratory data [69].

In patients with biliary pancreatitis, active surgical tactics using minimally invasive surgical interventions is justified and a priority [31]. With narrowing of the Vater papilla (papilla duodeni major) and to eliminate intraductal hypertension of the pancreas, the most common endoscopic treatment is stenting of the main pancreatic duct. In patients with acute biliary pancreatitis with a predictable severe course of the disease, the use of temporary stenting of the main pancreatic duct helps to reduce the incidence of severe forms of pancreatic necrosis, mortality, and the duration of inpatient treatment [40]. If an impacted stone served as a pathological element for the formation of biliary pancreatitis, then no matter what form and severity of pancreatitis, emergency surgical treatment is indicated to eliminate hypertension in the biliary tract [34]. The use of endoscopic papillosphincterotomy and removal of an impacted stone within 1-2 hours shows a fairly good therapeutic effect, which is manifested by a significant positive dynamic of clinical, laboratory and instrumental parameters, including in patients with destructive forms [19, 31]. So, to quickly eliminate biliary hypertension, percutaneous cholecystostomy under ultrasound, laparoscopic or laparotomic access, percutaneous transhepatic cholangiodrainage or endoscopic papillosphincterotomy with stone removal, nasobiliary drainage are used [34]. Due to the general severe condition of the patient and the presence of severe concomitant pathology, radical operations on the biliary tract (laparoscopic cholecystectomy) in most cases are postponed to a later date, necessary for the rehabilitation of pancreatic destruction, or are performed in a planned manner [57].

Increases the risk of pancreatitis of biliary origin, and is also a leading factor in the addition of cholangitis is the development of choledocholithiasis and / or narrowing of the papilla of Vater and, as a result, impaired patency of the outflow of bile [35]. An indication for decompression and sanitation of the biliary tract is also the formation of acute biliary pancreatitis, as well as purulent cholangitis. The method of choosing an operative aid for destructive forms of cholecystitis with manifestations of cholangitis against the background of acute pancreatitis is cholecystectomy with drainage of the choledochus [43]. After reduction or elimination of bacteriocholia in the postoperative period, it is found again in 20-25% of patients. Infection from outside,

that is, through the drainage of the common bile duct in an ascending way, is indicated by a change in the microbial composition of bile [35]. The combined use of laparoscopy and endoscopic interventions makes it possible to avoid external drainage of hepaticocholedochus [43].

Along with the above pathologies, such as destructive changes in the gallbladder, cholangitis and an increase in the symptoms of obstructive jaundice, obstruction of the calculus, indications for emergency surgical procedures are the progression of symptoms of enzymatic peritonitis, the progression of pancreatic necrosis. Indications for laparotomy are determined after laparoscopy with clarification of the state of the retroperitoneal tissue and the extent of the prevalence of necrosis. If during endoscopic manipulation it is not possible to eliminate the acute blockade of the terminal part of the choledochus, then it is necessary to perform an open surgical operation [34].

One of the first tasks of the surgical treatment of patients with chronic biliary pancreatitis against the background of choledocholithiasis is lithoextraction, the purpose of which is the elimination of hypertension in the biliary tract, given the above, the main point of application of surgical intervention is the biliary system [4]. Late complications of pancreatic necrosis, such as symptoms of intraductal hypertension, including: pain syndrome, cysts, strictures of the main pancreatic duct and common bile duct, fistulas, wirsungolithiasis are an indication for surgical treatment [29, 67, 68].

Relief of biliary pancreatic hypertension by timely surgical intervention allows to prevent or restrain atrophy of the pancreatic parenchyma and preserve the endocrine and endocrine function of the pancreas. [39]. In general, during the 5-th observation period, the results of treatment of various surgical aids for the correction of intra-current hypertension were higher than 70% [63]. Until now, many issues remain poorly studied and there are active discussions among most authors about which surgical treatment is the most effective and safe [30].

In the treatment of patients with chronic biliary pancreatitis on the background of cholelithiasis, it is recommended to actively use the possibilities of minimally invasive techniques [61]. As the first intervention, it is proposed to use laparoscopic cholecystectomy, choledochotomy with lithoextraction, and for concretions with a diameter of less than 1 cm, choledochotomy with lithoextraction should be replaced by endoscopic papillosphincterotomy or balloon dilation of the large duodenal papilla with the reduction of concretions into the duodenum [4].

R. Bowers in 1950 described the separation of the choledochus and pancreatic ducts by the formation of a biliodigestive anastomosis, which is used to treat chronic biliary pancreatitis. A distinctive feature of the operation is the complete transverse intersection of the CBD in the supraduodenal part, the imposition of a terminolateral choledochoeunoanastomosis on an isolated section of the jejunum. The choledoch during this operation is sewn tightly. Indications for surgery are tubular stenosis of the choledochus, primary strictures of the main duodenal papilla with impaired duodenal motility, recurrent strictures of the main duodenal papilla. Separation of the choledochus and pancreatic ducts in the long term is a more promising operation compared to other variants of biliodigestive anastomoses, since it excludes the formation of concretions

in the "blind sac" and the associated relapse of the disease [53]. If it is impossible to isolate the intrapancreatic section of the choledochus due to technical features, as well as the absence of other complications of chronic pancreatitis of biliary genesis, extrapancreatic bypass surgery is indicated. The separation of the bile ducts and pancreatic ducts is justified even in the case of a serious condition of the patient, which does not allow performing interventions on the pancreas [5].

Operations aimed at correcting complicated forms of chronic biliary pancreatitis deserve special interest, in which there is focal or diffuse fibrosis, pseudocysts of the pancreas, fistulas. Draining operations do not always reduce pain in the absence of hypertension in the biliary tract, especially in pseudotumorous and calcifying forms of chronic pancreatitis [36, 56]. These morphological types are characterized by a pronounced pain syndrome, which is practically not stopped by conservative methods. In this regard, various methods of resection surgical aids are used [45]. In such patients, the use of the method of separation of the choledochus and the Virsung duct is impractical from the point of view of oncological alertness and is significantly inferior in the effectiveness of pain relief by resection methods of treatment [64]. It is also necessary to take into account the severity of exo- and endocrine insufficiency of the pancreas in order to preserve the maximum possible volume of gland tissue when choosing resection methods of surgical treatment [65,75]. Drainage operations are quite effective in the absence of a permanent pain syndrome, in addition, these operations allow to delay changes in the parenchyma and in some episodes to adjust the exocrine function of the gland [13, 15, 20, 45].

H. Beger proposed a technique that is shown in the presence of pronounced growth of the head of the pancreas, severe modifications of the proximal gland, which are combined with a narrowing of the diameter of the duodenum and distal choledochus or regional portal hypertension, this technique will save all extrapancreatic organs to be removed during classical pancreatoduodenal resection [50]. Mechanical jaundice, duodenal lumen stenosis, including the inability to exclude a tumor are indications for pancreatoduodenal resection surgery. Pancreatoduodenal resection is a very traumatic operation and is accompanied by a large percentage of complications and mortality [47]. The main disadvantage of pancreatoduodenal resection is a significant reduction in intra- and extrasecretory insufficiency due to the removal of a significant volume of pancreatic parenchyma [71]. Taking into account the above fact, using resection methods of surgical treatment, it is necessary to minimize the volume of the removed parenchyma of the gland [38]. In chronic biliary pancreatitis, intraoperative evidence of the benign nature of the process is of no small importance. Urgent histological examination of the pancreas and lymph nodes is mandatory [64].

Conclusions: Thus, high prevalence rates, frequent complications of biliary pancreatitis, the presence of numerous risk factors for its development necessitate the search for the most optimal methods of timely diagnosis and surgical treatment of this disease.

Конфликт интересов: авторы утверждают об отсутствии конфликта интересов.

Авторы принимали активное участие при написании данной статьи. Масалов А.Е. - поиск литературных данных и их обработка. Аймагметов М.Ж., Лубянский В.Г., Омаров Н.Б. - утверждение окончательного варианта статьи.

Абрахманов С.Т., Эуенов М.Э., Жусупов С.М., Бокин Д.С. - разработка плана обзора литературы, редактирование текста.

Данный обзор литературы не подавался для рассмотрения в другие печатные издания и не был опубликован в открытой печати.

Какой-либо финансовой помощи со стороны не было.

Литература:

- Актуальные вопросы хирургии поджелудочной железы. тез. докл. всесоюз. науч. конф. Киев, 1988. С-142.
- Александрова А.К., Мотина М.П., Чунчиев И.Д. Диагностика и оценка эффективности лечения острого панкреатита // Концепт: научно-методический электронный журнал. 2017. № 2. С. 371-375.
- Багненко С.Ф., Благовестнов Д.А., Вишневецкий В.А., Гальперин Э.А. и др. Национальные клинические рекомендации. Острый панкреатит. Москва. 2015. С. 47.
- Багненко С.Ф. Диагностика и хирургическое лечение хронического билиарного панкреатита: дис. ... канд. мед. наук: 1998.
- Багненко С.Ф., Курьгин А.А., Рухляда Н.В. Хронический панкреатит // рук. для врачей. СПб.: Питер, 2000. С.416.
- Белов Д.В., Гарбузенко Д.В., Фокин А.А., Бордуновский В.Н. Острый панкреатит после коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения // Альманах Института хирургии им. А.В.Вишневецкого. 2018. № 1. С. 282-283.
- Бондарев Г.А. Комплексное хирургическое лечение панкреонекроза. Дисс. д-ра мед. наук: 14.00.27. Курск: Изд-во КГМУ, 2005. С.235
- Будзинский С.А., Мильников А.Г., Чернякевич П.Л. Ретроградное транспапиллярное стентирование протока поджелудочной железы в комплексном лечении больных хроническим панкреатитом // Анналы хирургич. гепатологии. 2014. № 1. С. 40–49
- Буткевич А.Ц., Истратов В. Г., Бровкин А.Е., Наливайский А.А., Рябков М.Г., Клычкова Е.В. Комплексная оценка тяжести и эффективности интенсивной терапии панкреонекроза // Московский хирургический журнал. 2014. № 3. С. 28-32.
- Власов А.П., Анашкин С.Г., Власова Т.И., Суслев А.В., Турьгина С.А., Потянова И.В. Роль микроциркуляторных расстройств в прогрессировании острого панкреатита // 2014. Т.19. № 4. С. 83 – 88.
- Волков, В.Е. Волков С.В. Диагностика и хирургическое лечение абсцедирующей флегмоны с абсцедированием и гнойно-некротической секвестрацией тканей у больных острым некротическим панкреатитом // Современная кардиология и вопросы междисциплинарного взаимодействия: материалы Республиканской научно-практической конференции // под редакцией Е.И. Бусалаевой. Чебоксары, 2018. С.143-147.
- Воробей А.В., Литвин А.А., Хоха В.М. Международная классификация острого панкреатита (Атланта, 1992) – современные тенденции в пересмотре // Новости хирургии. 2010. Т. 18, № 10. С. 149-159.
- Воробей А.В., Гришин И.Н., Шулейко А.Ч. Патогенетическое обоснование первичных и повторных операций на поджелудочной железе при хроническом панкреатите // Анналы хирургич. гепатологии. 2012. № 3. С. 80–88.
- Галимзянов Ф.В., Гафуров Б.Б., Прудков М.И., Крохалев В.Я. Этапное дренирование распространенной септической секвестрации забрюшинной клетчатки у больных острым панкреатитом тяжелой степени // Уральский медицинский журнал. 2016. № 5 (138). С.101-108.
- Гальперин Э.И. Классификация хронического панкреатита: определение тяжести, выбор метода лечения и необходимой операции // Анналы хирургич. гепатологии. 2013. № 4. С.83–93.
- Диагностика и лечение острого панкреатита. Рос. клинич. Рекомендации. Рос. о-во хирургов, Ассоц. Гепаатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ, Рос. о-во скор. мед. помощи. СПб, 2014. С- 32.
- Дибиров М.Д., Костюченко М.В., Рамазанова Ю.И., Габибов Р.М., Нухов Р.Р., Ашимова А.А. Особенности профилактики и лечения дисфункции печени и почек при остром панкреатите // Украинский журнал хирургии. Киев. 2011. № 2 (11). С. 40 - 44.
- Дибиров М.Д., Рыбаков Г.С., Халидов Г.С., Исаяев А.И., Карсотьян Г.С., Атаев Т.А., Ашимова А.А. Профилактика и лечение нарушений - факторов риска при панкреонекрозе // Анналы хирургии. 2017. Т. 22. № 4. С. 211-216.
- Дмитриев А.В. Особенности лечебно-диагностической тактики при билиарном панкреатите // Совр. пробл. науки и образования. 2014. № 4. С.282.
- Егоров В.И., Щастный А.Т., Вишневецкий В.А. Двухцентровое рандомизированное контролируемое исследование: Сравнительная оценка результатов субтотальной резекции головки поджелудочной железы с продольным панкреатикоюноанастомозом и без него при хроническом панкреатите при расширении главного панкреатического протока и отсутствии стриктур и камней в его просвете // Новости хирургии. 2009. № 4. С.172–182.
- Запорожченко Б.С., Муравьев П.Т., Бородаев И.Е. Хирургическое лечение тяжелых форм острого панкреатита // Тезисы докладов XXIV Международного Конгресса Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ. Санкт – Петербург. 2017. С. 64-65.
- Карман А.Д. Эдемометрия в лечении и диагностике острого панкреатита // Хирургия Восточной Европы. 2016. № 3 (19). С. 381-386.
- Коломийцев В.И., Паламарчук Ю.А., Довгань Ю.П. Сравнительный анализ использования различных методов лучевой диагностики холедохолитиаза // Укр. радиол. журн. 2013. Т. 21, № 4. С. 390–399.
- Кубышкин В.А. [и др]. Клинические рекомендации по хирургическому лечению больных хроническим панкреатитом. Рос. о-во хирургов, ассоц. гепатопанкреатобилиарных хирургов СНГ. Тюмень, 2014. С- 47.
- Котовский А.Е., Уржумцева Г.А., Глебов К.Г. Диагностические и лечебные эндоскопические вмешательства при парапипиллярном дивертикуле двенадцатиперстной кишки // Анналы хирургич. гепатологии. 2009. № 1. С. 68–74.

26. Крохин А.А., Бухвалов А.Г., Смирнов Д.М. Оценка риска формирования наружных панкреатических свищей после хирургического лечения деструктивных панкреатитов // Актуальные вопросы хирургии: сборник научно-практических работ. – Челябинск, 2014. – Вып. 10. – С. 52.
27. Кубачев К.Г., Абдуллаев Э.Г., Качабеков М.С. Возможности эндоскопических технологий в лечении больных острым билиарным панкреатитом // Вестн. Иван. мед. акад. 2010. Т.15, № 4. С.24–28.
28. Лубянский В.Г., Арутюнян Г.А., Алиев А. Р., Жариков А.Н. Коррекция регионарного кровообращения в комплексном лечении больных острым панкреатитом // Анналы хирургической гепатологии. 2014. № 3. С. 86–91.
29. Маев И.В., Казюлин А.Н., Кучерявый Ю.А. Хронический панкреатит. М.: Медицина, 2005. С.504.
30. Митушева Э.И., Сайфутдинов Р.Г., Шаймарданов Р.Ш. [и др.] Изменения в органах гепатопанкреатобилиарной системы и качество жизни пациентов после холецистэктомии // Казан. мед. журн. 2015. Т. 96, вып.3. С.348-353.
31. Назаренко П.М., Назаренко Д. П., Канищев Ю. В. [и др.]. Хирургическая тактика при остром билиарном панкреатите // Анналы хирургической гепатологии. 2011. Т.16, № 3. С.71-76.
32. Назаренко П.М., Назаренко Д.П., Самгина Т.А., Канищев Ю.В. Наш опыт хирургического лечения острого билиарного панкреатита // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2017. № 4. С.57-66.
33. Нестеренко Ю.А., Лаптев В.В., Михайлузов С.В. Диагностика и лечение деструктивного панкреатита. М.: БИНОМ-ПРЕСС, 2004. С-304.
34. Паскарь С.В. Патогенетические подходы в лечении билиарного панкреатита // Вестн. Рос. воен. мед. акад. 2010. №3. С. 78–83.
35. Попов А.В., Маслов Ю.Н., Ганеева Е.Р., Ершова А.И. Профилактика вторичного инфицирования желчных путей после наружного дренирования общего желчного протока у больных билиарным панкреатитом // Здоровье семьи – 21 век. 2013. № 2. С. 152–160.
36. Пронн А.Р. Диагностика и хирургическое лечение хронического панкреатита с поражением головки поджелудочной железы // Анналы хирургич. гепатологии. 2013. № 1. С.103–111.
37. Прудкова М.И. Неотложная хирургия // Клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи населению Уральского федерального округа. Екатеринбург, 2013. С. 88
38. Прядко А.С., Майстренко Н.А., Ромащенко П.Н. Малоинвазивные технологии в диагностике и лечении хронического панкреатита // Анналы хирургич. гепатологии. 2012. № 2 С.55-64.
39. Савельев В.С., Филимонов М.И., Бурневич С.З. Панкреонекрозы // М.: МИА, 2008. С.264.
40. Сайфутдинов И.М., Славин Л.Е., Галимзянов А.Ф. [и др.] Ретроградное стентирование желчевыводящих путей при патологии панкреатобилиарной области // Казан. мед. журн. 2013 Т.94, № 3. С. 311-315.
41. Салиенко С.В. Острый деструктивный панкреатит // Издательство: LAP. 2014. С. 140.
42. Стяжкина С.Н., Булатова М.А., Гырдымова Д.А. Послеоперационный острый панкреатит // Вестник науки. 2018. Т. 3, № 9 (9). С.179-181.
43. Хворостов Е.Д., Захарченко Ю.Б., Томин М.С. Комплексное лечение острого билиарного панкреатита, сочетающегося с острым калькулёзным холециститом, с использованием современных эндохирургических методов // Укр. журн. хирургии. 2011. № 6. С. 43–46.
44. Швидко В.С., Дибиров М.Д., Попова А.П. и др. Профилактика острого панкреатита при транспиллярных вмешательствах у больных с метаболическим синдромом // Медицинский вестник МВД. 2011. № 6. С. 13-18.
45. Ярешко В.Г., Михеев Ю.А. Резекционные и дренирующие операции в лечении хронического панкреатита и его осложнений // Укр. мед. журн. хирургии. 2013. Т. 22, № 3. С. 43–47.
46. Anderson M.A., Akshintala V., Albers K.M. Mechanism, assessment and management of pain in chronic pancreatitis: Recommendations of a multidisciplinary study group // Pancreatology. 2016. Vol. 16, № 1. P. 83-94.
47. Aoki S., Miyata H., Gotoh M. Risk factors of serious postoperative complications after pancreaticoduodenectomy and risk calculators for predicting postoperative complications: a nationwide study of 17,564 patients in Japan [Electronic research] // J. Hepatobiliary Pancreat. Sci. 2017. Access mode: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28196308.html>.
48. Ball C.G., Correa-Gallego C., Howard T.J. Radiation dose from computed tomography in patients with necrotizing pancreatitis: how much is too much? // Journal of gastrointestinal surgery. 2010.V.14. P.1529-1535.
49. Banks P.A., Bollen T.L., Dervenis C. [et al.]. Classification of acute pancreatitis-2012: revision of Atlanta classification and definitions by international consensus // Gut. 2013. Vol. 62, Iss. 1. P.102-111
50. Beger H.G., Krautzberg W., Bittner R. Duodenum-preserving resection of head of the pancreas in severe pancreatitis // Surg. Gynecol. Obstet. 1985. Vol. 209. P. 273–273.
51. Chebli J.M.F., Ferrari Jr. A.P., Silva M.R. Biliary microcrystals in idiopathic acute pancreatitis: clue for occult underlying biliary etiology // Arq. Gastroenterol. 2000. Vol. 37, № 2. P. 93-101.
52. Ciolkowski M., Rozanek M., Szewczyk M. [et al.]. The influence of PAMAM-OH dendrimers on the activity of human erythrocytes ATPases // Biochimica et biophysica acta. 2011. Vol. 1808, Iss. 11. P. 2714-2723.
53. Erik G., Courtney L., Sean J., Robert E. Roux-en-Y drainage of a pancreatic fistula for disconnected pancreatic duct syndrome after acute necrotizing pancreatitis // HPB (Oxford). 2012. Vol. 14, Issue 1. P. 26-31.
54. Freeman M.L., Werner J., van Santvoort H.C. Interventions for Necrotizing Pancreatitis. Summary of Multidisciplinary Consensus Conference // Pancreas. 2012. Vol. 41. № 8. P. 1176-1194.
55. Galuppo M., Nocentini G., Mazzon E. [et al.]. The glucocorticoid-induced TNF receptor family-related protein (GITR) is critical to the development of acute pancreatitis in mice // British journal of pharmacology. 2011. Vol. 162, Iss. 5. P.1186-1201.

56. Hackert T., Schneider L., Buchler M.W. Surgical approach to chronic pancreatitis: Draining and resection procedure // *Chirurg.* 2013. Vol. 84, № 2. P. 112-116.
57. Hwang S.S., Li B.H., Haigh P.I. Gallstone pancreatitis without cholecystectomy // *JAMA Surg.* 2013. Vol. 148, № 9. P. 867-872.
58. Kim S.B., Kim T.N., Chung H.H. [et al.]. Small gallstone size and delayed cholecystectomy increase the risk of recurrent pancreatobiliary complications after resolved acute biliary pancreatitis // *Dig. Dis. Sci.* 2017. Vol. 62, № 3. P.777-783.
59. Kiriya M., Gabata T., Takada T. New diagnostic criteria of acute pancreatitis // *Journal Hepatobiliary Pancreatic Surgery.* 2010. Vol. 17. P. 24-36
60. Manuel P.R., Úrsula P.V., Fabián P.M. Liver function tests and common biliopancreatic channel kinetics - biliopancreatic reflux // *Cirugía Española (English Edition).* 2015. Vol. 93, №5. P.326–333.
61. Matsuoka L., Dilip P. The minimally invasive approach to surgical management of pancreatic diseases // *Gastroenterol. Clin. North Am.* 2012. Vol. 41, № 1. P. 77-101.
62. Oza V.M., Kahaleh M. Endoscopic management of chronic pancreatitis // *World J. Gastrointest. Endosc.* 2013. Vol. 5, № 1. P. 19-28.
63. Parekh D., Natarajan S. Surgical management of chronic pancreatitis // *Indian J. Surg.* – 2015. Vol.77, № 5. P. 453-469.
64. Pylypchuk V.I. Surgical treatment of chronic pancreatitis complicated by biliary hypertension // *Klin. Khir.* 2015. Vol. 1. P. 22–24.
65. Sukharamwala P.B., Patel K.D., Teta A.F. Long-term outcomes favor duodenum-preserving pancreatic head resection over pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy for chronic pancreatitis: a meta-analysis and systematic review // *Am. Surgeon.* 2015. Vol. 81, № 9. P. 909-914.
66. Taguchi M., Kubo T., Yamamoto M. [et al.]. Body mass index influences the outcome of acute pancreatitis: an analysis based on the Japanese administrative database // *Pancreas.* 2014. Vol. 43. Iss. 6. P. 863-866.
67. Talukdar R., Reddy D.N. Pain in chronic pancreatitis: Managing beyond the pancreatic duct // *World J. Gastroenterol.* 2013. Vol.19, № 38. P. 6319-6328.
68. Tan C.L., Zhang H., Li K.Z. Single center experience in selecting the laparoscopic Frey procedure for chronic pancreatitis // *World J. Gastroenterol.* 2015. Vol. 21, № 44. P. 12644-12652.
69. Tenner S., Baillie J., DeWitt J. American college of gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis // *Am. J. Gastroenterol.* 2013. Vol. 108, № 9. P.1400-1415.
70. Testoni P.A. Acute recurrent pancreatitis: Etiopathogenesis, diagnosis and treatment // *World J. Gastroenterol.* 2014. Vol. 20, № 45. P.16891-16901.
71. Traverso L.W., Longmire Jr. W.P. Preservation of the pylorus in pancreaticoduodenectomy // *Surg. Gynecol. Obstet.* 1978. Vol. 146, № 6. P. 959–962.
72. Tyberg A., Karia K., Gabr M. [et al.]. Management of pancreatic fluid collections: A comprehensive review of the literature // *World journal of gastroenterology.* 2016. Vol. 22, Iss. 7. P. 2256-2270.
73. Valeriu S., Adrian S., Dumitrescu D. Imaging tests for accurate diagnosis of acute biliary pancreatitis // *World J. Gastroenterol.* 2014. Vol. 20, № 44. P. 16544-16549.
74. Weitz G., Woitalla J., Wellhöner P. Does etiology of acute pancreatitis matter? A review of 391 consecutive episodes // *JOP.* 2015. Vol. 16, № 2. P.171-175.
75. Zhou Y., Shi B., Wu L. Frey procedure for chronic pancreatitis: evidence-based assessment of short- and long-term results in comparison to pancreatoduodenectomy and Begar procedure: a meta-analysis // *Pancreatol.* 2015. Vol. 15, № 4. P. 372-379.
76. Zhu Y.A., Pan X., Zeng H. Study on the etiology, severity, and mortality of 3260 patients with acute pancreatitis according to the revised atlanta classification in jiangxi, China over an 8-year period // *Pancreas.* 2017. Vol. 46, № 4. P.504-509.

References: [1-45]

1. Aktual'nye voprosy khirurgii podzheludochnoi zhelezy. tez. dokl. vsesoyuz. nauch. konf. [Topical issues of pancreatic surgery. abstract report all-union. scientific conf] Kiev, 1988. P.142. [In Russian]
2. Aleksandrova A.K., Motina M. P., Chunchiev I. D. Diagnostika i oценка jeffektivnosti lechenija ostrogo pankreatita [Diagnosis and evaluation of the effectiveness of treatment of acute pancreatitis]. *Konsept: nauchno-metodicheskii elektronnyi zhurnal* [Concept: scientific and methodological electronic journal]. 2017. № 2. pp. 371-375. [In Russian]
3. Bagnenko S.F., Blagovestnov D.A., Vishnevskij V.A., Gal'perin Je.A. et al. Natsional'nye klinicheskie rekomendatsii. Ostryi pankreatit [National clinical guidelines. Acute pancreatitis]. Moskva. 2015. p. 47. [In Russian]
4. Bagnenko S.F. *Diagnostika i khirurgicheskoe lechenie khronicheskogo biliarnogo pankreatita: dis. ... kand. med. nauk: 1998.* [Diagnosis and surgical treatment of chronic biliary pancreatitis] [In Russian]
5. Bagnenko S.F., Kurygin A.A., Ruhljada N.V. Hronicheskii pankreatit [Chronic pancreatitis]. ruk. dlya vrachei. SPb.: Piter, 2000. p.416. [In Russian]
6. Belov D.V., Garbuzenko D.V., Fokin A.A., Bordunovskij V.N. Ostryi pankreatit posle koronarnogo shuntirovaniya v usloviyakh iskusstvennogo krovoobrashheniya [Acute pancreatitis after coronary bypass surgery in conditions of artificial circulation]. *Al'manakh Instituta khirurgii im. A.V. Vishnevskogo* [Almanac of the A.V. Vishnevsky Institute of Surgery]. 2018. № 1. pp. 282-283. [In Russian]
7. Bondarev G.A. *Kompleksnoe khirurgicheskoe lechenie pankreonekroza. diss. d-ra med. nauk: 14.00.27.* [Complex surgical treatment of pancreatic necrosis] Kursk: Izd-vo KGMU, 2005. S.235 [In Russian]
8. Budzinskij S.A., Myl'nikov A.G., Chernjakevich P.L. Retrogradnoe transpapillyarnoe stentirovanie protoka podzheludochnoi zhelezy v kompleksnom lechenii bol'nykh khronicheskim pankreatitom [Retrograde transpapillary stenting of the pancreatic duct in the complex treatment of patients with chronic pancreatitis]. *Annaly khirurgich. gepatologii* [Annals of surgical Hepatology]. 2014. № 1. pp. 40–49 [In Russian]
9. Butkevich A.C., Istratov V.G., Brovkin A.E., Nalivajskij A.A., Rjabkov M.G., Klychnikova E.V. Kompleksnaya otsenka tyazhesti i jeffektivnosti intensivnoi terapii pankreonekroza [Comprehensive assessment of the severity and effectiveness of intensive therapy for pancreatic necrosis]. *Moskovskii*

khirurgicheskii zhurnal [Moscow Surgical Journal]. 2014. № 3. pp. 28-32. [In Russian]

10. Vlasov A.P., Anaskin S.G., Vlasova T.I., Suslov A.V., Turygina S.A., Potjanova I.V. Rol' mikrotsirkulyatornykh rasstroistv v progressirovani ostrogo pankreatita [The role of microcirculatory disorders in the progression of acute pancreatitis]. 2014. T.19. № 4. pp. 83 – 88. [In Russian]

11. Volkov V.E., Volkov S.V. Diagnostika i khirurgicheskoe lechenie zabryushinnoi flegmony s abscedirovaniem i gnojno-nekroticheskoi sekvestratsiei tkanei u bol'nykh ostrym nekroticheskim pankreatitom [Diagnosis and surgical treatment of retroperitoneal phlegmon with abscess formation and purulent-necrotic tissue sequestration in patients with acute necrotic pancreatitis]. *Sovremennaya kardiologiya i voprosy mezhdistsiplinarnogo vzaimodeistviya: materialy Respublikanskoj nauchno-prakticheskoi konferentsii. pod redaktsiei E.I. Busalaevoi* [Modern cardiology and issues of interdisciplinary interaction: materials of the Republican Scientific and Practical Conference edited by E.I. Busalaeva]. Cheboksary, 2018. S.143-147. [In Russian]

12. Vorobej A.V., Litvin A.A., Hoha V.M. Mezhdunarodnaya klassifikatsiya ostrogo pankreatita (Atlanta, 1992) – sovremennye tendentsii v peresmotre [International Classification of Acute Pancreatitis (Atlanta, 1992) – current trends in revision]. *Novosti hirurgii* [Surgery News]. 2010. T. 18, № 10. S. 149-159. [In Russian]

13. Vorobej A.V., Grishin I.N., Shulejko A.Ch. Patogeneticheskoe obosnovanie pervichnykh i povtornykh operatsii na podzheludochnoi zheleze pri khronicheskom pankreatite [Pathogenetic justification of primary and repeated operations on the pancreas in chronic pancreatitis]. *Annaly hirurgich. gepatologii* [Annals of surgical Hepatology]. 2012. № 3. pp. 80–88. [In Russian]

14. Galimzjanov F.V., Gafurov B.B., Prudkov M.I., Krohalev V.Ja. Etapnoe drenirovanie rasprostranenoj septicheskoj sekvestratsii zabryushinnoi kletchatki u bol'nykh ostrym pankreatitom tyazhelej stepeni [Stage-by-stage drainage of widespread septic sequestration of retroperitoneal tissue in patients with severe acute pancreatitis]. *Ural'skii meditsinskii zhurnal* [Ural Medical Journal]. 2016. № 5 (138). pp.101-108. [In Russian]

15. Gal'perin Je.I. Klassifikatsiya khronicheskogo pankreatita: opredelenie tyazhesti, vybor metoda lecheniya i neobhodimoi operatsii [Classification of chronic pancreatitis: determination of severity, choice of treatment method and necessary surgery]. *Annaly khirurgich. gepatologii* [Annals of surgical Hepatology]. 2013. № 4. pp.83–93. [In Russian]

16. Diagnostika i lechenie ostrogo pankreatita. Ros. klinich. rekomendatsii. Ros. o-vo hirurov, Assoc. Geapatopankreatobiliarnykh khirurgov stran SNG, Ros. o-vo skor. med. pomoshhi. [Diagnosis and treatment of acute pancreatitis] Spb, 2014. S- 32. [In Russian]

17. Dibirov M.D., Kostjuchenko M.V., Ramazanova Ju.I., Gabibov R.M., Nuhov R.R., Ashimova A.A. Osobennosti profilaktiki i lecheniya disfunktsii pecheni i pochek pri ostrom pankreatite [Features of prevention and treatment of liver and kidney dysfunction in acute pancreatitis]. *Ukrainskii zhurnal khirurgii* [Ukrainian Journal of Surgery]. Kiev. 2011. № 2 (11). pp. 40-44. [In Russian]

18. Dibirov M.D., Rybakov G.S., Halidov G.S., Isaev A.I., Karsot'jan G.S., Ataev T.A., Ashimova A.A. Profilaktika

i lechenie narushenii - faktorov riska pri pankreonekroze [Prevention and treatment of disorders - risk factors in pancreatic necrosis]. *Annaly khirurgii* [Annals of Surgery]. 2017. T. 22. № 4. pp. 211-216. [In Russian]

19. Dmitriev A.V. Osobennosti lechenno-diagnosticheskoi taktiki pri biliarnom pankreatite [Features of therapeutic and diagnostic tactics for biliary pancreatitis]. *Sovr. probl. nauki i obrazovaniya* [Modern problems of science and education]. 2014. № 4. pp.282. [In Russian]

20. Egorov V.I., Shhastnyj A.T., Vishnevskij V.A. Dvukhtsentrovoe randomizirovanoe kontroliruemoje issledovanie: Sravnitel'naya otsenka rezultatov subtotal'noi rezektzii golovki podzheludochnoi zhelezy s prodol'nym pankreatikoeyunoanastomozom i bez nego pri khronicheskom pankreatite pri rasshirenii glavnogo pankreaticheskogo protoka i otsutstvii striktur i kamnei v ego prosvete [Two-center randomized controlled trial: Comparative evaluation of the results of subtotal resection of the pancreatic head with and without longitudinal pancreatico-anastomosis in chronic pancreatitis with dilation of the main pancreatic duct and absence of strictures and stones in its lumen]. *Novosti khirurgii* [Surgery News]. 2009. № 4. pp.172–182. [In Russian]

21. Zaporozhchenko B.S., Murav'ev P.T., Borodaev I.E. Khirurgicheskoe lechenie tyazhelykh form ostrogo pankreatita [Surgical treatment of severe forms of acute pancreatitis]. *Tezisy dokladov HHIV Mezhdunarodnogo Kongressa Assotsiatsii gepatopankreatobiliarnykh khirurgov stran SNG* [Abstracts of the XI International Congress of the Association of Hepatopancreatobiliary Surgeons of the CIS countries]. Sankt – Peterburg. 2017. S. 64-65. [In Russian]

22. Karman A.D. Edemometriya v lechenii i diagnostike ostrogo pankreatita [Edemometry in the treatment and diagnosis of acute pancreatitis]. *Khirurgiya Vostochnoi Evropy* [Surgery in Eastern Europe]. 2016. № 3 (19). pp. 381-386. [In Russian]

23. Kolomijcev V.I., Palamarchuk Ju.A., Dovgan' Ju.P. Sravnitel'nyi analiz ispol'zovaniya razlichnykh metodov luchevoi diagnostiki kholekholitiza [Comparative analysis of the use of various methods of radiation diagnosis of choledocholithiasis]. *Ukr. radiol. zhurn.* [Ukrainian Radiological Journal]. 2013. T. 21, № 4. pp. 390–399. [In Russian]

24. Kubyshkin V.A. [i dr]. *Klinicheskie rekomendatsii po hirurgical'nomu lecheniju bol'nykh khronicheskimi pankreatitom. Ros. o-vo hirurov, assoc. gepatopankreatobiliarnykh hirurov SNG.* [Clinical recommendations for surgical treatment of patients with chronic pancreatitis. Russian Society of Surgeons, assoc. hepatopancreatobiliary surgeons of the CIS]. Tjumen', 2014. S- 47. [In Russian]

25. Kotovskij A.E., Urzhumceva G.A., Glebov K.G. Diagnosticheskie i lechennye endoskopicheskie vmeshatel'stva pri parapapillarynom divertikule dvenadtsatiperstnoi kishki [Diagnostic and therapeutic endoscopic interventions for parapapillary duodenal diverticula]. *Annaly hirurgich. gepatologii.* [Annals of surgical Hepatology]. 2009. № 1. pp.68–74. [In Russian]

26. Krohin A.A., Buhvalov A.G., Smirnov D.M. Otsenka riska formirovaniya naruzhnykh pankreaticheskikh svishhei posle khirurgicheskogo lecheniya destruktivnykh pankreatitov [Assessment of the risk of formation of external pancreatic fistulas after surgical treatment of destructive pancreatitis]. *Aktual'nye voprosy khirurgii: sbornik nauchno-prakticheskikh rabot* [Topical issues of surgery: a collection

of scientific and practical works]. Chelyabinsk, 2014. Vyp. 10. pp. 52. [In Russian]

27. Kubachev K.G., Abdullaev Je.G., Kachabekov M.S. Vozmozhnosti endoskopicheskikh tekhnologii v lechenii bol'nykh ostrym biliarnym pankreatitom [Possibilities of endoscopic technologies in the treatment of patients with acute biliary pancreatitis]. *Vestn. Ivan. med. akad.* [Bulletin of the Ivanovo Medical Academy] 2010. T.15, № 4. pp.24–28. [In Russian]

28. Lubjanskij V.G., Arutjunjan G.A., Aliev A. R., Zharikov A.N. Korrektsiya regionarnogo krovoobrashheniya v kompleksnom lechenii bol'nykh ostrym pankreatitom [Correction of regional blood circulation in the complex treatment of patients with acute pancreatitis]. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii* [Annals of Surgical Hepatology]. 2014. №3. pp. 86–91. [In Russian]

29. Maev I.V., Kazjulin A.N., Kucherjavjy Ju.A. *Khronicheskii pankreatit* [Chronic pancreatitis]. M.: Medicina, 2005. p.504. [In Russian]

30. Mitusheva Je.I., Sajfutdinov R.G., Shajmardanov R.Sh. [i dr.] Izmeneniya v organakh gepatopankreatobiliarnoi sistemy i kachestvo zhizni patsientov posle kholetsistektomii [Changes in the organs of the hepatopancreatobiliary system and the quality of life of patients after cholecystectomy]. *Kazan. med. zhurn.* [Kazan medical journal] 2015. T. 96, vyp.3. pp.348-353. [In Russian]

31. Nazarenko P.M., Nazarenko D.P., Kanishhev Ju.V. [i dr.]. Khirurgicheskaya taktika pri ostrom biliarnom pankreatite [Surgical tactics in acute biliary pancreatitis]. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii*. [Annals of Surgical Hepatology] 2011. T.16, № 3. pp.71-76. [In Russian]

32. Nazarenko P.M., Nazarenko D.P., Samgina T.A., Kanishhev Ju.V. Nash opyt khirurgicheskogo lecheniya ostrogo biliarnogo pankreatita [Our experience in surgical treatment of acute biliary pancreatitis]. *Kurskii nauchno-prakticheskii vestnik «Chelovek i ego zdorov'e»* [Kursk scientific and Practical bulletin "Man and his health"]. 2017. № 4. pp.57-66. [In Russian]

33. Nesterenko Ju.A., Laptev V.V., Mihajlusov S.V. Diagnostika i lechenie destruktivnogo pankreatita [Diagnosis and treatment of destructive pancreatitis]. M.: BINOM-PRESS, 2004. S-304. [In Russian]

34. Paskar' S.V. Patogeneticheskie podkhody v lechenii biliarnogo pankreatita [Pathogenetic approaches in the treatment of biliary pancreatitis]. *Vestn. Ros. voen. med. akad.* [Bulletin of the Russian Military Medical Academy] 2010. №3. pp. 78–83. [In Russian]

35. Popov A.V., Maslov Ju.N., Ganeeva E.R., Ershova A.I. Profilaktika vtorichnogo infitsirovaniya zhelchnykh putei posle naruzhnogo drenirovaniya obshhego zhelchnogo protoka u bol'nykh biliarnym pankreatitom [Prevention of secondary infection of the biliary tract after external drainage of the common bile duct in patients with biliary pancreatitis]. *Zdorov'e sem'i – 21 vek.* [Family health] 2013. № 2. pp. 152–160. [In Russian]

36. Propp A.R. Diagnostika i khirurgicheskoe lechenie khronicheskogo pankreatita s porazheniem golovki podzheludochnoi zhelezy [Diagnosis and surgical treatment of chronic pancreatitis with pancreatic glands lesion]. *Annaly hirurgich. gepatologii*. [Annals of surgical Hepatology]. 2013. №1. pp.103–111. [In Russian]

37. Prudkova M.I. *Neotlozhnaya khirurgiya. Klinicheskie rekomendatsii po okazaniyu meditsinskoi pomoshhi naseleniyu Ural'skogo federal'nogo okruga.* [Clinical recommendations for the provision of medical care to the population of the Ural Federal District] Ekaterinburg, 2013. pp. 88 [In Russian]

38. Prjadko A.S., Majstrenko N.A., Romashenko P.N. Maloinvazivnye tekhnologii v diagnostike i lechenii khronicheskogo pankreatita [Minimally invasive technologies in the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis]. *Annaly hirurgich. gepatologii*. [Annals of surgical Hepatology]. 2012. № 2. pp.55-64. [In Russian]

39. Savel'ev V.S., et al. Pankreonekrozy [Pancreatic necrosis]. M.: MIA, 2008. p.264. [In Russian]

40. Sajfutdinov I.M., Slavin L.E., Galimzjanov A.F. [i dr.] Retrogradnoe stentirovanie zhelchevyvodjashhikh putei pri patologii pankreatobiliarnoi oblasti [Retrograde stenting of the biliary tract in the pathology of the pancreatobiliary region]. *Kazan. med. zhurn.* [Kazan medical journal] 2013. T.94, № 3. pp. 311-315. [In Russian]

41. Salienco S.V. Ostryi destruktivnyi pankreatit [Acute destructive pancreatitis]. Izdatel'stvo: LAP. 2014. p. 140. [In Russian]

42. Stjazhkina S.N., Bulatova M.A., Gyrdymova D.A. Posleoperatsionnyi ostryi pankreatit [Postoperative acute pancreatitis]. *Vestnik nauki* [Bulletin of Science]. 2018. T. 3, № 9 (9). pp.179-181. [In Russian]

43. Hvorostov E.D., Zaharchenko Ju.B., Tomin M.S. Kompleksnoe lechenie ostrogo biliarnogo pankreatita, sochetayushhegosya s ostrym kal'kulyoznym kholetsistitom, s ispol'zovaniem sovremennykh endokhirurgicheskikh metodov [Complex treatment of acute biliary pancreatitis combined with acute calculous cholecystitis using modern endosurgical methods]. *Ukr. zhurn. khirurgii* [Ukrainian Journal of Surgery]. 2011. № 6. pp. 43–46. [In Russian]

44. Shvydko V.S., Dibirov M.D., Popova A.P., et al. Profilaktika ostrogo pankreatita pri transpapillyarnykh vmeshatel'stvakh u bol'nykh s metabolicheskim sindromom [Prevention of acute pancreatitis with transpapillary interventions in patients with metabolic syndrome]. *Meditsinskii vestnik MVD* [Medical Bulletin of the Ministry of Internal Affairs]. 2011. № 6. pp. 13-18. [In Russian]

45. Jareshko V.G., Miheev Ju.A. Rezektsionnye i dreniruyushhie operatsii v lechenii khronicheskogo pankreatita i ego oslozhnenii [Resection and drainage operations in the treatment of chronic pancreatitis and its complications]. *Ukr. med. zhurn. khirurgii.* [Ukrainian Journal of Surgery] 2013. T. 22, № 3. pp. 43–47. [In Russian]

Контактная информация:

Масалов Алдияр Ерланович – PhD докторант 2-го года обучения по специальности «Медицина», кафедры госпитальной и детской хирургии НАО «Медицинский университет Семей». г. Семей, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 071400, г. Семей, улица Аймаутова 84 кв.25.

e-mail: Aldiyar_masalov_@mail.ru

Тел.: +77023379646

Received: 27 June 2022 / Accepted: 15 August 2022 / Published online: 31 August 2022

DOI 10.34689/SH.2022.24.4.023

UDC 616.65-002-089.87

MODERN APPROACHES FOR DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF URETHRAL STRICTURES AFTER ADENOMECTOMY: REVIEW

Yerbol M. Kairambayev¹, <https://orcid.org/0000-0002-1399-1451>

Tolkyn A. Bulegenov¹, <https://orcid.org/0000-0001-6392-2748>

Muratkan T. Kuderbayev¹,

Sabit M. Zhussupov², <https://orcid.org/0000-0002-0551-126X>

Assylzhan M. Messova¹, <https://orcid.org/0000-0001-5373-0523>

Oxana A. Yurkovskaya¹, <https://orcid.org/0000-0002-6251-5574>

Anton Yurkovsky³, <https://orcid.org/0000-0002-4336-159X>

¹ NCJSC «Semey Medical University», Semey c., Republic of Kazakhstan;

² Pavlodar branch of NCJSC «Semey Medical University», Pavlodar city, Republic of Kazakhstan;

³ Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk c., Russian Federation.

Abstract

The aim of this study was to analyze scientific information on risk factors, methods of diagnosis, and surgical treatment of urethral strictures after adenomectomy.

Search strategy: The search for relevant scientific publications was conducted in databases of evidence-based medicine (PubMed and Cochrane Library), and specialized search systems (Google Scholar, Cyberleninka, and e-library).

Inclusion criteria: studies performed on people published in English, and Russian, as well as full versions of articles.

Results. Benign prostatic hyperplasia is one of the most common chronic diseases in men over the age of fifty. Transurethral resection of prostate adenoma is currently the most effective and common surgical option. Iatrogenic urethral strictures are a common complication of this intervention, which are caused by trauma, prolonged catheterization, infectious inflammation, and the use of hemostasis. Diagnostic techniques for urethral strictures include physical examination, urinalysis, questionnaire, uroflowmetry, ultrasound, urethrocystoscopy, retrograde urethrography, vocal cystourethrography, or ultrasound urethrography. The main methods of emergency surgical treatment of strictures are endoscopic methods (bougienage of the urethra, internal optical urethrotomy, drainage of the bladder, and cystostomy drainage). The effectiveness of urethroplasty in the treatment of strictures in the long-term period reaches 80%.

Conclusion. Success in the treatment of patients with urethral strictures directly depends on the high-quality preoperative diagnosis, tactics of surgical treatment, and prevention. Endourethral techniques are the most common among urologists around the world.

Keywords: *benign prostatic hyperplasia, urethral strictures, risk factors, treatment.*

Резюме

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ СТРИКТУР УРЕТРЫ ПОСЛЕ АДЕНОМЭКТОМИИ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Ербол М. Кайрамбаев¹, <https://orcid.org/0000-0002-1399-1451>

Толкын А. Булегенов¹, <https://orcid.org/0000-0001-6392-2748>

Мураткан Т. Кудербаев¹,

Сабит М. Жусупов², <https://orcid.org/0000-0002-0551-126X>

Асылжан М. Месова¹, <https://orcid.org/0000-0001-5373-0523>

Оксана А. Юрковская¹, <https://orcid.org/0000-0002-6251-5574>

Антон Юрковский³, <https://orcid.org/0000-0002-4336-159X>

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

² Павлодарский филиал НАО «Медицинский университет Семей», г. Павлодар, Республика Казахстан;

³ Новосибирский государственный медицинский университет, г. Новосибирск, Российская Федерация.

Целью исследования был анализ научной информации о факторах риска, методах диагностики и хирургического лечения стриктур уретры после аденомэктомии.

Стратегия поиска. Поиск релевантных научных публикаций проводился в базах данных доказательной медицины (PubMed и Cochrane Library), специализированных поисковых системах (Google Scholar, Cyberleninka, e-library). *Критерии включения:* исследования, выполненные на людях, опубликованные на английском, русском языках, а также полные версии статей.

Результаты. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы является одним из наиболее частых хронических заболеваний у мужчин старше пятидесяти лет. Трансуретральная резекция аденомы предстательной железы в настоящее время является наиболее эффективным и распространенным хирургическим методом. Ятрогенные стриктуры уретры являются частым осложнением данного вмешательства, что обусловлено травмой, длительной катетеризацией, инфекционным воспалением и применением гемостаза. Методы диагностики стриктур уретры включают физикальное обследование, анализ мочи, опросник, урофлоуметрию, УЗИ, уретроцистоскопию, ретроградную уретрографию, цистоуретрографию или ультразвуковую уретрографию. Основными методами экстренного хирургического лечения стриктур являются эндоскопические методы (бужирование уретры, внутренняя оптическая уретротомия или дренирование мочевого пузыря, цистостомическое дренирование). Эффективность пластики уретры при лечении стриктур в отдаленном периоде достигает 80%.

Заключение. Успех в лечении больных со стриктурами уретры напрямую зависит от качественной предоперационной диагностики, тактики хирургического лечения и профилактики. Эндоуретральные методики наиболее распространены во всем мире.

Ключевые слова: доброкачественная гиперплазия предстательной железы, стриктуры уретры, факторы риска, лечение.

Түйіндеме

АДЕНОМЭКТОМИЯДАН КЕІІНГІ УРЕТРА СТРИКТУРАСЫНЫҢ ЕМІ МЕН ДИАГНОСТИКАСЫНЫҢ ЖАНАМА АДІСТЕРІ: ӘДЕБИ ШОЛУ

Ербол М. Кайрамбаев¹, <https://orcid.org/0000-0002-1399-1451>

Толкын А. Булегенов¹, <https://orcid.org/0000-0001-6392-2748>

Мураткан Т. Кудербаев¹,

Сабит М. Жусупов², <https://orcid.org/0000-0002-0551-126X>

Асылжан М. Месова¹, <https://orcid.org/0000-0001-5373-0523>

Оксана А. Юрковская¹, <https://orcid.org/0000-0002-6251-5574>

Антон Юрковский³, <https://orcid.org/0000-0002-4336-159X>

¹ Семей медицина университеті КеАҚ, Семей, Қазақстан Республикасы;

² Павлодар филиалы Семей медицина университеті КеАҚ, Павлодар, Қазақстан Республикасы;

³ Новосибирск Мемлекеттік медицина университеті, Новосибирск қ., Ресей Федерациясы.

Мақсат: Аденомэктомия операциясынан кейінгі уретра стриктурасының диагностикасының және де хирургиялық емінін ғылыми ақпараттық анализін және де қауіп қатер факторларын зерттеу.

Іздеу стратегиясы: Дәлелді медицина қорынан, арнайы іздеу системасынан релевантты ғылыми басылымдарды іздеу. (PubMed и Cochrane Library), (Google Scholar, Cyberleninka, e-library). *Қосылым критериялары:* Косылым критериялары: адамға жасалған зерттеулер, ағылшын және де орыс тілдерінде басылмаға шыққан толық нұсқаудағы статьялар.

Нәтижелер: Қуық асты безінің гиперплазиясы, елу 50 жастан асқан ер адамдардың жиі кездесетін созылмалы аурулардың бірі болып саналады. Қуық асты безінің трансуретральді кесу әдісі қазіргі заманда ең тиімді және де ең жиі қолданатын әдіс болып саналады. Ятрогенді уретраның стриктурасы осы адистін ең жиі асқинуы болып саналады, уретраның жарақаты, катетердің ұзақ тұруы, гемостаз адістері, инфекциялық қабынулар шартты түрде стриктуралардың себебі болып табылады. Уретраның стриктурасының диагностикалық адісіне жатады: физикальды қарау, зәр анализы, урофлоуметрия, сурау қағазы, УДЗ, уретроцистоскопия, ретроградная уретрография, цистоуретрография немесе ультродыбыстық уретрография. Уретраның стриктурасының жедел хирургиялық емінін негізгі эндоскопия әдісі болып (уретраның бужированиясы, оптикалық уретротомия, қуықты дренирлеу, цистостомия) Уретраның пластикасының тиімділігі кейбір жағдайларда 80% ға дейін жетеді

Корытанды: Уретраның стриктурасының емінін жақсы жетістігі, науқастын толық операция алдының диагностикасы, тиімді хирургиялық емінін тактикасы және де профилактикасы болып табылады.

Түйінді создер: Қуық асты безінің катерсіз гиперплазиясы, уретра стриктурасы, қауіп қатер факторы, емі.

Bibliographic citation:

Kairambayev Ye.M., Bulegenov T.A., Kuderbayev M.T., Zhussupov S.M., Messova A.M., Yurkovskaya O.A., Yurkovsky A. Modern approaches for diagnostics and treatment of urethral strictures after adenectomy: review // *Nauka i Zdravookhraneniye* [Science & Healthcare]. 2022, (Vol.24) 4, pp. 188-195. doi 10.34689/SH.2022.24.4.023

Кайрамбаев Е.М., Булегенов Т.А., Кудербаев М.Т., Жусупов С.М., Месова А.М., Юрковская О.А., Юрковский А. Современные подходы к диагностике и лечению стриктур уретры после аденомэктомии: обзор литературы // *Наука и Здравоохранение*. 2022. 4(Т.24). С. 188-195. doi 10.34689/SH.2022.24.4.023

Кайрамбаев Е.М., Булегенов Т.А., Кудербаев М.Т., Жусупов С.М., Месова А.М., Юрковская О.А., Юрковский А. Аденомэктомиядан кейінгі уретра стриктурасынын емі мен диагностикасынын жанама адистері: әдеби шолу // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2022. 4 (Т.24). Б. 188-195. doi10.34689/SH.2022.24.4.023

Introduction

Benign prostatic hyperplasia (BPH) takes one of the leading positions in the structure of chronic non-infectious diseases in middle-aged and elderly men. Its histological structure is based on hyperplasia of fibroepithelial tissue in the periurethral part of the prostate [36]. The prevalence of BPH among men aged 51 to 60 years is approximately 40%, for men 61-70 years old it is 70%, and for the age group 81-90 years it is about 90%. The disease leads to a significant decrease in the quality of life of patients, their labor potential, and frequent hospitalizations in urological departments, which is a significant socio-economic problem [15]. The need for surgical treatment of BPH in men under the age of fifty is approximately 13%, from 50 to 59 years - about 25%; men over sixty years of age in 40% of cases require such treatment. The prevalence of this disease suggests that about forty percent of working-age men are subject to surgical treatment for BPH [52].

The surgical method of BPH is currently the most radical, despite the possibility of conservative treatment of BPH. The type of surgical intervention chosen affects the postoperative results of treatment, the duration of the operation itself, the length of stay of the patient in the hospital, the survival rate, the types and number of post-surgical complications, and methods of rehabilitation [60, 42].

Urethral stricture is a condition manifested by recurrent urinary tract infection, acute or chronic urinary retention, urinary incontinence, and sometimes it can be a renal failure. Urethral stricture is a common and complex urological pathology. The incidence has been steadily growing in recent decades, varies from 0.6% to 0.9% in the population, and depends on the age structure of patients. Establishing the cause of urethral stricture, and assessing the location, length, and degree of narrowing of the urethra is an important factor in determining the choice of surgical treatment option. Iatrogenic injury to the urethra is the leading etiological factor in the development of urethral stricture in men in developed countries and the second one after traumatic injury in developing countries. Extended and subtotal lesions are diagnosed in 15-18% of cases of urethral stricture disease [3, 41, 48]. In the United States, about 1,500,000 patients visit a urologist annually and an average of 5,000 patients receive specialized inpatient care. At the same time, the average individual costs per patient with stricture disease are three times higher than for other urological pathology [53]. In countries with a high level of medicine, strictures of iatrogenic etiology are most common. The reason for the increase in the incidence is the widespread use of "minimally invasive" transurethral

endoscopic operations. Catheterization, cystoscopy, in addition to the damage to the mucous membrane, contribute to the formation of compression zones and ischemia of the urethra [41].

The aim of this study was to analyze scientific information on risk factors, methods of diagnosis, and surgical treatment of urethral strictures after adenectomy.

Search strategy: The search for relevant scientific publications was conducted in databases of evidence-based medicine (PubMed and Cochrane Library), and specialized search systems (Google Scholar, Cyberleninka, and e-library). Inclusion criteria: studies performed on people published in English, and Russian, as well as full versions of articles. Preference was given to studies of high methodological quality (systematic reviews and surveys of studies of various designs), in the absence of which the publications of the results of cross-sectional studies were taken into account. Studies were obtained by searching for the following keywords (date of search: August 29, 2022): benign prostatic hyperplasia, surgical methods for BPH treatment, risk factors for urethral strictures, and treatment of urethral strictures. In total, 353 literary sources were found, 65 of which were selected for analysis.

Results and discussion**Comparative characteristics of surgical methods for BPH treatment**

Of the surgical approaches to BPH treatment, in most cases, preference is given to the methods of open adenectomy and transurethral resection [38]. Open adenectomy is usually performed in the case of a large (> 100 cm³) hyperplastic prostate; this intervention is indicated when BPH is associated with bladder diverticulosis, if it is impossible to perform cystolithotripsy in the presence of stones in the urinary bladder, and if it is necessary to use semi-rigid penile endoprotheses [52, 16, 51]. The disadvantages of this method are the unjustified removal of the prostate part of the urethra together with adenomatous tissue, and the possibility of damage to the urethral vascular plexus and dorsal vessels of the prostate [43].

Despite the high efficiency of open adenectomy with respect to the postoperative characteristics of urination, the possibility of early and late postoperative complications (about 20% of all cases) requires a search for alternative methods of treatment. One such effective approach is transurethral resection (TUR) of the prostate. This operation was first performed by M. Stern and J. McCarthy, who used a self-developed wire loop with visual monitoring [5]. Until now, this type of surgical intervention is considered as the

"gold standard" of surgical treatment of BPH; it is optimal in 95% of patients with prostate volume not exceeding 80 cm³ [58]. The main advantages of this technique are relatively low trauma, the ability to eliminate bladder outlet obstruction, a short rehabilitation period, and the high speed of its implementation with the possibility of simultaneous radical resection of a pathological tumor. However, it cannot be performed in the case of stones and diverticula in the bladder [40, 55]. In the long term after surgery, it is possible the formation of a stricture of the urethra (3.7%), cicatricial stenosis of the bladder neck (2.5%), or urinary incontinence (1%). After surgery, a part of unremoved adenomatous tissues remains in the gland and can be a defect in the lower part of the bladder, which is associated with the risk of numerous complications and repeated surgical interventions. At the wound surface, there is a layer of tissue damaged as a result of electrothermal action, which is subsequently rejected after the growth of urothelium tissue. The period of cleaning the wound surface and replacing it with urothelium tissues is 6-15 months, which dictates the need for long-term outpatient monitoring and appropriate treatment [38].

The methods of interstitial laser therapy, needle ablation, microwave therapy, vaporization, rotoresction, laser resection, on and enucleation, which has been developed in recent years, are the alternative methods of surgical treatment of BPH that give a minimum number of postoperative complications. These methods make it possible to treat without the use of open access with good results, allowing in most cases to avoid open surgery [17, 13].

Another type of endoscopic intervention aimed at reducing the prevalence of early and late postoperative complications is transurethral enucleation of the prostate with a bipolar loop or Trans Urethral Enucleation with Bipolar (TUEB). With this method, the electric current does not affect the entire human body but passes in the form of a loop, which ensures the absence of tissue burns, good hemostasis, and practically no TUR syndrome. This method belongs to the "cold" methods of exfoliation of hyperplastic tissues even with large adenomas. It reduces the average time of surgery to 119 minutes with a significant average volume of the resected tumor (122 cm³). Another advantage of this intervention is the early removal of the urethral catheter, the minimum percentage of infectious and inflammatory complications (0.95% of patients), dysuric manifestations, incontinence (3.3% of patients), and postoperative bleeding (2.3% of patients) [9, 45].

Another effective, minimally invasive method of surgical treatment of large BPH, introduced in the last decade, is extraperitoneoscopic adenectomy [32, 4]. In 2015, the results of an analysis of the effectiveness of robotic adenectomy performed in four European centers were published. The patients with an average prostate volume of 129 cm³ were included in the study. Complications in the early postoperative period were found in 30% of patients, 5% of them had bleeding which necessitated cystoscopy and vascular coagulation. The need for urethral catheterization disappeared on average on the third day after surgery, and the period of hospital stay after surgery was on average 4 days. Six months later, the mean IPSS score was three (0-8) points, Q max - 23 ml / s (16-35 ml /

s), and residual urine was absent in almost all study participants. The results allowed the authors to conclude that this method is highly effective and clinically safe [50].

Analysis of the literature indicates that the surgical method remains the main method of BPH treatment. Transurethral resection of the prostate is comparable to open adenectomy in terms of clinical efficacy; it is the intervention of choice or the "gold standard" for surgical treatment of BPH. TUR has significantly expanded the range of indications for surgery, not only for small volumes of hyperplastic tissue but also for large tumor volumes. It is accompanied by fewer postoperative complications and reduces the length of hospital stay in the postoperative period.

Risk factors for the development of ureteral strictures after open adenectomy and transurethral resection in BPH

Disturbances of urination in the long-term period after surgical treatment of BPH are observed in 10-35% of patients [62]. Clinical manifestations of such disorders are increased frequency of urination, urge to urinate, difficulty urinating and urinary incontinence [23, 46]. With prolonged urinary incontinence, aggravated by an increase in intra-abdominal pressure, it is necessary to think about possible damage to the external sphincter, whose muscles are located concentrically behind the seminal tubercle. This symptom is due to anatomical features of hyperplastic tumor growth, leading to diffuse dissection of the bladder sphincter. This feature can dramatically increase the risk of external sphincter fibers during the enucleation of hyperplastic adenoma tissues [63].

The choice of tactics for the correction of dysuric disorders depends on the results of the urodynamic examination. Most often, urinary disorders are caused by detrusor overactivity (37% of patients), which disappears after surgical removal of bladder outlet obstruction in 70-75% of patients [10]. In the absence of hyperactivity, symptoms of dysuria persist in almost all patients, even after repeated surgery [23]. In approximately 25% of patients, there is a combination of hyper- and hypoactivity of the detrusor, and in 16% of patients, there are signs of its hypoactivity [6]. Patients with detrusor hypoactivity are significantly more likely to require conservative treatment than reoperation [62]. In 16% of patients with dysuric disorders after adenectomy, intravesical obstruction is observed, which is most often caused by urethral stricture, recurrent BPH, and bladder neck deformity [6].

Analysis of the causal relationship between the development of complications in the late period after surgery and the course of the early postoperative period showed that the presence of bleeding or purulent complications was associated with the formation of sclerosis of the bladder neck (about 70% of all cases of late post-surgical complications). The main mechanisms of its development are re-infection of the urinary tract with microbial flora through a catheter, and trauma leading to the formation of destructive disorders in the bladder wall. The factor that reduces the risk of sclerotic cicatricial changes in this area is the rapid recovery of spontaneous urination [12].

The development of urethral strictures can be the result of excessive trauma to the mucosa during endoscopy of the bladder and the use of a resectoscope, sclerotic changes in

the wall of the urethra preceding surgery and in the prostate gland due to the peculiarities of its morphological structure. These features include the presence of sclerotic processes and vascular hyalinization in the prostate, which increase the risk of postoperative bleeding due to loss of elasticity and the ability of the vessel to retain blood clots when exposed to temperature during surgery. This is also facilitated by the development of productive inflammation and granulation formations containing a large number of blood vessels, which increase the possibility of bleeding of the prostate bed after surgery [26]. Infectious inflammation of the urinary tract associated with bladder catheterization is one of the leading causes of late postoperative complications of adenomectomy and increased treatment costs [19, 25].

Another factor that can enhance the formation of late postoperative complications of adenomectomy is the method of hemostasis of the prostate bed. In a single-stage operation, hemostasis with removable catgut ligatures can lead to exacerbation of chronic prostatitis or secondary cystitis. The use of transverse non-removable sutures on the bladder neck is accompanied by inflammatory reactions in 16-33% of patients even in the absence of bladder outlet obstruction, and the proportion of obstructive complications reaches 50-75%. This technique leads to the fusion of the edges of the defect and isolation of the adenoma bed from the bladder cavity, with the development of difficulties in performing bed debridement [54]. The development of urethral stricture can be caused by the stretching and tearing of the part of the urethra located in the prostate during the exfoliation of the adenoma. It can also be associated with transection of the urethra distal to the apex of the tumor. In such situations, prolonged drainage of the urethra does not have a preventive effect on urethral stricture. Tamponade of the prostate bed with gauze tampons with the simultaneous use of a Foley catheter is characterized by a twofold increase in postoperative inflammatory complications [61].

The King C (2019) study retrospectively analyzed the incidence of complications and clinical manifestations associated with urethral stricture in a cohort of 1,851 patients from 2005 to 2016. Acute urinary retention, complex catheterization requiring urgent urological intervention, or renal failure, urosepsis, or urethral abscess were considered significant complications. The mean stricture length was 5.0 cm. 40.6% of patients had at least one complication directly related to urethral stricture, including acute urinary retention (32.6%), complex catheterization (16.0%), abscess urethra/urosepsis (5.0%) or renal failure (3.1%). Multivariate analysis established an association between stricture length, the presence of posterior stenosis (OR 3.0, 95% CI 1.3-6.8, $P = 0.01$) and strictures due to trauma (OR 1.6, 95% CI 1.1-2.4, $P = 0.02$). 7.0% of patients had complications that were considered life-threatening. The authors concluded that patients with longer strictures, posterior stenosis, no antecedent lower urinary tract symptoms, and traumatic strictures are at the greatest risk of complications associated with urethral strictures [28].

Diagnostic approaches for detecting urethral stricture after adenomectomy

Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of urethral strictures were published in 2016 by the American Urological Association (AUA) [35, 61]. The guideline emphasizes that about 35% of urethral strictures in most countries are a consequence of complicated plastic surgery for hypospadias and endoscopic procedures for prostate diseases. The main localization of urethral strictures is the bulbar part of the urethra. However, in some diseases, such as lichen sclerosis, strictures form in the penile part, and strictures associated with traumatic injury are most often located in the bulbar part or in the posterior part of the urethra [56, 33]. The diagnosis of urethral stricture should be based on patient complaints of insufficient urine flow rate, feeling of incomplete emptying of the bladder, dysuric disorders, symptoms of urinary tract infection, and increased residual urine volume [35]. Also, diagnostic manifestations of urethral strictures can be epididymitis, erectile dysfunction, and ejaculation. There may be symptoms of urinary infection, dysuria and stranguria (split urine stream). Long-term strictures can lead to the formation of bladder stones, purulent complications in the urethra, malignancy, and chronic kidney disease with the development of renal failure [44, 14].

Examination methods for urethral strictures include physical examination, urinalysis, questionnaire methods (index of dysuria symptoms AUA-SI), determination of urine stream velocity using uroflowmetry, and ultrasound method to determine the amount of residual urine [34, 64, 30]. Instrumental methods for diagnosing urethral strictures include urethrocytostomy, retrograde urethrography, vocal cystourethrography, or ultrasound urethrography, which are most informative in this case for determining the localization and area of the lesion, as well as the severity of urethral narrowing and the presence of fibrotic wall changes [2, 7, 18, 21, 39, 49, 57].

Analysis of various tests used to assess and control urethral strictures suggests that urethrogram and urethroscopy are the most commonly used methods for assessing stenosis in the dynamics and planning of surgery. Questioning and uroflowmetry play a key role in the long-term follow-up of these patients. Ultrasonography is highly sensitive and specific for assessing spongiofibrosis, and computed tomography / MRI is recommended for assessing pelvic injury associated with fractures [11].

Surgical treatment of urethral stricture

If an urgent surgical intervention is necessary for urethral strictures, for example, in the presence of acute urinary retention, it is permissible to use rather traumatic endoscopic methods, such as bougienage of the urethra using a guidewire, internal optical urethrotomy, or drainage of the bladder. If the patient requires permanent bladder catheterization, cystostomy drainage is acceptable [59].

The effectiveness of internal optical urethrotomy or urethral bougienage reaches 35 to 70% in the presence of strictures, it is most pronounced with strictures not exceeding one centimeter in length; strictures more than two centimeters long are less susceptible to treatment with this method. The effectiveness of urethroplasty is the most pronounced (from 80 to 95% in the long-term period after the intervention), however, the use of this method is limited by the high economic cost, a significant number of

complications, and the need to use complex anesthetic methods [31, 22, 29, 65]. Some studies have demonstrated a statistically significant reduction in the incidence of recurrent urethral strictures after the use of bladder catheterization performed by the patient himself (autocatheterization) [1].

Given the high percentage of recurrences after endoscopic correction, patients with strictures of the penile urethra need urethroplasty, the effectiveness of which in the long term is up to 80% [47, 24, 37, 20]. For urethroplasty, the buccal mucosa of the mouth is commonly used as a flap [27].

A 2018 study retrospectively analyzed data from 183 patients with urethral stricture, including etiology, location of the obstruction, length of stricture, therapeutic strategy, and associated complications. Traumatic damage to the urethra was observed in 52.4%, and in 29.5% it was of iatrogenic origin. Posterior urethral stricture occurred in 45.9% of patients, followed by anterior urethral stricture (44.8%) and stenosis (6.6%). The methods of treatment included the imposition of a thorough anastomosis (54.1%), 21.9% of patients underwent intracavitary surgery, such as endoscopic holmium laser, scar removal with an endoscopic electric knife, balloon dilatation, and urethral dilatation. In patients over 65 years of age, the incidence of urethral stricture was 14.8%, and the complication rate (70.4%) with transurethral resection of the prostate was significantly higher than after other methods of surgical intervention ($P < 0.01$). The main treatment for urethral stricture has shifted from endoscopic surgery to urethroplasty [8].

Conclusion.

Urethral stricture is a common disease that significantly affects the quality of life of patients. Treatment and rehabilitation of patients with this pathology are associated with significant costs to the health care system. In recent years, approaches to the treatment and prevention of this disease have been significantly revised. Success in the treatment of patients with urethral strictures directly depends on the high-quality preoperative diagnosis, tactics of surgical treatment, and prevention. Endourethral techniques are the most common among urologists around the world.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest

Authors' contribution:

Kairambayev Y - concept and design, literature search, analysis or interpretation, writing

Bulegenov T, Yurkovskaya O. - interpretation, writing

Kuderbayev M., Zhussupov S., Messova A.M., Yurkovsky A. - search and selection of articles for inclusion in the review.

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:

1. Afridi N.G., Khan M., Nazeem S., Hussain A., Ahmad S., Aman Z. Intermittent urethral self-dilatation for prevention of recurrent stricture // J Postgrad Med Inst. 2010. Vol.24. N3. P.239–243.

2. Akano A.O. Evaluation of male anterior urethral strictures by ultrasonography compared with retrograde

urethrography // West Afr J Med. 2007. Vol.26. N2. P.102–105.

3. Anger J.T., Buckley J.C., Santucci R.A., Elliott S.P., Saigal C.S. Trends in stricture management among male Medicare beneficiaries: underuse of urethroplasty // Urology 2011. Vol.77. N2. P.481–485.

4. Autorino R., Zargar H., Mariano M.B., Sanchez-Salas R., Sotelo R.J., Chlosta P.L. Outcomes of robotic and laparoscopic simple prostatectomy: a European-American multi-institutional analysis // Eur Urol 2015. Vol.68. N1. P. 86-94.

5. Barnes R.W., Bergman R.T., Hadley H.L. Technique with the Stern-McCarthy electrothome. In: Endoscopy // Handbuch der Urologie. 1959. 6. Berlin, Heidelberg.

6. Chapple C., Osman N., Birder L., van Koeveeringe G., Oelke M., Nitti V., Drake M. The underactive bladder: a new clinical concept? // Eur. Urol. 2015. Vol.68. P.351–353.

7. Chaloupka M., Beck V., Kretschmer A., Tritschler S., Stief C.G., Strittmatter F. Diagnostic workup of urethral strictures // Urologe A. 2018. Vol.57. N 1. P. 6-10.

8. Chen C., Zeng M., Xue R., Wang G., Gao Z., Yuan W., Tang Z. Causes and management for male urethral stricture // Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2018. Vol.43. N5. P.520-527.

9. Chiruvella M., Enganti B., Bendigeri M.T., Ghose S.M., Ragoori D., Reddy P. Transurethral Enucleation With Bipolar Energy (TUEB): AINU Technique and Short-term Outcomes // Urology. 2018. Vol.122.P.147-151.

10. Cho M.C., Yoo S., Park J., Cho S.Y., Son H., Oh S.J., Paick J.S. Effect of preoperative detrusor underactivity on long-term surgical outcomes of photovaporization and holmium laser enucleation in men with benign prostatic hyperplasia: a lesson from 5-year serial follow-up data // BJU Int. 2019. Vol.123. N5A. E34-E42.

11. Cogorno Wasylkowski L., Ríos González E., Martínez-Piñero Lorenzo L. Diagnosis of urethral stenosis and follow-up after Urethroplasty // Arch Esp Urol. 2016. Vol.69. N7. P.416-422.

12. Cornu J.N., Ahyai S., Bachmann A., de la Rosette J., Gillling P., Gratzke C., McVary K., Novara G., Woo H., Madersbacher S. A Systematic Review and Meta-analysis of Functional Outcomes and Complications Following Transurethral Procedures for Lower Urinary Tract Symptoms Resulting from Benign Prostatic Obstruction: An Update // Eur Urol. 2015. Vol.67. N6. P.1066-1096.

13. Descazeaud A., Robert G., Delongchamps N.B., Cornu J.N., Saussine C., Haillet O. Comité des troubles mictionnels de l'homme de l'association française d'urologie. Bilan initial, suivi et traitement des troubles mictionnels en rapport avec hyperplasie bénigne de prostate: recommandations du CTMH de l'AFU [Initial assessment, follow-up and treatment of lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia: guidelines of the LUTS committee of the French Urological Association] // Prog Urol. 2012. Vol.22. N16. P.977-988. French.

14. Erickson B.A., Elliott S.P., Voelzke B.B., Myers J.B., Broghammer J.A., Smith III T.G., McClung C.D., Alsikafi N.F., Brant W.O. Multi-institutional 1-Year bulbar urethroplasty outcomes using a standardized prospective

cystoscopic follow-up protocol // *Urology*. 2014 Jul; Vol.84. N1. P.213–216.

15. European Association of Urology «Guidelines on Benign Prostatic Hyperplasia» Update March 2004 http://www.urotoday.com/images/stories/documents/prod/pdf/eau/BPH_August_2004.pdf.

16. European Association of Urology. Guidelines on the management of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms (LUTS), incl. benign prostatic obstruction (BPO). 2014 [Electronic resource] / S. Gravas, A. Bachmann, A. Descazeaud et al. – URL: http://www.uroweb.org/gls/pdf/Non-Neurogenic%20Male%20LUTS_%282705%29.pdf

17. Gómez de Vicente J.M., Trelles Guzmán C. Uso de la tecnología láser en urología funcional y uroginecología [Laser technology applications in functional urology and urogynecology] // *Arch Esp Urol*. 2020. Vol.73. N8. P.709-723.

18. Gong E.M., Arellano C.M.R., Chow J.S., Lee R.S. Sonourethrography to manage adolescent anterior urethral stricture // *J Urol*. 2010. Vol.184. N4. P.1699–1702.

19. Gould C.V., Umscheid C.A., Agarwal R.K. Guideline for prevention of catheter-associated urinary tract infections 2009. CDC Online Publication Available at: <http://www.premierinc.com/safety/topics/guidelines/downloads>.

20. Fall B., Zeondo C., Sow Y., Sarr A., Sine B., Thiam A. et al. Results of anastomotic urethroplasty for male urethral stricture disease // *Prog Urol*. 2018. Vol.28. N7. P.377-381.

21. Favorito L.A. Urethral stricture: the oldest urologic disease in 2017 // *Int Braz J Urol*. 2017. Vol.43. N1. P.1-2.

22. Hafez A.T., ElAssmy A., Dawaba M.S., Sarhan O., Bazeed M. Long-term outcome of visual internal urethrotomy for the management of pediatric urethral strictures // *J Urol*. 2005. Vol.173. N2. P.595–597.

23. Han H.H., Ko W.J., Yoo T.K. Factors associated with continuing medical therapy after transurethral resection of prostate // *Urology*. 2014. Vol.84. P.675–680.

24. Hussein M.M., Moursy E., Gamal W., Zaki M., Rashed A., Abozaid A. The use of penile skin graft versus penile skin flap in the repair of long bulbo-penile urethral stricture: A prospective randomized study // *Urology*. 2011. Vol.77. N5. P.1232–1237.

25. Iacovelli V., Gaziev G., Topazio L. Nosocomial urinary tract infections: A review // *Urologia*. 2014. Vol.81. N4. P. 222–227.

26. Jackson M.J., Ivaz S.L. Quality and length of life, money and urethral stricture disease // *Curr Opin Urol*. 2015; Vol.25(4):346-51.

27. Kamp S., Knoll T., Osman M., Hacker A., Michel M.S., Alken P. Donor-site morbidity in buccal mucosa urethroplasty: lower lip or inner cheek? // *BJU Int*. 2005. Vol.96. N4. P.619–623.

28. 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.189-94.

29. Kumar S., Kapoor A., Ganesamoni R., Nanjappa B., Sharma V., Mete U.K. Efficacy of holmium laser urethrotomy in combination with intralesional triamcinolone

in the treatment of anterior urethral stricture // *Korean J Urol*. 2012. Vol.53. N9. P.614–618.

30. Lambert E., Denys M.A., Poelaert F., Everaert K., Lumen N. Validated uroflowmetry-based predictive model for the primary diagnosis of urethral stricturedisease in men // *Int J Urol*. 2018. Vol.25. N9. P.792-798.

31. Launonen E., Sairanen J., Ruutu M., Taskinen S. Role of visual internal urethrotomy in pediatric urethral strictures // *J Pediatr Urol*. 2014. Vol.10. N3. P.545–559.

32. Lucca I., Shariat S.F., Hofbauer S.L., Klatt T. Outcomes of minimally invasive simple prostatectomy for benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis // *World J Urol*. 2015. Vol.33. N4. P.563-570.

33. Lumen N., Hoebeke P., Willemsen P., De Troyer B., Pieters R., Oosterlinck W. Etiology of urethral stricture disease in the 21st century // *J Urol*. 2009. Vol.182. N3. P.983–987.

34. Mahmud S.M., El K.S., Rana A.M., Zaidi Z. Is ascending urethrography mandatory for all urethral strictures? // *J Pak Med Assoc*. 2008. Vol.58. N8. P.429–431.

35. Male Urethral Stricture: American Urological Association Guideline. 2016. 33p.

36. María Molero J., Miñana B., Palacios-Moreno J.M., Téllez Martínez-Fornes M., Lorite Mingot D., Agra Rolán A., Carreño Á., Cuervo Pinto R. Real-world assessment and characteristics of men with benign prostatic hyperplasia (BPH) in primary care and urology clinics in Spain // *Int J Clin Pract*. 2020. Vol.74. N11. E13602.

37. Mathur R.K., Sharma A. Tunica albuginea urethroplasty for panurethral strictures // *Urol J*. 2010. Vol.7. N2. P.120–124.

38. McVary K.T., Chughtai B., Miller L.E., Bhattacharyya S.K., Dornbier R.A., Elterman D.S. Putting Patients Ahead by Leaving Nothing Behind: An Emerging Treatment Paradigm in Minimally Invasive Surgical Therapy for Benign Prostatic Hyperplasia // *Med Devices (Auckl)*. 2021. N14. P.59-64.

39. Mitterberger M., Christian G., Pinggera G.M., Bartsch G., Strasser H., Pallwein L., Frauscher F. Gray scale and color Doppler sonography with extended field of view technique for the diagnostic evaluation of anterior urethral strictures // *J Urol*. 2007. Vol.177. N3. P.992–997.

40. Mostafid H., Kamat A.M., Daneshmand S., Palou J., Taylor J.A., McKiernan J. et al. Best Practices to Optimize Quality and Outcomes of Transurethral Resection of Bladder Tumours // *Eur Urol Oncol*. 2021. Vol.4. N1. P.12-19.

41. Mundy A.R., Andrich D.E. Urethral strictures // *BJU International* 2011. Vol.107. N1. P.6–26.

42. Noble S.M., Ahern A.M., Worthington J., Hashim H., Taylor H., Young G.J. et al. The cost-effectiveness of transurethral resection of the prostate vs thulium laser transurethral vaporessection of the prostate in the UNBLOCS randomised controlled trial for benign prostatic obstruction // *BJU Int*. 2020. Vol.26. N5. P.595-603.

43. Noguera R.S., Rodríguez R.C. Open adenectomy: past, present and future // *Curr Opin Urol*. 2008. Vol.18. N1. P.34-40.

44. Nuss G.R., Granieri M.A., Zhao L.C., Thum D.J., Gonzalez C.M. Presenting symptoms of anterior urethral stricture disease: A disease specific, patient reported

questionnaire to measure outcomes // *J Urol*. 2012. Vol.187. N2. P.559–562.

45. Okugi H., Makino T., Kato H., Oyama Y., Okazaki H., Nakamura T. [Clinical evaluation of transurethral enucleation with bipolar (TUEB)] // *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi*. 2011. Vol.102. N1. P.2-8. Japanese.

46. Osman N.I., Chapple C.R., Abrams P., Dmochowski R., Haab F., Nitti V. et al. Detrusor underactivity and the underactive bladder: a new clinical entity? A review of current terminology, definitions, epidemiology, aetiology and diagnosis. *Eur. Urol*. 2014. Vol.65. P. 389–398.

47. Pahwa M., Gupta S., Pahwa M., Jain B.D., Gupta M. A comparative study of dorsal buccal mucosa graft substitution urethroplasty by dorsal urethrotomy approach versus ventral sagittal urethrotomy approach // *Adv Urol*. 2013.124836.

48. Palminteri E., Berdondini E., Verze P., De Nunzio C., Vitarelli A., Carmignani L. Contemporary urethral stricture characteristics in the developed world // *Urology* 2013. Vol.81. N1. P.191–196.

49. Peskar D.B., Perovic A.V. Comparison of radiographic and sonographic urethrography for assessing urethral strictures // *Eur Radiol*. 2004. Vol.14. N1. P.137–144.

50. Pokorny M., Novara G., Geurts N., Dovey Z., De Groot R., Ploumidis A. Robot-assisted simple prostatectomy for treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic enlargement: surgical technique and outcomes in a high-volume robotic centre // *Eur Urol* 2015. Vol.68. N3. P.451-457.

51. Rigatti P., Cestari A., Gilling P. The motion: large BPH should be treated by open surgery, *Eur. Urol*. 2007. Vol.51. P. 845–847.

52. Roehrborn C., McConnell J. Etiology, Pathophysiology, Epidemiology and Natural History of Benign Prostatic Hyperplasia. In: Walsh, P., Retik, A., Vaughan, E. and Wein, A., Eds., *Campbell's Urology*, 8th ed., Saunders, Philadelphia. 2002. P.1297-1336.

53. Santucci R.A., Joyce G.F., Wise M. Male urethral stricture disease. *J Urol* 2007. Vol.177. P.1667–1674.

54. Sergienko N.F., Vasil'chenko M.I., Begaev A.I., Shekochikhin A.V., Shershnev S.P., Reiniuk O.L., Lototskiĭ M.M. Transvesical extraurethral adenectomy and transurethral prostatic resection in adenoma: specific features. *Urologia*. 2010. N5. P.29-35.

55. Srinivasan A., Wang R. An Update on Minimally Invasive Surgery for Benign Prostatic Hyperplasia: Techniques, Risks, and Efficacy // *World J Mens Health*. 2020. Vol.38. N4. P.402-411.

56. Stein D.M., Thum D.J., Barbagli G., Kulkarni S., Sansalone S., Pardeshi A., Gonzalez C.M. A geographic analysis of male urethral stricture aetiology and location // *BJU Int*. 2013. Vol.112. N6. P.830–834.

57. Strittmatter F., Beck V., Stief C.G., Tritschler S. Urethral stricture: From diagnostics to appropriate treatment // *Urologe A*. 2017. Vol.56. N8. P.1047-1057.

58. Stormont G., Chargui S. Transurethral Resection of The Prostate. 2021. In: StatPearls [Internet] // Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.

59. Terlecki R.P., Steele M.C., Valadez C., Morey A.F. Urethral rest: role and rationale in preparation for anterior urethroplasty // *Urology*. 2011. Vol.77. N6. P.1477–1481.

60. Tubaro A., Speakman M., de la Taille A., Martínez-Piñero L., Berges R., Patel A. et al. European Registry Evaluating Symptomatic Effectiveness of Pharmacologically Treated Patients with Lower Urinary Tract Symptoms due to Benign Prostatic Enlargement: Lessons Learned // *J Urol*. 2021. Vol.205. N4. P.1145-1152.

61. Wessells H., Angermeier K.W., Elliott S., Gonzalez C.M., Kodama R., Peterson A.C. et al. Male Urethral Stricture: American Urological Association Guideline // *J Urol*. 2017. Vol.197. N1. P.182-190.

62. Woo M. J., Ha Y., Lee J. N., Kim B.S., Kim H.T., Kim T., Yoo E.S. Comparison of surgical outcomes between holmium laser enucleation and transurethral resection of the prostate in patients with detrusor underactivity // *International Neurourol. J*. 2017. N21. P.46–52.

63. Verla W., Oosterlinck W., Spinoit A.F., Waterloos M. A Comprehensive Review Emphasizing Anatomy, Etiology, Diagnosis, and Treatment of Male Urethral Stricture Disease // *Biomed Res Int*. 2019. Vol.2019. P.9046430.

64. Zaid U.B., Lavien G., Peterson AC. Management of the Recurrent Male Urethral Stricture // *Curr Urol Rep*. 2016. Vol.17. N4. P.33.

65. Zehri A.A., Ather M.H., Afshan Q. Predictors of recurrence of urethral stricture disease following optical urethrotomy // *Int J Surg*. 2009. Vol.7. N4. P.361–364.

Contact Information

Kairambayev Yerbol M. – Assistant Professor, Faculty Surgery Department, NCJSC «Semey Medical University», Semey c., Republic of Kazakhstan;

Address: Republic of Kazakhstan, 071400, Semey c., Abaya 103.

Phone: +7 777-368-56-56

E-mail: kayrambaev-11@mail.ru

Получена: 17 мая 2022 / Принята: 22 августа 2022 / Опубликовано online: 31 августа 2022

DOI 10.34689/SH.2022.24.4.024

УДК 616.147.17-007.64

ВОЗМОЖНОСТИ ОПТИМИЗАЦИИ ТАКТИКИ ПЕРИОПЕРАЦИОННОГО ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕМОРРОЕМ НА ОСНОВЕ ПРОГРАММ УСКОРЕННОГО ВОССТАНОВЛЕНИЯ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Динара Нуспекова¹, <https://orcid.org/0000-0003-3577-907X>

Ауесхан Джумабеков¹, <https://orcid.org/0000-0002-5817-8851>

Айдос Доскалиев², <https://orcid.org/0000-0001-8727-567X>

Наталья Глушкова¹, <https://orcid.org/0000-0003-1400-8436>

Нурлан Кемелханов³

¹ КМУ «Высшая школа общественного здравоохранения», г. Алматы, Республика Казахстан;

² Национальный центр нейрохирургии, г. Нур-Султан, Республика Казахстан;

³ Центральная Городская Клиническая Больница г.Алматы, г. Алматы, Республика Казахстан.

Резюме

С развитием науки и медицины в современном мире отмечается оптимизация тактики периоперационного ведения пациентов в различных областях хирургии, в том числе и колоректальной. Применение оптимизированных тактик ведения пациентов при хирургических вмешательствах, снижает количество послеоперационных осложнений, укорачивает время нахождения в стационаре и ускоряет процесс восстановления пациентов.

Нами проведен обзор опубликованных исследований, после поиска в базе данных Pubmed, EMBASE, Web of Science, Google Scholar за последние 10 лет. Проведенный оценочный обзор данных исследований показывает, что внедрение тактики ускоренного восстановления при хирургических операциях способствует уменьшению стрессовой реакции организма, сокращению времени восстановления. Некоторые пункты программы еще нуждаются в более весомых доказательствах, однако на сегодняшний день концепция ERAS в целом считается эффективной и внедрена в передовых хирургических центрах. Однако нет расширенных данных применения программы для ускоренного восстановления после операций при хроническом геморрое. Приведенные данные свидетельствуют о необходимости проведения комплексного научного исследования.

Ключевые слова: ERAS, Fast-Track хирургия, хронический геморрой, колоректальная хирургия, послеоперационное ведение.

Abstract

OPPORTUNITIES TO OPTIMIZE THE TACTICS OF PERIOPERATIVE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC HEMORRHOIDS BASED ON ACCELERATED RECOVERY PROGRAMS. LITERATURE REVIEW

Dinara Nuspekova¹, <https://orcid.org/0000-0003-3577-907X>

Auyeskhon Dzhumabekov¹, <https://orcid.org/0000-0002-5817-8851>

Aidos Doskaliyev², <https://orcid.org/0000-0001-8727-567X>

Natal'ya Glushkova¹, <https://orcid.org/0000-0003-1400-8436>

Nurlan Kemelkhanov³

¹ Kazakhstan's Medical University "Kazakhstan School of Public Health",
Almaty, the Republic of Kazakhstan;

² National Center for Neurosurgery, Nur-Sultan c., Republic of Kazakhstan;

³ Central City Clinical Hospital of Almaty city, Almaty, the Republic of Kazakhstan.

With the development of science and medicine in the modern world, there is an optimization of the tactics of perioperative management of patients in various areas of surgery, including colorectal. The use of optimized patient management tactics during surgical interventions reduces the number of postoperative complications, shortens the time spent in the hospital and accelerates the recovery process of patients.

We conducted a review of published studies, after searching the Pubmed, EMBASE, Web of Science, Google Scholar database for the last 10 years. The conducted evaluation review of these studies shows that the introduction of accelerated recovery tactics during surgical operations helps to reduce the stress response of the body, reduce the recovery time. Some points of the program still need more solid evidence, but today the ERAS concept is generally considered effective and has been implemented in advanced surgical centers. However, there is no extensive data on the use of the program for accelerated recovery after surgery for chronic hemorrhoids. These data indicate the need for a comprehensive scientific study.

Key words: ERAS, Fast-Track surgery, chronic hemorrhoids, colorectal surgery, postoperative management.

Түйіндеме

ЖЕДЕЛ ҚАЛПЫНА КЕЛТІРУ БАҒДАРЛАМАЛАРЫ НЕГІЗІНДЕ СОЗЫЛМАЛЫ ГЕМОРОЙМЕН АУЫРАТЫН НАУҚАСТАРДЫ ПЕРИОПЕРАЦИЯЛЫҚ БАСҚАРУ ТАКТИКАСЫН ОҢТАЙЛАНДЫРУ МҮМКІНДІКТЕРІ. ӘДЕБИЕТ ШОЛУ

Динара Нуспекова¹, <https://orcid.org/0000-0003-3577-907X>

Ауесхан Джумабеков¹, <https://orcid.org/0000-0002-5817-8851>

Айдос Доскалиев², <https://orcid.org/0000-0001-8727-567X>

Наталья Глушкова¹, <https://orcid.org/0000-0003-1400-8436>

Нурлан Кемелханов³

¹ «Қоғамдық денсаулық сақтау жоғары мектебі» Қазақстан медицина университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

² Ұлттық нейрохирургия орталығы, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан Республикасы;

³ Алматы қаласының Орталық қалалық клиникалық ауруханасы, Алматы қ., Қазақстан Республикасы.

Қазіргі әлемде ғылым мен медицинаның дамуымен хирургияның әртүрлі салаларында, соның ішінде колоректалды науқастарды периперациялық басқарудың тактикасын оңтайландыруды атап өтеді. Хирургиялық әдістер кезінде пациенттерді жүргізудің оңтайландырылған тактикасын қолдану операциядан кейінгі асқынулардың санын азайтады, стационарда болу уақытын қысқартады және пациенттерді қалпына келтіру процесін жеделдетеді.

Біз соңғы 10 жылдағы PubMed, EMBASE, Web of Science, Google Scholar мәліметтер базасынан іздегеннен кейін жарияланған зерттеулерге шолу жасадық. Осы зерттеулерге жүргізілген бағалау шолуы хирургиялық операцияларда жедел қалпына келтіру тактикасын енгізу ағзаның стресстік реакциясын азайтуға және қалпына келтіру уақытын азайтуға көмектесетінін көрсетеді. Бағдарламаның кейбір тармақтары әлі де салмақты дәлелдерді қажет етеді, алайда бүгінгі таңда ERAS тұжырымдамасы тиімді болып саналады және озық хирургиялық орталықтарда енгізілген. Алайда созылмалы геморройдағы операциядан кейін жедел қалпына келтіру үшін бағдарламаны қолданудың кеңейтілген мәліметтері жоқ. Келтірілген деректер кешенді ғылыми зерттеу жүргізу қажеттілігін көрсетеді.

Түйінді сөздер: ERAS, fast-Track хирургия, созылмалы геморрой, колоректалды хирургия, операциядан кейінгі жүргізу.

Библиографическая ссылка:

Нуспекова Д., Джумабеков А., Доскалиев А., Глушкова Н., Кемелханов Н. Возможности оптимизации тактики периперационного ведения пациентов с хроническим геморроем на основе программ ускоренного восстановления. Обзор литературы // Наука и Здравоохранение. 2022. 4(Т.24). С. 196-205. doi 10.34689/SH.2022.24.4.024

Nuspekova D., Dzhumabekov A., Doskaliev A., Glushkova N., Kemelkhanov N. Opportunities to optimize the tactics of perioperative management of patients with chronic hemorrhoids based on accelerated recovery programs. Literature review // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2022, (Vol.24) 4, pp. 196-205. doi 10.34689/SH.2022.24.4.024

Нуспекова Д., Джумабеков А., Доскалиев А., Глушкова Н., Кемелханов Н. Жедел қалпына келтіру бағдарламалары негізінде созылмалы геморроймен ауыратын науқастарды периперациялық басқару тактикасын оңтайландыру мүмкіндіктері. Әдебиеттік шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2022. 4 (Т.24). Б. 196-205. doi 10.34689/SH.2022.24.4.024

Актуальность

Одним из наиболее распространенных заболеваний дистального отдела толстой кишки является хронический геморрой. Из-за ряда причин, таких как, самолечение пациентов и смущение людей, сокрытие симптомов, истинные цифры распространенности невозможно оценить. Также из-за религиозных побуждений в мусульманских странах многие женщины не идут к врачам проктологам мужчинам, так как женщин врачей проктологов недостаточно. При всем этом геморроидальная болезнь (HD) остается одной из самых распространенных заболеваний человека и вследствие в первых рядах, по обращаемости к врачу-колопроктологу. По данным зарубежной и отечественной литературы распространенность этой болезни составляет 130-145 человек на 1000 взрослого населения, и доля среди заболеваний толстой кишки колеблется от 34 до 41 %. [2]

В каждой стране разработаны клинические рекомендации и протокола лечения хронического геморроя, в которых прослеживается основной алгоритм диагностики, лечения и профилактики. Основываясь на них, врачи-проктологи проводят свои лечебные практики. Рекомендации подлежат регулярному пересмотру в соответствии с новыми данными научных исследований в этой области. Многие рекомендации составлены на основании данных литературы из базы данных PubMed, MEDLINE, Cochrane Collaboration, the Standards Practice Task Force of the American Society of Colon and Rectal Surgeon, Oxford Center for Evidence-based Medicine — Levels of Evidence [1].

Целью настоящего исследования является изучение внедрения тактики ускоренного восстановления при хирургических операциях и возможности оптимизации периоперационного ведения пациентов при хроническом геморрое.

Стратегия поиска.

Обзор написан и составлен с учетом освещения всех задач исследования. Литературные источники собраны с информационных баз данных: PubMed, Google Scholar, Google, Elibrary. Был применен библиографический редактор и расширение «Mendeley». Глубина поиска составила 10 лет.

Перед началом поиска нами были выставлены следующие поисковые фильтры: исследования, выполненные на людях, опубликованные на английском, русском языках, а также полные версии статей. Предпочтение отдавалось исследованиям высокого методологического качества (систематическим обзорам), при отсутствии которых учитывались также и публикации результатов поперечных исследований. Для ключевых слов использованы термины из списка медицинских предметных заголовков (MeSH, Medical Subject Headings). Ключевыми словами для поиска стали: «ERAS, Fast-Track хирургия, хронический геморрой, колоректальная хирургия, послеоперационное ведение». Всего было найдено 167 литературных источников, из которых для последующего анализа были отобраны 40 публикаций.

Результаты исследования.

Внедрение программы ускоренного восстановления.

В последние годы в мировой научной литературе было опубликовано несколько руководств и рекомендаций по вопросу лечения хронического геморроя. Тем не менее, оптимальных, подходящих для большинства стран рекомендации до сих пор не опубликованы. Таким образом, во многих странах регулярно создаются рабочие группы для разработки утверждений, которые должны помочь в клинической практике.

В Казахстане клинический протокол диагностики и лечения хронического геморроя обновлен в 2019 году. В протоколах, дана основная и обобщенная информация лечения и диагностики хронического геморроя в РК. В данных источниках нет рекомендаций по предоперационному и послеоперационному ведению пациентов. Если обратить внимание на описание алгоритма ведения в послеоперационном периоде, то мы видим основные моменты ведения, такие как, регулярное выполнение перевязок, соблюдение диеты, богатой растительной клетчаткой, прием пищевых волокон и слабительных препаратов по показаниям до 3-4 недель после операции; сидячие ванночки со слабозеленым раствором перманганата калия или раствором ромашки; диспансерное наблюдение у врача хирурга или колопроктолога в течение 1 года [2].

С развитием медицины в современном мире все больше внимания уделяется не только тактике операций, но методам ведения пациентов, как до операции, так и после. Все больше исследований нацелено на изучения методов ускоренного восстановления после операций. В связи с чем, в западных странах, с 2001 года внедрена программа ускоренного восстановления. Которая регулярно обновляется, оптимизируется и расширяет свои возможности. К сожалению, мы не нашли аналогичные программы, в частности и применяемые при ректальной хирургии, в отечественных публикациях. Но имеется достаточно много публикаций зарубежных, на основании которых, мы можем составить собственное отношение к ней.

Есть множество публикаций, связанные с ускоренным послеоперационным восстановлением в колоректальной хирургии, и косвенно относятся и к ректальной хирургии, и может применяться в практике восстановления после геморроидэктомии.

Если посмотреть исторически, то начало восходит к 1932 г., когда *D. Cuthbertson* описал системную ответную реакцию организма на повреждение [21]. В 1936 г. *H. Studley* [38] отметил, что у больных, оперированных на желудке, при дефиците массы тела смертность достигла 20%, в то время как при отсутствии дефицита массы тела составляла 3%. Изучив научные данные и применив собственный значительный опыт датский анестезиолог *H.Kehlet* [21] в 90-х годах разработал и в 1998 г. впервые опубликовал программу «Fast track surgery». (FT) — хирургия быстрого восстановления, в основе которой новый комбинированный подход к лечению. В него входили основы предоперационной подготовки и необходимость

учета особенностей операционной техники, так и, одно из важных, это ведение послеоперационного периода [21][37]. При этом важно отметить, что в целях были различия в протоколах FT и ERAS. В первом варианте — сокращение сроков госпитализации пациента, во втором — снижение процента послеоперационных осложнений, которое обуславливает сокращение срока пребывания пациента в стационаре. Можно сказать, что FT эволюционировала в ERAS благодаря анализу результатов, учету причин негативных моментов и более фундаментальному подходу к клинической составляющей протокола. Высокая частота повторных госпитализаций и увеличение числа осложнений при соблюдении принципов «Fast track surgery» заставила исследователей искать пути оптимизации периоперационного ведения пациентов [35]. Программа ERAS основана на патофизиологических принципах и призвана снизить реакцию организма на стресс от хирургической травмы, сократить срок выздоровления за счет ранней активизации и питания, минимизировать нахождение пациента в стационаре.

Роль ERAS в хирургических дисциплинах, в частности в колоректальной хирургии.

Была рассмотрена роль ERAS в нескольких хирургических дисциплинах. В колоректальной хирургии протокол ERAS в настоящее время признан лучшим методом лечения. В области хирургии желудка в 2014 году был создан протокол ERAS для гастрэктомии, в результате чего метаанализ показал эффективность ERAS. Также было доказано, что ERAS полезен в хирургии печени, и многие центры начали его внедрение. Преимущества ERAS в хирургии поджелудочной железы убедительно доказаны, но все еще существует потребность в крупномасштабных многоцентровых рандомизированных исследованиях. Недавние исследования показали, что для успешной реализации требуется многопрофильная команда, готовность к изменениям и четкое понимание протокола. Кроме того, сложность достижения необходимого соответствия всем элементам протокола требует новых стратегий реализации. Был проанализирован успех ERAS в различных популяциях пациентов, и было обнаружено, что у пожилых людей ERAS сократил продолжительность госпитализации и не привел к более высокому риску послеоперационных осложнений или повторной госпитализации. Использование ERAS в экстренных случаях возможно и эффективно; однако, возможно, потребуется внести некоторые изменения в протокол. Следовательно, необходимы дальнейшие исследования. Остается недостаточно доказательств того, действительно ли ERAS улучшает состояние пациентов в долгосрочной перспективе [30].

При обзоре данных литературы можно акцентировать внимание на показатели эффективности определенных пунктов программы, и возможности применения их в ректальной хирургии.

Есть одно из первых исследований, в котором сообщается о практике назначения опиоидов в условиях ERAS. Хотя вмешательство ERAS для колоректальной хирургии привело к увеличению безопиоидной анестезии и мультимодальной анальгезии, авторы не

наблюдали влияния на практику назначения опиоидов при выписке. Для того чтобы обезболивание без опиоидов и мультимодальная анальгезия повлияли на распространение опиоидов, доза и количество назначаемых опиоидов должны быть изменены на основе информации, собранной по результатам оценки боли в стационаре и использования опиоидов, а также истории боли до поступления [6].

Протоколы по ускоренному восстановлению после операции (ERAS) рекомендуют раннюю послеоперационную мобилизацию для противодействия катаболическим изменениям из-за иммобилизации и поддержания мышечной силы [16].

Протоколы улучшенного восстановления после операции (ERAS) рекомендуют раннее послеоперационное возобновление нормальной диеты для снижения хирургического стресса и предотвращения чрезмерного катаболизма. Целью данного исследования было выявить причины отсроченной переносимости нормальной послеоперационной диеты. Более половины пациентов не переносили раннее энтеральное питание и имели более высокий риск послеоперационных осложнений [17].

Расширенное восстановление после операции (ERAS), мультидисциплинарная программа, разработанная для минимизации стрессовой реакции на операцию и содействия восстановлению функции органов, стала стандартом периоперационной помощи при плановой колоректальной хирургии. В последнее время появляются доказательства того, что программу ERAS можно безопасно и эффективно применять для пациентов с неотложными колоректальными состояниями. Кроме того, показаны научные доказательства каждого элемента ERAS, используемого при экстренной колоректальной операции. Рассмотрены перспективы и представлен научно обоснованный протокол ERAS в экстренной колоректальной хирургии [23].

Протокол улучшенного восстановления после операции в колоректальной хирургии позволяет сократить продолжительность пребывания в больнице и снизить частоту осложнений. Целью когортного исследования *M. Pedziwiatr u соавторов* в 2015 году было проанализировать ход внедрения протокола ERAS в повседневную практику на основе соблюдения протокола. Продолжительность госпитализации и частота осложнений статистически различались в анализируемых подгруппах. Вся группа продемонстрировала обратную корреляцию между соблюдением режима лечения и продолжительностью пребывания. Этот анализ приводит к выводу, что внедрение протокола ERAS — это постепенный процесс, и его соблюдение на уровне 80% и более требует не менее 30 пациентов и периода около 6 месяцев. Особый упор на начальном этапе следует сделать на непрерывное обучение персонала всех специальностей и постоянную оценку результатов [29].

Однако имеющиеся данные свидетельствуют о том, что протоколы ERAS не снижают повторную госпитализацию или смертность. Эти результаты помогают подтвердить, что протоколы ERAS теперь

должны быть внедрены в качестве стандартного подхода для периоперационного ухода в колоректальной хирургии [32].

Улучшенное восстановление после операции — это стандартизованная, мультимодальная программа лечения плановой колоректальной хирургии, обеспечивающая более быстрое выздоровление и более короткое пребывание в больнице благодаря межпрофессиональному сотрудничеству. Концепция ERAS запускается для пациентов за неделю до операции, когда пациент получает подробную информацию о процессе ухода во время встречи с медсестрой.

Результаты показывают, что пациенты чувствуют себя уверенными в разговоре с ERAS. Медицинским работникам необходимо связать дополнительные информационные звонки во время госпитализации. Важно подготовить пациента, чтобы он мог участвовать и брать на себя ответственность, при этом важно, чтобы они чувствовали себя в безопасности и сами принимали участие в лечении и восстановлении. Исследования показывают, что предварительная беседа по программе ERAS воспринималась как структурированная и индивидуальная, но информация должна подаваться пациентам на протяжении всего периода лечения.

Медицинские работники должны повышать осведомленность пациентов об ответственности за участие в их собственном выздоровлении и уходе. Медицинские работники и пациенты должны осознавать обязанности друг друга [3].

Внедрение программы ускоренного восстановления в клиническую практику.

Несмотря на известные преимущества программ ERAS, их внедрение остается медленным. Многопрофильный периоперационный персонал поддержал внедрение программы ERAS в больницах Университета Торонто. Тем не менее, были выявлены основные препятствия, в том числе необходимость в обучении пациентов, расширении взаимодействия и сотрудничества, а также в получении более достоверных данных для вмешательств ERAS. Выявление этих препятствий и средств реализации — первый шаг к успешной реализации программы ERAS [27].

Группа улучшенного восстановления после операции (ERAS) представляет всесторонний консенсусный обзор периоперационной помощи при колоректальной хирургии, основанный на доказательствах. Он основан на данных, доступных для каждого элемента мультимодального периоперационного лечения [22].

Пациенты, перенесшие ректальную операцию в рамках пути ERAS, не показали каких-либо различий в первичной длительности пребывания в стационаре, повторной госпитализации или частоте осложнений, хотя медиана общего койко-дня была значительно снижена (7 дней против 10, $P = 0,0457$).

В итоге пациенты, перенесшие плановую колоректальную операцию, управляемую в рамках пути ERAS, имели более короткое пребывание в больнице без увеличения заболеваемости или смертности. Различия были менее выражены в подгруппе

ректальной хирургии, и необходимы дальнейшие исследования для изучения использования путей ERAS для пациентов, перенесших плановую ректальную операцию [20].

Послеоперационные исходы после колоректальной хирургии прямо пропорциональны соблюдению протокола FT. Раннее удаление катетера из мочевого пузыря и раннее послеоперационное энтеральное кормление независимо повлияли на продолжительность пребывания в больнице и 30-дневную заболеваемость [12].

Во многих научных работах отмечено, что протоколы ускоренного восстановления после операции (ERAS) эффективны. Однако их сложно реализовать.

Имеется несколько исследований, нацеленных на изучение результата разработки и внедрения руководств по клинической практике (CPG) ERAS в нескольких больницах.

Специальная стратегия, основанная на цикле «знания к действию» (KTA), была использована для разработки и внедрения ERAS CPG в 15 академических больницах Канады. В результате первоначальный аудит показал, что только 2 из 18 рекомендаций CPG соблюдались более чем на 75%. Основные темы, определенные заинтересованными сторонами, заключались в том, что CPG должна основываться на лучших доказательствах, должно быть усилено общение и сотрудничество между членами периоперационной бригады, а также необходимо просвещение пациентов. ERAS и инструкции по лечению боли были разработаны многопрофильной командой и внедрены во всех больницах. Предварительные данные, полученные от более чем 1000 пациентов, показывают, что количество рекомендованных вмешательств варьируется, но, несмотря на это, средняя продолжительность пребывания в больнице снизилась из-за низких показателей повторной госпитализации и нежелательных явлений.

На основе краткосрочных выводов их результаты показывают, что индивидуальная стратегия внедрения, основанная на цикле KTA, может быть использована для успешного внедрения программы ERAS на нескольких объектах [15][24].

Пути ускоренного восстановления после операции (ERAS) включают научно обоснованные средства, предназначенные для снижения периоперационного стресса, поддержания послеоперационной физической функции и ускорения восстановления после операции. С тех пор как первые руководства были опубликованы в 2005 году, большинство колоректальных операций проводятся с использованием малоинвазивных методов. Кроме того, доказательная база, лежащая в основе всех видов периоперационной помощи, находится в постоянном развитии, что требует частого обновления базы знаний.

Нынешние руководства общества ERAS по клинической периоперационной помощи пациентам, перенесшим плановую колоректальную хирургию, являются четвертыми по порядку, опубликованными с момента образования исследовательской группы ERAS в 2001 году. Постоянно растущая доказательная база в

периоперационной медицине требует частого обновления базы знаний для непрерывного обучения и развития на практике тех, кто занимается лечением хирургических пациентов. Однако в клинической практике следует помнить, что многие медицинские работники, участвующие в периоперационном уходе, могут иметь ограниченные знания о принципах программы ERAS, и поэтому нуждаются в более быстром обзоре этой темы.

Ключевые элементы программы.

Постоянные вопросы при обсуждении программ ERAS заключаются в том, какие элементы являются наиболее важными для исхода операции, поскольку некоторые могут утверждать, что необходимы лишь некоторые из них. Однако было показано, что при более лучшем соблюдении пунктов в рамках всего протокола ERAS улучшаются краткосрочные результаты, а также могут оказывать влияние на улучшение долгосрочной выживаемости. Поэтому все элементы, которые могут оказать влияние на результат, в большей или меньшей степени, были включены в руководящие принципы.

Анализируя базы данных, крупные реестры или когортные исследования, становится очевидным, что ключевые исходные данные, такие как длительность пребывания в стационаре и послеоперационные осложнения, существенно различаются между центрами в разных странах. Это различие также относится к центрам, практикующим протокол ERAS. Кроме того, традиции и рекомендации в одной стране могут отличаться от других [18].

Ключевые элементы протоколов ERAS включают предоперационное консультирование, оптимизацию питания, стандартизированные режимы обезболивания и анестезии и раннюю мобилизацию.

Несмотря на значительное количество доказательств указывающих на то, что протоколы ERAS приводят к улучшению результатов, они бросают вызов традиционной хирургической доктрине, и в результате их реализация идет медленно. Несмотря на то, что растущее количество данных из нескольких РКИ, систематических обзоров и метаанализов свидетельствует о значительных преимуществах путей ERAS, по-прежнему существуют серьезные трудности при внедрении этих основанных на доказательствах рекомендаций в повседневную практику. Тот факт, что менее половины пациентов вовлечены в послеоперационный уход, свидетельствует о том, что периоперационный уход по-прежнему напоминает традиционные и общепринятые взгляды. Многие хирурги заявляют, что они «никогда не слышали об ERAS», в то время как другие ссылаются на недостаточную междисциплинарную и общественную поддержку как препятствие для внедрения.

А. Кахохер и его коллеги обрисовали ключевые аспекты, необходимые для реализации протокола ERAS. Одним из наиболее важных аспектов является команда ERAS, в которую входят сотрудники до поступления, диетологи, медсестры, физиотерапевты, социальные работники, эрготерапевты и врачи. Все члены команды должны быть знакомы с принципами ERAS и иметь мотивацию для выполнения программы; они должны уметь преодолевать традиционные

концепции, обучение и отношение к периоперационному уходу [25].

Американское общество хирургов толстой и прямой кишки (ASCRS) занимается обеспечением высококачественного ухода за пациентами путем развития науки, профилактики и лечения расстройств и заболеваний толстой, прямой и анального отверстия. Общество разрабатывает руководства по клинической практике, основанных на наилучших доступных доказательствах.

При этом каждый специалист должен при назначениях своих методов должен основываться на фактах доказательной медицины. Некоторые результаты исследований не внедрены в руководства. Например, в данных исследованиях коллег мы видим методы купирования боли в послеоперационном периоде, с учетом осложнений. Риск может быть уменьшен за счет уменьшения объема внутривенных жидкостей и разумного использования местной анестезии.

Пациенты, перенесшие хирургическую геморроидэктомию, должны использовать комбинированный режим обезболивания, чтобы снизить употребление наркотиков и ускорить выздоровление.

В обзоре 115 775 пациентов, перенесших операцию, боль после геморроидэктомии заняла 23-е место из 529 четко определенных хирургических процедур. Ряд модификаций хирургического и послеоперационного лечения были направлены на уменьшение этой боли. Метаанализ 12 исследований с 1095 пациентами, перенесшими геморроидэктомию и получавшими местный нитроглицерин, также продемонстрировал значительное уменьшение боли. Также оказалось, что пациенты возобновили обычную деятельность раньше, чем в контрольной группе [8].

Более высокий уровень боли, связанный с геморроидэктомией, по сравнению с другими методами, привел к более длительному пребыванию в больнице и более позднему восстановлению. Для ускорения выздоровления, повышения удовлетворенности пациентов следует использовать комбинированный режим приема обезболивающих [14].

Периоперационная информация и рекомендации были важными факторами в улучшении восстановления после операции и были связаны со значительно более короткой продолжительностью пребывания в больнице. Результаты коллег показывают, что периоперационное консультирование позволяет пациентам соблюдать элементы послеоперационного ускоренного восстановления после операции и, таким образом, сокращает продолжительность пребывания в больнице [13].

Серьезные трудности возникают при внедрении научно обоснованных клинических рекомендаций в повседневную практику. Действительно, протокола недостаточно для реализации мультимодальных планов восстановления, так как периоперационная помощь «в наибольшей степени скована традиционными и общепринятыми взглядами». Недавние опросы и отчеты подтверждают это мнение и показали, что текущая колоректальная практика сильно отличается от имеющихся в настоящее время данных, и

существуют неправильные представления о методологии программ ERAS. Например, в одном обзоре британских хирургов общей практики многие считали, что «неадекватная многопрофильная и общественная поддержка», в то время как другие «никогда об этом не слышали». Другое исследование показало, что в европейских странах существуют большие различия в практике, в которых имеются внедрения ERAS, причем в некоторых странах используются периодически, в то время как в других от них практически отказались. Следовательно, внедрение программы ERAS вряд ли будет простым, поскольку периоперационная помощь часто нестандартизирована, и в ней задействованы разные группы профессионалов, каждая из которых имеет разные приоритеты и взгляды. Программы ERAS подвергались критике за то, что они могут привести к более высокому уровню повторной госпитализации, требуют большого количества персонала и могут возникнуть серьезные осложнения в амбулаторных условиях после ранней выписки. Однако в настоящее время имеются данные, свидетельствующие о том, что количество медицинских осложнений уменьшается на 4, и что частота повторных госпитализаций остается сопоставимой после 3-дневного пребывания по сравнению с традиционным периоперационным уходом.

По данным международных исследований, текущая периоперационная помощь разнообразна и отстает от последних данных. ERAS требует катализатора со стороны мотивированных специалистов здравоохранения, и это, естественно, должно развиваться в направлении философии команды, которая улучшит реализацию и результат по мере накопления опыта.

Опыт показывает, что протоколы ERAS не только останутся, но и будут расширяться. По мере появления новых данных структурированная периоперационная помощь будет развиваться. Хирурги должны уметь адаптировать свою практику, чтобы учесть эти изменения [19].

Каждый протокол ERAS содержит около 17-23 элементов. Некоторые из этих элементов являются общими и могут быть применены для различных типов операций, в то время как другие элементы являются специфическими и применяются только к определенным видам хирургических вмешательств. Включение менее значимых компонентов может сделать практику ERAS более сложной и негативно повлиять на комплаенс медицинской команды и клинический прогресс. Например, напитки с углеводной нагрузкой были введены для обеспечения предоперационной оптимизации питания, уменьшения жажды, голода и беспокойства при большем комфорте пациента. Однако никаких различий в послеоперационных исходах при углеводной нагрузке выявлено не было группы по сравнению с группами чистой воды или плацебо [10].

По оценкам, ежегодно во всем мире проводится 313 миллионов серьезных хирургических процедур. Страны с низким и высоким уровнем доходов показывают оценочную частоту серьезных хирургических вмешательств в размере 295 и 11 110 операций на 100 000 населения в год соответственно. При нынешних

темпах хирургического вмешательства и роста населения 6,2 миллиарда человек (73% населения мира) будут проживать в странах с уровнем хирургической помощи ниже минимально рекомендованного к 2035 году [40]. Однако общее количество пациентов, которым проводят операцию, увеличивается, равно как и их средний возраст и частота сопутствующих заболеваний [36]. Из-за неотъемлемого риска смерти и осложнений хирургическая безопасность представляет собой серьезную проблему для общественного здравоохранения. Например, 2,4% (95% ДИ 2,1–2,6%) пациентов, перенесших операцию, будут иметь серьезные сердечные осложнения [5], а 5% (95% ДИ 4,5–5,5%) будут иметь периоперационный инфаркт миокарда [9]. В этом контексте действительно необходимо обеспечить адекватный предоперационный уход [7].

В рамках традиционной клинической помощи послеоперационное восстановление после тазовой/ректальной хирургии было медленным, с высокой заболеваемостью и длительным пребыванием в больнице. Исходя из этого, требуется внедрение принципов ускоренного восстановления после операций. Результаты улучшаются за счет предоперационной идентификации факторов риска, а также оценки и оптимизации сопутствующих заболеваний, таких как анемия, сахарный диабет и гипертония. Большинство традиционных пунктов в периоперационном ведении пациентов при тазовой хирургии замедляют восстановление, некоторые влияют отрицательно. Имеются исследования, где в результате доказано, что механическая подготовка кишечника, такая как пероральный прием фосфата натрия, вызывает стресс у пациента и может привести к обезвоживанию и изменению электролитного баланса. В хирургии органов малого таза в целом МПК не следует использовать.

Нет рандомизированных испытаний, оценивающих концепцию ERAS только для ректальной хирургии, поскольку опубликованные исследования включают как ректальную, так и толстую хирургию. Таким образом, невозможно сказать однозначно о влиянии традиционного лечения по сравнению с лечением с помощью ERAS в ректальной хирургии. Не сообщалось об увеличении осложнений или смертности [33].

Преимущества и проблемы при внедрении программы ускоренного восстановления.

Имеются научные работы, где делается акцент на адекватное соответствие элементам протокола ERAS. Еще есть возможности улучшить соблюдение протокола путем активного вовлечения пациента. Использование электронного здравоохранения пациентами может быть образовательным, интересным и стимулирующим. Это также может расширить возможности и позволить пациентам больше контролировать свое здоровье. Cook et al. использовали беспроводной акселерометр для наблюдения за пациентами после операции и продемонстрировали значительную взаимосвязь между количеством шагов, сделанных в раннем периоде восстановления, и длительность пребывания в стационаре у пожилых кардиохирургических пациентов.

Небольшое исследование *Mundi et al.* показали, что использование приложения для смартфона для обучения и вовлечения пациентов перед бариатрической операцией может быть полезным. Мобильное приложение APPtimize может повысить вовлеченность пациентов в процесс лечения с помощью ERAS и, следовательно, побуждает пациентов лучше контролировать свое здоровье. Благодаря усилению активных элементов ERAS, послеоперационные результаты, такие как длительность пребывания в стационаре и частота осложнений, также могут улучшиться [31].

Преимущества внедрения ускоренной программы восстановления (ERP) включают вовлечение пациентов, улучшение результатов и удовлетворенность пациентов, улучшение взаимоотношений в команде, снижение затрат на лечение в расчете на один эпизод, меньшее общественное потребление лекарств, отпускаемых по рецепту, и обещание более широкого доступа к качественным хирургическим вмешательствам. Несмотря на эти положительные качества, огромное количество хирургических пациентов не получают лечения с помощью ERAS [4].

В последние десятилетия было введено множество инициатив по стандартизации и совершенствованию клинической периоперационной помощи и, таким образом, улучшения ухода за пациентами. В хирургии клинические методы представляют собой стандартизированные протоколы ведения пациентов с общими состояниями, которым выполняются стандартные хирургические процедуры [26].

Демонстрация снижения хирургического стресса с помощью инновационной хирургической техники в сочетании с давлением, направленным на снижение затрат на здравоохранение, объединилась в уникальную версию периоперационной медицины в США. При рассмотрении этого термина «улучшенное восстановление» в самом широком смысле представляет собой смесь индустрии, инноваций, ориентированного на пациента ухода, экономически эффективных стратегий и сотрудничества с целью достижения наилучших периоперационных результатов [39].

Многочисленные отчеты документально подтверждают эффективность путей улучшенного восстановления после операции (ERAS) в улучшении восстановления, снижении заболеваемости и продолжительности пребывания в стационаре. Тем не менее, появляется все больше свидетельств того, что руководящие принципы ERAS трудно принять и требуют приверженности всех членов периоперационной бригады. Были выявлены многочисленные препятствия, связанные с ограниченными ресурсами больницы (финансовые, кадровые, пространственные и образовательные), активным или пассивным сопротивлением со стороны членов периоперационной бригады, а также отсутствием данных и / или образования. Таким образом, ERAS принципы требуют с учетом стратегии реализации с целью повышения приверженности [28].

В исследовании обобщены общие принципы руководств по ERAS, а рабочая нагрузка распределяется между различными членами группы по уходу. Такой отдельный подход обеспечивает более простой способ вовлечения ключевого персонала в процесс ERAS и определяет роль каждого в достижении успеха ERAS [11].

Проблемы остаются при изучении и внедрении ERAS. Контроль за соблюдением компонентов ERAS и внедрение единых протоколов ERAS в исследованиях - обсуждаемые темы, которые имеют важное значение для дизайна исследования. Ожидается, что практика ERAS и ее преимущества для пациентов будут развиваться. Оценка улучшений качества жизни после выписки, сроков возвращения к работе и самостоятельной жизни, а также соблюдения запланированного курса адъювантной терапии укрепит будущие исследования ERAS [34].

Заключение. В заключении, хотим отметить, что проведенный оценочный обзор данных исследований показывает, что внедрение тактики ускоренного восстановления при хирургических операциях способствует уменьшению стрессовой реакции организма, сокращению времени восстановления. Некоторые пункты программы еще нуждаются в более весомых доказательствах, однако на сегодняшний день концепция ERAS в целом считается эффективной и внедрена в передовых хирургических центрах. Однако, нет расширенных данных применения программы для ускоренного восстановления после операций при хроническом геморрое. Приведенные данные свидетельствуют о необходимости проведения комплексного научного исследования.

Конфликт интересов. Не заявлен.

Вклад авторов:

Нуспекова Д.Т., Кемелханов Н.Т. подготовка и написание статьи.

Глушкова Н. концепция статьи.

Джумабеков А.Т., Доскалиев А.Ж. корректура и утверждение.

Финансирование: В рамках научной работы PhD «Совершенствование хирургического лечения геморроидальной болезни».

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. Геморрой. Клинические протоколы Министерства здравоохранения Республики Казахстан - 2018. MedElement. доступно по <https://diseases.medelement.com/disease/геморрой-2018/16135> (Accessed 23 February 2021).
2. Шельгин Ю.А., Фролов С.А., Тутов А.Ю., и др. Клинические рекомендации ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению геморроя. Колопроктология. 2019. 18(1(67)):7-38. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2019-18-1-7-38>
3. Aasa A., Hovbäck M., Berterö C.M. The importance of preoperative information for patient participation in

colorectal surgery care // *J. Clin. Nurs.*, vol. 22, no. 11–12, pp. 1604–1612, Jun. 2013, doi: 10.1111/jocn.12110.

4. *Aloia T.A. et al.* Enhanced recovery program implementation: an evidence-based review of the art and the science // *Surg. Endosc.*, vol. 33, no. 11, pp. 3833–3841, Nov. 2019, doi: 10.1007/s00464-019-07065-6.

5. *Botto F. et al.* Myocardial Injury after Noncardiac Surgery: A Large, International, Prospective Cohort Study Establishing Diagnostic Criteria, Characteristics, Predictors, and 30-day Outcomes // *Anesthesiology*, vol. 120, no. 3, pp. 564–578, Mar. 2014, doi: 10.1097/ALN.000000000000113.

6. *Brandal D. et al.* Impact of Enhanced Recovery after Surgery and Opioid-Free Anesthesia on Opioid Prescriptions at Discharge from the Hospital: A Historical-Pro prospective Study," *Anesthesia and Analgesia*, vol. 125, no. 5, Lippincott Williams and Wilkins, pp. 1784–1792, Nov. 01, 2017, doi: 10.1213/ANE.0000000000002510.

7. *Ciapponi A., Tapia-López E., Virgilio S., Bardach A.* The quality of clinical practice guidelines for preoperative care using the AGREE II instrument: A systematic review // *Systematic Reviews*, vol. 9, no. 1. BioMed Central, Jul. 13, 2020, doi: 10.1186/s13643-020-01404-8.

8. *Davis B.R., Lee-Kong S.A., Migaly J., Feingold D.L., Steele S.R.* The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Management of Hemorrhoids // *Dis. Colon Rectum*, vol. 61, no. 3, pp. 284–292, Mar. 2018, doi: 10.1097/DCR.0000000000001030.

9. *Devereaux P.J. et al.* Characteristics and short-term prognosis of perioperative myocardial infarction in patients undergoing noncardiac surgery: a cohort study // *Ann. Intern. Med.*, vol. 154, no. 8, pp. 523–528, 2011, doi: 10.7326/0003-4819-154-8-201104190-00003.

10. *Elhassan A. et al.* The Evolution of Surgical Enhanced Recovery Pathways: a Review // *Current Pain and Headache Reports*, vol. 22, no. 11. Current Medicine Group LLC 1, Nov. 01, 2018, doi: 10.1007/s11916-018-0727-z.

11. *Elias K.M.* Understanding Enhanced Recovery after Surgery Guidelines: An Introductory Approach // *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech.*, vol. 27, no. 9, pp. 871–875, Sep. 2017, doi: 10.1089/lap.2017.0342.

12. *Feroci F. et al.* Fast-track colorectal surgery: Protocol adherence influences postoperative outcomes // *Int. J. Colorectal Dis.*, vol. 28, no. 1, pp. 103–109, Jan. 2013, doi: 10.1007/s00384-012-1569-5.

13. *Forsmo H.M., Erichsen C., Rasdal A., Tvinnereim J.M., Körner H., Pfeffer F.* Randomized Controlled Trial of Extended Perioperative Counseling in Enhanced Recovery After Colorectal Surgery // *Dis. Colon Rectum*, vol. 61, no. 6, pp. 724–732, Jun. 2018, doi: 10.1097/DCR.0000000000001007.

14. *Gallo G. et al.* Consensus statement of the Italian society of colorectal surgery (SICCR): management and treatment of hemorrhoidal disease // *Techniques in Coloproctology*, vol. 24, no. 2. Springer, pp. 145–164, Feb. 01, 2020, doi: 10.1007/s10151-020-02149-1.

15. *Gramlich L.M. et al.* Implementation of Enhanced Recovery After Surgery: A strategy to transform surgical care across a health system // *Implement. Sci.*, vol. 12, no. 1, May 2017, doi: 10.1186/s13012-017-0597-5.

16. *Grass F. et al.* Feasibility of early postoperative mobilisation after colorectal surgery: A retrospective cohort study // *Int. J. Surg.*, vol. 56, pp. 161–166, Aug. 2018, doi: 10.1016/j.ijsu.2018.06.024.

17. *Grass F., Schäfer M., Demartines N., Hübnermartin M.* Normal diet within two postoperative days—realistic or too ambitious? // *Nutrients*, vol. 9, no. 12, Dec. 2017, doi: 10.3390/nu9121336.

18. *Gustafsson U.O. et al.* Guidelines for Perioperative Care in Elective Colorectal Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society Recommendations: 2018 // *World Journal of Surgery*, vol. 43, no. 3. Springer New York LLC, pp. 659–695, Mar. 15, 2019, doi: 10.1007/s00268-018-4844-y.

19. *Kahokehr A., Sammour T., Zargar-Shoshtari K., Thompson L., Hill A.G.* Implementation of ERAS and how to overcome the barriers // *International Journal of Surgery*, vol. 7, no. 1. Int J Surg, pp. 16–19, 2009, doi: 10.1016/j.ijsu.2008.11.004.

20. *Keane C., Savage S., Mcfarlane K., Seigne R., Robertson G., Eglinton T.* Enhanced recovery after surgery versus conventional care in colonic and rectal surgery // *ANZ J. Surg.*, vol. 82, no. 10, pp. 697–703, Oct. 2012, doi: 10.1111/j.1445-2197.2012.06139.x.

21. *Kehlet H., Wilmore D.W.* Evidence-based surgical care and the evolution of fast-track surgery // *Ann. Surg.*, vol. 248, No2, pp. 189–198, Aug. 2008, doi: 10.1097/SLA.0b013e31817f2c1a.

22. *Lassen K. et al.* Consensus review of optimal perioperative care in colorectal surgery: Enhanced Recovery after Surgery (ERAS) Group recommendations // *Archives of Surgery*, vol. 144, no. 10. Arch Surg, pp. 961–969, Oct. 2009, doi: 10.1001/archsurg.2009.170.

23. *Lohsiriwat V., Jitmongngan R.* Enhanced recovery after surgery in emergency colorectal surgery: Review of literature and current practices // *World J. Gastrointest. Surg.*, vol. 11, no. 2, pp. 41–52, Feb. 2019, doi: 10.4240/wjgs.v11.i2.41.

24. *McLeod R.S. et al.* Development of an enhanced recovery after surgery guideline and implementation strategy based on the knowledge-to-action cycle // *Ann. Surg.*, vol. 262, no. 6, pp. 1016–1025, 2015, doi: 10.1097/SLA.0000000000001067.

25. *Melnyk M., Casey R.G., Black P., Koupparis A.J.* Enhanced recovery after surgery (eras) protocols: Time to change practice? // *Journal of the Canadian Urological Association*, vol. 5, no. 5. Can Urol Assoc J, pp. 342–348, Oct. 2011, doi: 10.5489/cuaj.11002.

26. *Napolitano L.M.* Standardization of perioperative management: Clinical pathways // *Surgical Clinics of North America*, vol. 85, no. 6. Surg Clin North Am, pp. 1321–1327, Dec. 2005, doi: 10.1016/j.suc.2005.10.011.

27. *Pearsall E.A. et al.* Qualitative study to understand the barriers and enablers in implementing an enhanced recovery after surgery program // *Ann. Surg.*, vol. 261, no. 1, pp. 92–96, 2015, doi: 10.1097/SLA.0000000000000604.

28. *Pearsall E.A., McLeod R.S.* Enhanced Recovery After Surgery: Implementation Strategies, Barriers and Facilitators // *Surgical Clinics of North America*, vol. 98, no. 6. W.B. Saunders, pp. 1201–1210, Dec. 01, 2018, doi: 10.1016/j.suc.2018.07.007.

29. *Pedziwiatr M. et al.* Early implementation of Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) protocol - Compliance improves outcomes: A prospective cohort study // *Int. J. Surg.*, vol. 21, pp. 75–81, Sep. 2015, doi: 10.1016/j.ijsu.2015.06.087.
30. *Pedziwiatr M. et al.* Current status of enhanced recovery after surgery (ERAS) protocol in gastrointestinal surgery // *Medical Oncology*, vol. 35, no. 6. Humana Press Inc., Jun. 01, 2018, doi: 10.1007/s12032-018-1153-0.
31. *Rauwerdink A. et al.* Improving enhanced recovery after surgery (ERAS): ERAS APptimize study protocol, a randomized controlled trial investigating the effect of a patient-centred mobile application on patient participation in colorectal surgery // *BMC Surg.*, vol. 19, no. 1, Sep. 2019, doi: 10.1186/s12893-019-0588-3.
32. *Rawlinson A., Kang P., Evans J., Khanna A.* A systematic review of enhanced recovery protocols in colorectal surgery // *Annals of the Royal College of Surgeons of England*, vol. 93, no. 8. Ann R Coll Surg Engl, pp. 583–588, Nov. 2011, doi: 10.1308/147870811X605219.
33. *Segelman J., Nygren J.* Best practice in major elective rectal/pelvic surgery: enhanced recovery after surgery (ERAS) // *Updates in Surgery*, vol. 69, no. 4. Springer-Verlag Italia s.r.l., pp. 435–439, Dec. 01, 2017, doi: 10.1007/s13304-017-0492-2.
34. *Senturk J.C., Kristo G., Gold J., Bleday R., Whang E.* The Development of Enhanced Recovery after Surgery Across Surgical Specialties // *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech.*, vol. 27, no. 9, pp. 863–870, Sep. 2017, doi: 10.1089/lap.2017.0317.
35. *Shelygin Y.A., Achkasov S.I., Lukashevich I.V.* Optimization of postoperative period in patients after colon resection // *Hirurgia*. 2015, doi: 10.17116/hirurgia2015476-81.
36. *Siddiqui N.F. et al.* Secular trends in acute dialysis after elective major surgery - 1995 to 2009 // *CMAJ*, vol. 184, no. 11, pp. 1237–1245, Aug. 2012, doi: 10.1503/cmaj.110895.
37. *Sipos P., Ondrejka P.* Fast-Track' Colo-Rectal Surgery // *Hungarian Med. J.*, vol. 1, no. 2, pp. 165–174, Jun. 2007, doi: 10.1556/oh-hmj.2007.27996.
38. *Studley H.O.* Percentage of weight loss: Basic indicator of surgical risk in patients with chronic peptic ulcer // *J. Am. Med. Assoc.*, vol. 106, no. 6, pp. 458–460, Feb. 1936, doi: 10.1001/jama.1936.02770060032009.
39. *Thacker J.* Overview of Enhanced Recovery After Surgery: The Evolution and Adoption of Enhanced Recovery After Surgery in North America // *Surgical Clinics of North America*, vol. 98, no. 6. W.B. Saunders, pp. 1109–1117, Dec. 01, 2018, doi: 10.1016/j.suc.2018.07.016.
40. *Uribe-Leitz T. et al.* Projections for Achieving the Lancet Commission Recommended Surgical Rate of 5000 Operations per 100,000 Population by Region-Specific Surgical Rate Estimates // *World J. Surg.*, vol. 39, no. 9, pp. 2168–2172, Sep. 2015, doi: 10.1007/s00268-015-3113-6.

References: [1-2]

1. Gemorroi. Klinicheskie protokoly Ministerstva zdravookhraneniya Respubliki Kazakhstan – 2018 [Haemorrhoids. Clinical protocols of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan - 2018]. *MedElement*. <https://diseases.medelement.com/disease/gemorroi-2018/16135> (Accessed 23 February 2021) [in Russian]
2. Shelygin Yu.A., Frolov S.A., Titov A.Yu., i dr. Klinicheskie rekomendatsii assotsiatsii koloproktologov Rossii po diagnostike i lecheniyu gemorroya [The Russian association of coloproctology clinical guidelines for the diagnosis and treatment of hemorrhoids]. *Koloproktologiya* [Coloproctology]. 2019. 18(1(67)):7-38. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2019-18-1-7-38> [in Russian]

Контактная информация:

Нуспекова Динара Тулендиевна - магистр медицинских наук, докторант кафедры «Эпидемиологии, доказательной медицины и биostatистики», Казахстанский медицинский университет «Высшая школа общественного здравоохранения».

Почтовый адрес: 050060, Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Утепова 19А.

E-mail: dinara.nuspekova@gmail.com

Телефон: 87015056254

Получена: 04 августа 2021 / Принята: 29 июня 2022 / Опубликовано online: 31 августа 2022

DOI 10.34689/SH.2022.24.4.025

УДК 616.36-002.2 : 616.89-008

ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТАХ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Татьяна В. Полукчи¹⁻², <https://orcid.org/0000-0002-6134-884X>,

Елена А. Славко¹, <https://orcid.org/0000-0001-6335-6125>,

Гульжан Н. Абуова², <https://orcid.org/0000-0002-1210-2018>,

Татьяна В. Касымова³, <https://orcid.org/0000-0002-5695-5290>

¹ НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, Республика Казахстан;

² Южно-Казахстанская медицинская академия, г. Шымкент, Республика Казахстан;

³ Гепатологический центр Областной клинической больницы, г. Шымкент, Республика Казахстан.

Резюме

Введение: Хронические вирусные гепатиты имеют широкий диапазон проявлений, начиная от бессимптомного течения болезни с возможностью прогрессирования до развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. В настоящее время хронические вирусные гепатиты признаны системным заболеванием, характеризующимся разнообразными внепеченочными проявлениями, такими как, депрессия, тревога, патологическая усталость, раздражительность, беспокойство, бессонница, а также повышенная чувствительность к боли.

Цель: систематизировать и оценить развитие тревожно-депрессивных расстройств у пациентов с хроническими вирусными гепатитами по данным современной литературы.

Материал и методы. Проведен поиск источников в базах PubMed, The Cochrane Library, Scopus, elibrary. Глубина поиска составила 15 лет с 2006 по 2021 годы. Критерии включения: отчеты о рандомизированных и когортных исследованиях, мета-анализы и систематические обзоры; статьи на английском и русском языках. Критерии исключения: материалы, не имеющие доказательной базы, газетные статьи.

Результаты: В статье представлен аналитический обзор литературных данных по проблеме тревожно-депрессивных расстройств у больных с хроническими вирусными гепатитами. Согласно проведенному литературному обзору распространенность тревоги и депрессии у данной категории больных варьирует от 37 до 83%, при этом отмечается относительно высокая частота клинически значимой тревоги и депрессии, а при трансформации хронических вирусных гепатитов в цирроз печени увеличивается суицидальный риск.

Выводы: Установлено, что у пациентов с хроническими вирусными гепатитами выявляются изменения в психическом статусе, выраженность которых имеет зависимость от клинко-лабораторных и морфологических характеристик, длительности и активности процесса. Подтверждено, что своевременная коррекция тревожно-депрессивных расстройств и предупреждение прогрессирования заболевания на ранних стадиях могут оказаться потенциально полезными как для улучшения психологического благополучия больных с хроническими вирусными гепатитами, так и для повышения их приверженности лечению.

Ключевые слова: тревога, депрессия, хронический вирусный гепатит, цирроз печени, противовирусная терапия.

Abstract

ANXIETY-DEPRESSIVE DISORDERS IN CHRONIC VIRAL HEPATITIS. LITERATURE REVIEW

Tatyana V. Polukchi¹⁻², <https://orcid.org/0000-0002-6134-884X>

Yelena A. Slavko¹, <https://orcid.org/0000-0001-6335-6125>

Gulzhan N. Abuova², <https://orcid.org/0000-0002-1210-2018>

Tatyana V. Kasymova³, <https://orcid.org/0000-0002-5695-5290>

¹ NJSC «Asfendiyarov Kazakh National Medical University», Almaty c., Republic of Kazakhstan;

² South Kazakhstan Medical Academy, Shymkent c., Republic of Kazakhstan;

³ Hepatological Center of the Regional Clinical Hospital, Shymkentc., Republic of Kazakhstan.

Introduction. Chronic viral hepatitis has a wide range of manifestations, ranging from an asymptomatic course of the disease with the possibility of progression to the development of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Currently, chronic viral hepatitis is recognized as a systemic disease characterized by a variety of extrahepatic manifestations, such as depression, anxiety, pathological fatigue, irritability, anxiety, insomnia, as well as increased sensitivity to pain.

Purpose: to systematize and evaluate the development of anxiety-depressive disorders in patients with chronic viral hepatitis according to modern literature.

Material and methods. The search for sources in the databases PubMed, The Russian Library, Scopus, elibrary was carried out. The search depth was 15 years from 2006 to 2021. Inclusion criteria: reports on randomized and cohort studies, meta-analyses and systematic reviews; articles in English and Russian. Exclusion criteria: materials that do not have an evidence base, newspaper articles.

Results and discussions. The article presents an analytical review of the literature data on the problem of anxiety and depressive disorders in patients with chronic viral hepatitis. According to the literature review, the prevalence of anxiety and depression in this category of patients varies from 37 to 83%, while there is a relatively high frequency of clinically significant anxiety and depression, and the suicidal risk increases with the transformation of chronic viral hepatitis into cirrhosis of the liver.

Conclusions. It was found that in patients with chronic viral hepatitis, changes in the mental status are detected, the severity of which depends on the clinical, laboratory and morphological characteristics, the duration and activity of the process. It is confirmed that timely correction of anxiety-depressive disorders and prevention of disease progression in the early stages can be potentially useful both for improving the psychological well-being of patients with chronic viral hepatitis, and for increasing their adherence to treatment.

Keywords: anxiety, depression, chronic viral hepatitis, cirrhosis of the liver, antiviral therapy.

Түйіндеме

СОЗЫЛМАЛЫ ВИРУСТЫҚ ГЕПАТИТТЕРДЕГІ ҮРЕЙ-ДЕПРЕССИЯЛЫҚ БҰЗЫЛУЛАР. ӘДЕБИ ШОЛУ.

Татьяна В. Полукчи ¹⁻², <https://orcid.org/0000-0002-6134-884X>,

Елена А. Славко ¹, <https://orcid.org/0000-0001-6335-6125>,

Гульжан Н. Абуова ², <https://orcid.org/0000-0002-1210-2018>,

Татьяна В. Касимова ³, <https://orcid.org/0000-0002-5695-5290>

¹ «Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті» КЕАҚ, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

² Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы, Шымкент қ., Қазақстан Республикасы;

³ Облыстық клиникалық аурухананың гепатологиялық орталығы, Шымкент қ., Қазақстан Республикасы.

Кіріспе: Созылмалы вирустық гепатиттер аурудың асимптоматикалық ағымынан бастап, бауыр циррозы мен гепатоцеллюлярлық карциноманың дамуына дейінгі көріністердің кең спектріне ие. Қазіргі уақытта созылмалы вирустық гепатиттер депрессия, мазасыздық, патологиялық шаршау, тітіркену, үрей, ұйқысыздық, сондай-ақ ауырсынуға сезімталдықтың жоғарылауы сияқты әртүрлі экстрапатикалық көріністермен сипатталатын жүйелі ауру ретінде танылады.

Мақсаты: Қазіргі әдебиеттерге сәйкес созылмалы вирустық гепатитпен ауыратын науқастарда үрей-депрессиялық бұзылулардың дамуын жүйелеу және бағалау.

Материал және әдістері. Дереккөздерді іздеу PubMed, the Cochrane Library, Scopus, elibrary базаларында жүргізілді. Іздеу тереңдігі 2006 жылдан 2021 жылға дейін 15 жылды құрады. Қосу критерийлері: рандомизацияланған және когорттық зерттеулер туралы есептер, мета-талдаулар және жүйелі шолулар; ағылшын және орыс тілдеріндегі мақалалар. Ерекшелік критерийлері: дәлелдер базасы жоқ материалдар, газет мақалалары.

Нәтижелері: Мақалада созылмалы вирустық гепатиті бар науқастардағы үрей-депрессиялық бұзылулар туралы әдеби мәліметтерге аналитикалық шолу берілген. Жүргізілген литертуралық шолуға сәйкес науқастардың осы санатында мазасыздық пен депрессияның таралуы 37-ден 83% -ға дейін ауытқиды, бұл ретте клиникалық маңызды үреймен депрессияның салыстырмалы түрде жоғары жиілігі байқалады, ал созылмалы вирустық гепатиттердің бауыр циррозына трансформациясы кезінде суицидтік тәуекел артады.

Қорытынды. Созылмалы вирустық гепатиттері бар науқастарда психикалық күйдегі өзгерістер анықталды, олардың ауырлығы Клиникалық, зертханалық және морфологиялық сипаттамаларға, процестің ұзақтығы мен белсенділігіне байланысты. Мазасыздық-депрессиялық бұзылуларды уақтылы түзету және аурудың ерте сатыларында өршуінің алдын алу созылмалы вирустық гепатиттері бар науқастардың психологиялық әл-ауқатын жақсарту үшін де, оларды емдеуге деген адалдығын арттыру үшін де пайдалы болуы мүмкін екендігі расталды.

Тірек сөздер: үрей, депрессия, созылмалы вирустық гепатит, бауыр циррозы, вирусқа қарсы терапия.

Библиографическая ссылка:

Полукчи Т.В., Славко Е.А., Абуова Г.Н., Касымова Т.В. Тревожно-депрессивные расстройства при хронических вирусных гепатитах. Обзор литературы // Наука и Здравоохранение. 2022. 4(Т.24). С. 206-215. doi 10.34689/SH.2022.24.4.025

Polukchi T.V., Slavko Ye.A., Abuova G.N., Kasymova T.V. Anxiety-depressive disorders in chronic viral hepatitis. Literature review // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2022, (Vol.24) 4, pp. 206-215. doi 10.34689/SH.2022.24.4.025

Полукчи Т.В., Славко Е.А., Абуова Г.Н., Касымова Т.В. Созылмалы вирустық гепатиттердегі урей-депрессиялық бұзылулар. Әдеби шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2022. 4 (Т.24). Б. 206-215. doi 10.34689/SH.2022.24.4.025

Введение:

Различные изменения психоэмоционального статуса являются частыми спутниками хронических соматических заболеваний, которые могут чаще всего проявляться у больных в виде тревоги, депрессии. Нередко тревожно-депрессивные расстройства выявляются у пациентов с длительным течением инфекционных заболеваний в анамнезе, например, таких как хронические вирусные гепатиты (ХВГ) [8]. Зачастую у этой категории больных, нарушения психической сферы являются одними из первых признаков манифестации хронического вирусного гепатита, которые в последующем могут сохраняться на всем протяжении болезни, обуславливая некоторые сложности в терапии данных пациентов [8]. Тревожно-депрессивные расстройства могут оказывать дезадаптирующее влияние на качество жизни пациентов с хроническими вирусными гепатитами, определяя во многом клиническую картину и степень тяжести болезни [8]. Наличие депрессии и тревоги влияет на клиническое течение ХВГ, характеризуется более неблагоприятным исходом лечения и снижением функциональной способности. Своевременная диагностика этих нарушений у пациентов с ХВГ может способствовать улучшению субъективного самочувствия и качества жизни у больных с ХВГ [15,36,58]. Взаимосвязь между качеством жизни, депрессией и тревогой не ясна. До сих пор остаются открытым вопрос, являются ли депрессия и тревога лишь некоторыми из внепеченочных проявлений инфекции ХВГ или же они являются психологической реакцией на снижение качества жизни, вызванной хроническим снижением функции печени [15,36,58]. К сожалению, стандартизированные диагностические протоколы для ХВГ не включают психологическую оценку, поэтому депрессия и тревога в основном остаются нераспознанными при обычном клиническом обследовании [15,36,58].

Цель: систематизировать и оценить развитие тревожно-депрессивных расстройств у пациентов с хроническими вирусными гепатитами по данным современной литературы.

Стратегия поиска

Был проведен анализ литературных данных в электронных базах PubMed, The Cochrane Library, Scopus. Глубина поиска составила 15 лет с 2006 по 2021 годы. *Критерии включения:* отчеты о рандомизированных и когортных исследованиях, мета-анализы и систематические обзоры; статьи на английском и русском языках. *Критерии исключения:*

материалы, не имеющие доказательной базы, газетные статьи. В результате поиска нами было идентифицировано всего 115 зарубежных и отечественных публикаций, из них в данный обзор вошли 59 публикаций, которые были доступны в виде полного текста и прошли критический процесс оценки.

Результаты

За минувшие 10 лет значительно увеличилось количество исследований в отношении диагностики и терапии психических расстройств у пациентов с ХВГ. Наиболее частыми сопутствующими симптомами у пациентов с ХВГ являются тревога, депрессия, хроническая усталость, изменения настроения и когнитивные нарушения. Однако, особый интерес уделяется, главным образом, тревоге и депрессии, поскольку их распространенность у этой категории больных, по данным различных авторов, варьирует от 37 до 83% [1]. Больным с ХВГ характерны доминирование негативных эмоций, коммуникационные трудности, высокая степень астенизации, сложности в получении психологической помощи и социальной поддержки [5, 10]. У пациентов с ХВГ депрессия является возможной реакцией на повышенный психосоциальный стресс, на наличие физических симптомов прогрессирования ХВГ или же на имеющиеся сопутствующие заболевания [56]. Однако, исследователями установлено, что больные даже на ранних стадиях заболевания ХВГ, с минимальным воспалением печени или сопутствующими заболеваниями сообщают о более выраженных симптомах депрессии и утомляемости, чем в общей популяции [12,49,56]. Наличие сопутствующей патологии у больных хроническим гепатитом повышает риск развития психических осложнений [12,49,56]. Однако, по данным других авторов, не было обнаружено депрессии на ранних стадиях заболевания, хотя и отмечался факт, что у больных с ХВГ, депрессивное настроение и когнитивная усталость являлись критическими психосоциальными медиаторами снижения качества жизни [40].

Депрессия является частым расстройством, выявляемым у одной трети пациентов с хроническим вирусным гепатитом С и его распространенность по оценкам в 1,5–4,0 раза выше, чем у пациентов с хронической инфекцией, вызванной вирусом гепатита В [10]. В настоящее время все большее количество исследований сосредоточены только на изучении депрессии, но не на тревоге, хотя, ее наличие также может значительно коррелировать с качеством жизни, связанным со здоровьем у больных с ХВГ [58].

Особенности патогенеза развития тревожно-депрессивных расстройств у больных с ХВГ

Патогенез развития депрессии сложен и недостаточно хорошо изучен, но обусловлен как прямым нейротоксическим действием самого вируса, так побочных эффектов от применяемого противовирусного лечения в развитии депрессии. У пациентов с ХВГ независимо от стадии заболевания отмечаются микроструктурные изменения и нарушения церебрального метаболизма, которые приводят к развитию депрессии [23]. Наличие хронической HCV-инфекции проявляется как печеночным, так и системным воспалением из-за активации нескольких путей, что приводит к высвобождению цитокинов и усилению окислительного стресса [9]. Вирус гепатита С может вызывать системные проявления через множество механизмов: прямым и /или косвенным путем воздействуя на головной мозг, через местное и /или системное воспаление, вызывая иммуноопосредованный процесс, приводящим к нарушению обмена веществ [9]. При ХВГ вирус может преодолевать гематоэнцефалический барьер, имеются доказательства об обнаружении последовательности РНК вируса в головном мозге и спинномозговой жидкости [27]. Кроме того, важную роль в возникновении этих процессов играет иммунный ответ хозяина, связанный с активацией цитокинов [27].

В недавно проведенном исследовании, при котором была применена протонная магнитно-резонансная спектроскопия головного мозга (метод, который дает информацию о метаболизме головного мозга) больным с ХВГ, были обнаружены аномальные метаболиты, повышенное церебральное соотношение холина и креатина в базальных ганглиях и белой массе головного мозга [28]. По данным некоторых авторов, снижение уровня гормонов щитовидной железы, также может быть одним из немаловажных факторов риска развития депрессии и бессонницы у больных с ХВГ [32]. У пациентов с ХВГ наблюдаются психические и физические нарушения, особенно у больных с прогрессирующим заболеванием печени и/или активной вирусной активностью. Определенные клинико-серологические факторы, как наличие цирроза печени и уровнем аланинаминотрансферазы 40 МЕ/л и более могут быть связаны с более высоким уровнем депрессии [29]. Имеются данные, что васкулит является одним из главных сопутствующих факторов, способствующим развитию нервно-психических расстройств и функциональным нарушениям нейровизуализации у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С [59].

Нейропсихологическая дисфункция у больных с ХВГ

Осведомленность о серологическом статусе ВГС пациента сама по себе является важной причиной низкого качества жизни, связанного со здоровьем, ухудшением интимных и семейных отношений, изменением в диетических привычках, снижении чувства благополучия из-за страха заражения, появления чувства безнадежности могут приводить к развитию тревожно-депрессивных расстройств и

стигматизации у больных с хроническими вирусными гепатитами [9]. Специфичность личностных особенностей у пациентов с ХВГ проявляется стойкостью психических расстройств, имеет связь с длительностью заболевания и активностью процесса, что в свою очередь приводит к формированию хронического стресса и развитию тревожно-депрессивных расстройств, выраженность которых подтверждается результатами применения нейропсихологических шкал [6]. Обнаружена также корреляционная зависимость степени расстройств от клинико-лабораторных и морфологических характеристик заболевания у больных с ХВГ. Немалую роль играют и гендерные признаки в формировании психических нарушений, так было выявлено, что у мужского пола с различными формами ХВГ присутствуют явления аутизации, характеризующиеся повышенной вовлеченностью в болезненные переживания, неудовлетворенностью ситуацией, ранимостью, ригидностью психопатологических реакций, обусловленные преморбидными аспектами личности [6,37]. В других проведенных исследованиях сообщалось о высокой частоте депрессии у женщин в сравнении с мужчинами, что вероятно было связано с небольшим размером выборки [45,48]. По данным некоторых авторов обнаружено, что у лиц с ХВГС распространенность депрессии выше, чем у пациентов с ВГС, при этом наиболее устойчивыми коррелятами депрессии у пациентов с ХВГ являются принадлежность к женскому полу и чрезмерное употребление алкоголя [54].

У пациентов с ХВГ резко уменьшаются физическая и социальная активность, имеется эмоциональный дефицит, значительно снижены субъективная оценка эмоционального состояния, настроения и в целом общего состояния здоровья, причем у женщин наиболее снижены показатели ролевого и эмоционального функционирования, между тем, как показатель физической активности у женщин выше, что, вероятно, обусловлено малой распространенностью у них вредных привычек.

У больных с ХВГС может отмечаться относительно высокая частота клинически значимой тревоги, а при трансформации ХВГ в цирроз печени увеличивается суицидальный риск [4]. После постановки диагноза у пациентов, инфицированных хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС) возможно усугубление психологического состояния в связи с восприятием тяжести болезни, невысокой вероятностью полного излечения и трудностью терапии. Также возможны проявления стигматизации пациентов с ХВГС, обусловленные недостаточно адекватным отношением со стороны социума [8]. Так, пациенты, живущие с хроническим вирусным гепатитом В (ХВГВ), обычно подвергаются дискриминации в различных сферах, включая рабочее место, образовательные учреждения, медицинские учреждения и общество [35]. Стигма может быть связана с чувством стыда, вины, страха, беспокойства, депрессии и более низким качеством жизни [35]. Пациенты с ХВГВ, подвергаясь стигматизации, могут сталкиваться с дилеммой: раскрывать или нет свой статус, что в свою очередь

приводит к психологическим нарушениям [11]. Пациенты с хроническим гепатитом В могут также страдать и от сексуальной стигматизации и страха деторождения, причем большее количество из больных приходится чаще всего на женщин в возрасте 31-40 лет [30].

У 56% больных ХВГ выявляются депрессивные расстройства, преимущественно в виде субдепрессий, которые имеют связь с социальным статусом больного, длительностью заболевания, наличием внепеченочных поражений и не зависят от тяжести цитолиза. Установлено увеличение степени как ситуативной, так и личностной тревоги, снижение качества жизни, в частности у пациентов ХВГ женского пола [25]. Другой частой характерной чертой у пациентов с ХВГС может служить импульсивность, значение которой так же следует учитывать при лечении пациентов с ХГС [25]. По мнению различных исследователей, психические расстройства, и прежде всего депрессия, увеличивают как риск инфицирования и реинфицирования вирусом гепатита С [14].

Социальное здоровье пациентов с ХВГ может существенно ухудшаться из-за стигматизации, плохой социальной поддержки, сопутствующих психических заболеваний и проблем с преодолением трудностей. Психосоциальные нарушения у больных ХВГ существенно снижают приверженность к лечению [43]. Несколько исследований сообщали на значительное присутствие симптомов тревоги, распространенность которой варьировала от 15,6% до 41%, при этом было указано, что необходимость ее выявления и мониторинга у пациентов с хронической инфекцией ВГС может улучшить качество их жизни и обеспечить адекватный ответ на терапию [21,36]. В другом аналогичном исследовании Jiang et al., включивших себя 517 пациентов с ХВГ, показатели тревоги и депрессии у больных с ХВГ составили 58,3%, что также было связано с большим числом пациентов, включенных в исследование [35]. Возможно, различия в конечных результатах исследования были связаны с использованием различных инструментов для оценки тревожно-депрессивных расстройств.

У больных хроническим гепатитом В отмечается более высокая интенсивность депрессии по сравнению со здоровыми людьми, которая усиливается по мере прогрессирования заболевания. Наиболее высокая выраженность депрессии ожидается у лиц пожилого возраста. Больные хроническим гепатитом В имеют меньшую выраженность депрессии и меньшее количество нарушений когнитивных функций, чем больные другими хроническими заболеваниями печени [22]. По данным различных исследователей, у работающих пациентов с хроническим гепатитом С уровень депрессии и тревоги был ниже, чем у безработных [36]. Была также изучена взаимосвязь тревожно-депрессивных расстройств от возраста, так по данным исследований у пожилых пациентов с хроническим гепатитом С был значительно более низкий уровень тревоги, но не депрессии, по сравнению с более молодыми пациентами [24]. Однако, по результатам других авторов не было выявлено какой-либо связи между возрастом, тревогой и депрессией

[24]. Также имеются данные, что разведенные пациенты имеют значительно более высокие показатели депрессии по сравнению с теми, кто был женат или не женат. В нескольких исследованиях было установлено, что брак является защитным фактором [24]. Хотя, по результатам недавно проведенного исследования обнаружено, что у пациентов женского пола, находящихся в браке и имеющих высшее образование были зарегистрированы более высокие показатели депрессии, несмотря на то, что участники исследования знали о риске инфицирования и передачи ХВГ, они столкнулись с трудностями при преодолении диагноза. [38]. Результаты других исследований демонстрируют обратное, так известно, что пациенты с ВГВ, как правило, лучше осведомлены о своем заболевании и, в частности, лучше осведомлены о путях передачи и доступности вакцины по сравнению с пациентами с ВГС [50]. Факторы, связанные с повышением осведомленности о заболевании, включали более длительную продолжительность инфекции и личный опыт с гепатитом, такой как семейный анамнез или смерть семьи от гепатита. Было отмечено, что существует тенденция к ассоциации более молодого возраста и улучшения знаний для населения в целом, что приводит к снижению тревожно-депрессивных расстройств [50].

Другими немаловажным факторами в развитии тревожно-депрессивных расстройств являются безработица, принадлежность к европеоидной расе, низкая социальная поддержка [20]. Более низкий социально-экономический статус может быть причиной более высоких показателей депрессии [20,39]. По данным некоторых авторов психологические изменения у пациентов с ХВГ, могут иметь связь с предшествующим употреблением наркотиков [21].

Влияние противовирусной терапии на психическое здоровье больных с ХВГ

Тревожно-депрессивные расстройства различной степени тяжести, психико-эмоциональное напряжение могут негативно сказываться на процессе лечения у данной категории больных [5]. Так при проведении успешной 12-месячной противовирусной терапии (ПВТ) у больных сохранялись значительные тревожно-депрессивные расстройства [7]. Симптомы депрессии часто наблюдаются у больных с ХВГС, получающие противовирусную терапию, что было связано с иммунной активацией [19]. Имеются доказательства о связи между генотипом гепатита С и депрессией, показывая, что помимо иммунной активации, генотип 1 связан с повышенным риском психиатрических симптомов во время наблюдения [19]. Также имеются данные о связи у пролеченных пациентов с ВГС интерферон-индуцированной депрессии с полиморфизмов генов, так установлено, что расстройства настроения в анамнезе у больных, варибельность аллеля HTR1A G, полиморфизм C-1019G области контроля транскрипции рецептора 5-HT_{1A}, может предсказывает частоту депрессии у пациентов с HCV-инфекцией, независимо от того, рассматриваются ли они отдельно или совместно, хотя и не связаны взаимно [18]. Известно, что психоэмоциональные расстройства, возникают в ранних

сроках после начала лечения у больных с ХГС и вполне обратимы. Сообщаемая частота депрессии во время лечения интерфероном колеблется от 0 до 37%. Это изменение отражает либо методологические отклонения (например, различия в психиатрической оценке), либо неоднородность популяции пациентов, принятых в терапевтических протоколах. Отмечается, что присоединение рибавирина к IFN-альфа в терапевтических протоколах не привело к каким-либо изменениям частоты депрессии [14]. Следовательно, имеется причинно-следственная связь между введением интерферона и возникновением психо-эмоциональных расстройств [14]. Независимо от достижения устойчивого вирусного ответа, транзиторная депрессия, вызванная лечением, может наблюдаться почти у половины пациентов, принимающих противовирусную терапию. Расстройство исчезает при прекращении лечения, но может сохраняться более 6 месяцев после окончания лечения у одного пациента из десяти [17,33,49].

Риск повторения депрессивных эпизодов в дальнейшем после курса лечения выше у пациентов мужского пола и лиц старше 60 лет, в большей степени при наличии преморбидной тревоги или депрессивного расстройства [17,49].

В последнее время проводились различные исследования, посвященные важности иммунной системы в патофизиологии депрессии [14]. Различные патофизиологические гипотезы - характер поведенческой симптоматики в сочетании к депрессивным симптомам, а лечение интерфероном также вызывает различные когнитивные нарушения и нарушения в схемах ЭЭГ. Эти симптомы согласуются с легкой подкорковой деменцией. Данные, полученные в результате фармакологических исследований на людях и на животных, противоречивы, так, например, симптомы, вызванные интерфероном, устраняются как иммунной, так и антидепрессантной терапией [14]. Тем не менее, дискуссия о природе психо-поведенческих расстройств наблюдаемая при лечении интерфероном, возможно, уже не имеет актуальности, в свете недавних теорий, которые рассматривают депрессию как дезадаптивную реакцию на определенную форму стресса, а именно глубокое и диффузное чувство болезни [14]. Клинически значимые коморбидные депрессивные симптомы и хроническая боль встречаются у 26% пациентов с инфекцией ВГС, а тревога, связанная с болью, может иметь взаимосвязь с депрессией [33]. Хотя депрессивные симптомы и хроническая боль распространены среди пациентов с ВГС, механизмы, с помощью которых депрессия связана с болью и функциональными исходами, остаются неясными и не изучались в этой популяции. Тревога, связанная с болью, в значительной степени способствует увеличению инвалидности [33].

Во время терапии интерфероном при ХВГ возможны многочисленные нейропсихиатрические нарушения от депрессии до психоза, а также попытки или успешные факты самоубийства [1,3,33,34,41,44,47,57]. Психические побочные эффекты, связанные с интерфероновой терапией у больных ХВГС, являются основной причиной прекращения противовирусного

лечения, что приводит к снижению частоты устойчивого вирусного ответа, при этом на сегодняшний день наиболее распространенным побочным эффектом интерфероновой терапии является депрессия, частота развития которой может достигать до 70% [41,46].

Серьезной проблемой при оценке лечения пациента при ХВГС с известным психическим расстройством в анамнезе является риск того, что психическое расстройство пациента обострится или станет неуправляемым. Возможность спровоцировать депрессию, спутанность сознания, манию, психоз, галлюцинации или суицидальные мысли или попытки часто является препятствием для лечения [31]. Учитывая тот факт, что перед началом терапии интерфероном требуется тщательное психиатрическое обследование для выявления пациентов с высоким риском, следует рассматривать антидепрессивную терапию в качестве профилактической меры [36]. При этом исследователями рекомендовано непосредственное участие психиатров в совместном уходе за психически больными, инфицированными ХВГС [16,43]. Некоторыми авторами сообщается, что потребители инъекционных наркотиков с имеющимся ХВГС в анамнезе, имеют наибольший риск развития депрессии во время применения противовирусной терапии [13,43].

В настоящее время применение интерферона при HCV-инфекции ограничено, в связи с появлением новых схем безинтерфероновой терапии, с применением противовирусных препаратов прямого действия, таких как софосбувир, даклатасвир и симепревидин, что значительно снизило риск возникновения тревожно-депрессивных расстройств. Однако в настоящее время у больных с хроническими HBV/HBV+D инфекциями сохраняется терапия пегилированными интерферонами, длительность которой может составлять 48 недель [3,44]. Особое отличие депрессии при применении интерферона это быстрота их развития и тяжесть течения, ухудшающие качество жизни больных и снижающие приверженность лечению. Для таких депрессии характерно снижение побуждений, чувство безнадежности, снижение концентрации внимания, приводящих к нарушению режима противовирусной терапии и выходу из программы лечения [1]. По данным некоторых исследователей, формирование депрессии при назначении интерферона является показанием к немедленности прекращению лечения или снижению дозировок препарата, что безусловно, ограничивает проведения адекватной противовирусной терапии больных ХГС. [1]. Однако, недавние исследования показывают, что при своевременной диагностики и адекватности терапии депрессии в большинстве случаев имеется возможность продолжить проведение лечения интерфероном в полном объеме [1]. По данным исследователей, также установлено, что противовирусная терапия способствует возникновению или увеличению частоты не только депрессивных расстройств, но и тревоги, при этом максимальное развитие побочных эффектов у пациентов с высокой приверженностью к лечению происходит к 12 неделе и остается до окончания противовирусной терапии

[26,34]. Сообщается, что при лечении интерфероном у больных с моно-инфекцией ХВГС более уязвимы к развитию депрессивных симптомов, чем имеющие ко-инфекцию с ВИЧ [26]. Исследования других авторов, так же подтверждает высокую распространенность усталости и депрессии при моноинфекции ХВГС, что, вероятно, может быть связана из-за систем поддержки людей, живущих с ВИЧ [51]. По результатам другого исследования не было выявлено существенных различий в депрессии или тревоге между пациентами с хроническим гепатитом С, прошедшими 24-недельную противовирусную терапию PegIFN- α -2a плюс рибавирин, и пациентами, прошедшими курс лечения PegIFN- α -2b плюс рибавирин [53]. Добавка комплекса силибин-витамины Е-фосфолипиды может способствовать повышению работоспособности и уменьшению депрессию и тревогу у пациентов, получавших пег-ИФН и рибавирин. Данный эффект силибина вероятно связан с увеличением антиоксидантной способности нейронов, повышению концентрации некоторых нейротрансмиттеров в головном мозге [42].

Применение безинтерфероновой терапии с применением пероральных препаратов, таких как софосбувир и симепрепвир, благоприятно сказывается на здоровье пациентов, однако, все еще отсутствуют достоверные сведения о влиянии этих препаратов на развитие тревожно-депрессивных расстройств у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С, тогда как имеется множество данных о негативных последствиях лечения на основе интерферона [44]. Однако, исследователями отмечается, что имеется необходимость применения крупных проспективных исследований, чтобы определить, устраняют ли данные новые схемы лечения нейрокогнитивные симптомы и тревожно-депрессивные расстройства у больных с ХВГС [55].

Особенности психологического статуса пациентов ХВГ, обусловлены высокой частотой развития тревоги и депрессии, что приводит к необходимости внедрения в алгоритм обследования пациентов с ХВГ скрининговых психодиагностических тестов, мониторингу проводимой терапии и своевременной коррекции тревожно-депрессивных расстройств [6,8].

Выводы: Таким образом, хронические вирусные гепатиты оказывают значительное влияние на психическую сферу больных, в частности в поздних стадиях заболевания. Проведенный анализ литературных данных свидетельствует, что тревожно-депрессивные расстройства имеют зависимость от клинико-лабораторных и морфологических характеристик, длительности и активности процесса. Своевременная коррекция тревожно-депрессивных расстройств и предупреждение прогрессирования заболевания на ранних стадиях могут оказаться потенциально полезными как для улучшения психологического благополучия больных с хроническими вирусными гепатитами, так и для повышения их приверженности лечению.

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. Волков А.В., Тихонова Ю.Г., Кинкулькина М.А., Иванец Н.Н. Лечение депрессий у больных хроническим гепатитом С. (сообщение 2) // Российский психиатрический журнал. 2011. №2. С.41-47.
2. Жданович Л.Г., Мартынов В.А., Агеева К.А., Карасева Е.А. Психологические аспекты больных хроническим вирусным гепатитом с, находящихся на комбинированной противовирусной терапии // Личность в меняющемся мире: здоровье, адаптация, развитие. 2015. №2 (9). С.76-85.
3. Жук Е.А., Грищенко Е.Г., Николаева Н.Н., Петрова М.М. Соматопсихический статус у мужчин с хроническим гепатитом с на фоне проведения комбинированной противовирусной терапии // Сиб. мед. журн. (Иркутск). 2009. №3. С.28-32.
4. Красавцев Е.Л., Свентицкая А.Л. Качество жизни, уровень тревоги и суицидальный риск пациентов с хроническим гепатитом с и циррозом печени // Проблемы здоровья и экологии. 2017. №3 (53). С.68-73.
5. Мостовая Л.И., Попова Л.Л., Константинов Д.Ю., Стальнова Л.Н., Константинова Е.А., Попов Ю.Д. Особенности психических характеристик больных хроническим гепатитом с // Астраханский медицинский журнал. 2013. №2. С.64-68.
6. Никулина М.А., Никоноров А.А., Лычев В.Г., Гранитов В.М., Бабушкин И.Е., Шевченко В.В. Влияние психологических особенностей личности на формирование депрессии у больных острыми и хроническими вирусными гепатитами в и с // Медицинский вестник Башкортостана. 2010. №3. С.79-85.
7. Радаева Е.В., Говорин А.В., Чистякова М.В. Тревожно-депрессивные расстройства и качество жизни больных хроническими вирусными гепатитами // Сиб. мед. журн. (Иркутск). 2012. №2. С.63-65.
8. Радута О.И. Психологические нарушения у больных вирусными гепатитами // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2014. №3, С. 61-67.
9. Adinolfi L.E., Nevola R., Lus G., Restivo L., Guerrera B., Romano C., Zampino R., Rinaldi L., Sellitto A., Giordano M., Marrone A. Chronic hepatitis C virus infection and neurological and psychiatric disorders: an overview // World J Gastroenterol. 2015 Feb 28;21(8):2269-80.
10. Adinolfi LE, Nevola R, Rinaldi L, Romano C, Giordano M. Chronic Hepatitis C Virus Infection and Depression // Clin Liver Dis. 2017 Aug;21(3):517-534. doi: 10.1016/j.cld.2017.03.007. Epub 2017 Apr 25. PMID: 28689590.
11. Adjei C.A., Stutterheim S.E., Naab F., Ruiters R.A.C. "To die is better than to tell": reasons for and against disclosure of chronic hepatitis B status in Ghana // BMC Public Health. 2020 May 12;20(1):663. doi:

10.1186/s12889-020-08811-5. PMID: 32398150; PMCID: PMC7216649.

12. *Aktuğ Demir N, Çelik M, Kölgeller S, et al.* İnaktif hepatit B taşıyıcıları ve kronik hepatit B hastalarının depresyon ve anksiyete düzeylerinin karşılaştırılması [Comparison of the level of depression and anxiety in inactive hepatitis B carriers and chronic hepatitis B patients] // *Türk Psikiyatri Derg.* 2013. 24(4):248-252.

13. *Alavi M., Grebely J., Matthews G.V., Petoumenos K., Yeung B., Day C., Lloyd A.R., Van Beek I., Kaldor J.M., Hellard M., Dore G.J., Haber P.S. ATAC Study Group.* Effect of pegylated interferon- α -2a treatment on mental health during recent hepatitis C virus infection // *J Gastroenterol Hepatol.* 2012 May;27(5):957-65. doi: 10.1111/j.1440-1746.2011.07035.x. PMID: 22142332; PMCID: PMC3331928

14. *Barboza K.C., Salinas L.M., Sahebjam F., Jesudian A.B., Weisberg I.L., Sigal S.H.* Impact of depressive symptoms and hepatic encephalopathy on health-related quality of life in cirrhotic hepatitis C patients // *Metab Brain Dis.* 2016 Aug;31(4):869-80.

15. *Brunton V. et al.* Depression, anxiety, pain and quality of life in people living with chronic hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. – 2015. pp 11-15

16. *Chasser Y., Kim A.Y., Freudenreich O.* Hepatitis C Treatment: Clinical Issues for Psychiatrists in the Post-Interferon Era // *Psychosomatics.* 2017 Jan-Feb;58(1):1-10. doi: 10.1016/j.psym.2016.09.004. Epub 2016 Sep 14. PMID: 27871760

17. *Chiu WC, Su YP, Su KP, Chen PC.* Recurrence of depressive disorders after interferon-induced depression // *Transl Psychiatry.* 2017 Feb 7;7(2):e1026. doi: 10.1038/tp.2016.274. PMID: 28170005; PMCID: PMC5438022.

18. *Cozzolongo R., et al.* Serotonin gene polymorphisms and lifetime mood disorders in predicting interferon-induced depression in chronic hepatitis C // *J. Affect. Disord.* Elsevier, 2015. T. 183. C. 90–97.

19. *Cunha E.C.M., et al.* Genotype 1 of hepatitis C virus increases the risk of major depression: a 12-week prospective study // *Gen. Hosp. Psychiatry.* Elsevier, 2015. T. 37, № 4. C. 283–287.

20. *Daida Y.G., Boscarino J.A., Moorman A.C., Lu M., Rupp L.B., Gordon S.C., Teshale E.H., Schmidt M.A., Spradling P.R.* Chronic Hepatitis Cohort Study Investigators. Mental and physical health status among chronic hepatitis B patients // *Qual Life Res.* 2020 Jun 29(6):1567-1577. doi: 10.1007/s11136-020-02416-6. Epub 2020 Jan 14. PMID: 31938963; PMCID: PMC8281322.

21. *Darke S., Mills K., Teesson M., Ross J., Williamson A., Havard A.* Patterns of major depression and drug-related problems amongst heroin users across 36 months // *Psychiatry Res.* 2009 Mar 31;166(1):7-14. doi: 10.1016/j.psychres.2007.12.007. Epub 2009 Feb 11. PMID: 19215987.

22. Depressive symptoms and cognitive dysfunctions in patients with chronic hepatitis B // *Srp Arh Celok Lek.* 2015 Jan-Feb;143(1-2):6-11. Serbian. doi: 10.2298/sarh1502006p. PMID: 25845245.

23. *Egmond E., Mariño Z., Navines R., Oriolo G., Pla A., Bartres C., Lens S., Fornis X., Martin-Santos R.* Incidence of depression in patients with hepatitis C treated

with direct-acting antivirals // *Braz J Psychiatry.* 2020 Jan-Feb;42(1):72-76. doi: 10.1590/1516-4446-2018-0336. PMID: 31314868; PMCID: PMC6986477.

24. *Erim Y., Tagay S., Beckmann M., Bein S., Cicinnati V., Beckebaum S., Senf W., Schlaak J.F.* Depression and protective factors of mental health in people with hepatitis C: a questionnaire survey // *Int J Nurs Stud.* 2010 Mar;47(3):342-9. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2009.08.002. Epub 2009 Sep 19. PMID: 19766994

25. *Fábregas B.C., et al.* Impulsiveness in chronic hepatitis C patients // *Gen. Hosp. Psychiatry.* Elsevier, 2014. T. 36, № 3. C. 261–265.

26. *Fialho R., et al.* Co-infection with HIV associated with reduced vulnerability to symptoms of depression during antiviral treatment for hepatitis C // *Psychiatry Res.* Elsevier, 2017. T. 253. C. 150–157.

27. *Fletcher N.F., McKeating J.A.* Hepatitis C virus and the brain. *J Viral Hepat.* 2012 May;19(5):301-6. doi: 10.1111/j.1365-2893.2012.01591.x. PMID: 22497808.

28. *Forton D.M., Allsop J.M., Main J., Foster G.R., Thomas H.C., Taylor-Robinson S.D.* Evidence for a cerebral effect of the hepatitis C virus // *Lancet.* 2001 Jul 7;358(9275):38-9. doi: 10.1016/S0140-6736(00)05270-3. PMID: 11454379.

29. *Fotos N.V., Elefsiniotis I., Patelarou A., Giakoumidakis K., Patelarou E., Kouros A., Brokalaki H.* Psychological Disorders and Quality of Life Among Patients With Chronic Viral Hepatitis: A Single-Center Cross-Sectional Study With Pair-Matched Healthy Controls. *Gastroenterol Nurs.* 2018 May/Jun;41(3):206-218. doi: 10.1097/SGA.0000000000000339. PMID: 29847395

30. *Han BF, Yuan QL, Liu J, Liu YQ, Huang NH, Cui FQ.* [Studies on sexual and childbearing-related stigma against chronic hepatitis B patients in four provinces in China] // *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2020 Apr 10;41(4):504-507. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.cn112338-20190603-00389. PMID: 32344472.

31. *Hong B.A., North C.S., Pollio D.E., Abbacchi A, Debold C., Adewuyi S.A., Lisker-Melman M.* The use of psychoeducation for a patient with hepatitis C and psychiatric illness in preparation for antiviral therapy: a case report and discussion // *J Clin Psychol Med Settings.* 2011 Mar;18(1):99-107. doi: 10.1007/s10880-011-9227-6. PMID: 21336614.

32. *Huang X., Zhang H., Qu C., Liu Y., Bian C., Xu Y.* Depression and Insomnia Are Closely Associated with Thyroid Hormone Levels in Chronic Hepatitis B // *Med Sci Monit.* 2019 Apr 11;25:2672-2678. doi: 10.12659/MSM.914444. PMID: 30973843; PMCID: PMC6475122

33. *Huckans M., et al.* A longitudinal study evaluating the effects of interferon-alpha therapy on cognitive and psychiatric function in adults with chronic hepatitis C // *J. Psychosom. Res.* Elsevier, 2015. T. 78, № 2. C. 184–192.

34. *Janssen H.L.A. et al.* Suicide associated with alfa-interferon therapy for chronic viral hepatitis // *J. Hepatol.* Elsevier, 2005. T. 21, № 2. C. 241–243.

35. *Jiang R.H., Yu X., Ma H. He, Wei J., Bai W.P., Liu M.Y.* [The prevalence of depression and anxiety in gastrointestinal out-patients of tertiary general hospitals in Beijing] // *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2009 May;48(5):399-401. Chinese. PMID: 19615159.

36. Kačavenda-Babović D., Đurić P., Babović R., Fabri M., Ružić M., Bugarski Ignjatović V. Depression, anxiety and quality of life in patients with chronic hepatitis C virus infection in Vojvodina // *Acta Clin Croat*. 2021 Dec;60(4):579-589. doi: 10.20471/acc.2021.60.04.03. PMID: 35734493; PMCID: PMC9196232.
37. Khuhro Q., Shaikh H., Washdev, Hashmi S. Depression trends in Hepatitis-C PCR positive and PCR negative patients // *Pak J Med Sci*. 2022 Jan-Feb;38(1):162-166. doi: 10.12669/pjms.38.1.4788. PMID: 35035419; PMCID: PMC8713198.
38. Li G., Wang G., Hsu F.C., Xu J., Pei X., Zhao B., Shetty A. Effects of Depression, Anxiety, Stigma, and Disclosure on Health-Related Quality of Life among Chronic Hepatitis B Patients in Dalian, China // *Am J Trop Med Hyg*. 2020 May;102(5):988-994. doi: 10.4269/ajtmh.19-0007. PMID: 32124716; PMCID: PMC7204567.
39. Liu Y, Tang K, Long J, Zhao C. The association between hepatitis B self-awareness and depression: Exploring the modifying effects of socio-economic factors // *J Viral Hepat*. 2017 Apr;24(4):330-336. doi: 10.1111/jvh.12647. Epub 2016 Nov 28. PMID: 27891718.
40. Lowry D., Burke T., Galvin Z., Ryan J.D., Russell J., Murphy A., Hegarty J., Stewart S., Crowe J. Is psychosocial and cognitive dysfunction misattributed to the virus in hepatitis C infection? Select psychosocial contributors identified // *J Viral Hepat*. 2016 Aug;23(8):584-95. doi: 10.1111/jvh.12544. Epub 2016 May 11. PMID: 27167497.
41. Lucaciu L.A., Dumitrascu D.L. Depression and suicide ideation in chronic hepatitis C patients untreated and treated with interferon: prevalence, prevention, and treatment // *Ann Gastroenterol*. 2015 Oct-Dec;28(4):440-7. PMID: 26424594; PMCID: PMC4585389.
42. Malaguamera G. Bertino G., Chisari G., et al. Silybin supplementation during HCV therapy with pegylated interferon- α plus ribavirin reduces depression and anxiety and increases work ability // *BMC Psychiatry*. 2016;16(1):398. Published 2016 Nov 15. doi:10.1186/s12888-016-1115-z.
43. Pawełczyk A. Consequences of extrahepatic manifestations of hepatitis C viral infection (HCV) // *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2016 Apr 21;70:349-59.
44. Qureshi MO, Khokhar N, Shafiqat F. Severity of depression in hepatitis B and hepatitis C patients // *J Coll Physicians Surg Pak*. 2012 Oct;22(10):632-4. doi: 10.2012/JCPS.632634. PMID: 23058145.
45. Schaefer M., Capuron L., Friebe A., Diez-Quevedo C., Robaey G., Neri S., Foster G.R., Kautz A., Forton D., Pariante C.M. Hepatitis C infection, antiviral treatment and mental health: a European expert consensus statement // *J Hepatol*. 2012 Dec;57(6):1379-90. doi: 10.1016/j.jhep.2012.07.037. Epub 2012 Aug 7. PMID: 22878466
46. Scalori A., et al. P02-277 Depression in chronic hepatitis C treated with interferon: Prevalence and management // *Eur. Psychiatry*. No longer published by Elsevier, 2009. T. 24. C. S967.
47. Song G.J., Rao H.Y., Gao Y.H., Feng B., Wei L. [Incidence of depressive disorders and related independent risk factors in patients with chronic hepatitis C] // *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2019 Jan 20;27(1):33-38. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.01.008. PMID: 30685921.
48. Tagliapietra M, Monaco S. Neuroimaging Findings in Chronic Hepatitis C Virus Infection: Correlation with Neurocognitive and Neuropsychiatric Manifestations // *Int J Mol Sci*. 2020 Apr 2;21(7):2478. doi: 10.3390/ijms21072478. PMID: 32252497; PMCID: PMC7177498.
49. Tamayo A, Shah SR, Bhatia S, Chowdhury A, Rao PN, Dinh P, Knox SJ, Gaggar A, Subramanian GM, Mohan VG, Sood A, Mehta R, Sarin SK. Correlates of disease-specific knowledge among patients with chronic hepatitis B or hepatitis C infection in India // *Hepatol Int*. 2016 Nov;10(6):988-995. doi: 10.1007/s12072-016-9728-3. Epub 2016 May 4. PMID: 27146692; PMCID: PMC5083769
50. Tavakkoli M., et al. Depression and Fatigue in Chronic Hepatitis C Patients With and Without HIV Co-Infection // *Psychosomatics*. Elsevier, 2013. T. 54, № 5. C. 466–471.
51. Vignau J., Karila L., Costisella O., Canva V. Hepatitis C, interferon α and depression: main physiopathologic hypothesis // *Encephale*. 2005 May-Jun;31(3):349-57.
52. Wang L.J., Chen S.W., Chen C.K. et al. Treatment-emergent depression and anxiety between peginterferon alpha-2a versus alpha-2b plus ribavirin for chronic hepatitis C // *BMC Psychiatry*. 2016;16(1):424. Published 2016 Nov 25. doi:10.1186/s12888-016-1135-8.
53. Weinstein A.A., Kallman Price J., Stepanova M., et al. Depression in patients with nonalcoholic fatty liver disease and chronic viral hepatitis B and C // *Psychosomatics*. 2011;52(2):127-132. doi:10.1016/j.psym.2010.12.019.
54. Yarlott L., Heald E., Forton D. Hepatitis C virus infection, and neurological and psychiatric disorders - A review // *J Adv Res*. 2017 Mar;8(2):139-148. doi: 10.1016/j.jare.2016.09.005. Epub 2016 Sep 19. PMID: 28149649; PMCID: PMC5272938.
55. Yeoh S.W., Holmes A.C.N., Saling M.M., Everall I.P., Nicoll A.J. Depression, fatigue and neurocognitive deficits in chronic hepatitis C // *Hepatol Int*. 2018 Jul;12(4):294-304. doi: 10.1007/s12072-018-9879-5. Epub 2018 Jun 21. PMID: 29931590.
56. Younossi Z, Kallman J, Kincaid J. The effects of HCV infection and management on health-related quality of life // *Hepatology*. 2007 Mar;45(3):806-16. doi: 10.1002/hep.21565. PMID: 17326207.
57. Youssef N.F., El Kassas M., Farag A., Shepherd A. Health-related quality of Life in patients with chronic hepatitis C receiving Sofosbuvir-based treatment, with and without Interferon: a prospective observational study in Egypt // *BMC Gastroenterol*. 2017 Jan 21;17(1):18. doi: 10.1186/s12876-017-0581-1. PMID: 28109264; PMCID: PMC5251342.
58. Zayed H.S., Amin A., Alsirafy S., et al. Psychiatric and functional neuroimaging abnormalities in chronic hepatitis C virus patients: Is vasculitis a contributing factor? // *Arab J Gastroenterol*. 2018;19(2):71-75. doi:10.1016/j.ajg.2018.06.003.

References:

1. Volkov A.V., Tikhonova Y. G., Kinkul'kina M. A., Ivanets N.N. Lechenie depressii u bol'nykh khronicheskim gepatitom S. (soobshchenie 2) [Treatment of depression in patients with chronic hepatitis C. (report 2)]. *Rossiiskii psikhiatricheskii zhurnal* [Russian Psychiatric Journal]. 2011. №2. pp. 41-47. [in Russian]
2. Zhdanovich L.G., Martynov V.A., Ageeva K.A., Karaseva E.A. Psikhologicheskie aspekty bol'nykh khronicheskim virusnym gepatitom s, nakhodyashchikhsya na kombinirovannoi protivovirusnoi terapii [Psychological aspects of patients with chronic viral hepatitis c who are on combined antiviral therapy]. *Lichnost' v menyayushchemsya mire: zdorov'e, adaptatsiya, razvitiye*. [Personality in a changing world: health, adaptation, development]. 2015. №2 (9). pp. 76-85. [in Russian]
3. Zhuk E. A., Grishchenko E. G., Nikolaeva N. N., Petrova M.M. Somatopsikhicheskii status u muzhchin s khronicheskim gepatitom s na fone provedeniya kombinirovannoi protivovirusnoi terapii [Somatopsychic status in men with chronic hepatitis C on the background of combined antiviral therapy]. *Sib. med. zhurn. (Irkutsk)*. 2009. №3. pp. 28-32. [in Russian]
4. Krasavtsev E.L., Sventitskaya A.L. Kachestvo zhizni, uroven' trevogi i suitsidal'nyi risku patsientov s khronicheskim gepatitom s i tsirrozmom pecheni [Quality of life, anxiety level and suicidal risk in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis of the liver]. *Problemy zdorov'ya i ekologii* [Health and environmental problems]. 2017. №3 (53). pp. 68-73. [in Russian]
5. Mostovaya L. I., Popova L. L., Konstantinov D. Y., Stal'nova L. N., Konstantinova E.A., Popov Y.D. Osobennosti psikhicheskikh kharakteristik bol'nykh khronicheskim gepatitom s [Features of mental characteristics of patients with chronic hepatitis C]. *Astrakhanskii meditsinskii zhurnal* [Astrakhan Medical Journal]. 2013. №2. pp.64-68 [in Russian]
6. Nikulina M. A., Nikonorov A. A., Lychev V. G., Granitov V. M., Babushkin I.E., Shevchenko V.V. Vliyanie psikhologicheskikh osobennostei lichnosti na formirovanie depressii u bol'nykh ostrymi i khronicheskimi virusnymi gepatitami B i C [The influence of psychological characteristics of personality on the formation of depression in patients with acute and chronic viral hepatitis B and C]. *Meditsinskii vestnik Bashkortostana* [Medical Bulletin of Bashkortostan]. 2010. №3. pp.79-85. [in Russian]
7. Radaeva E.V., Govorin A.V., Chistyakova M.V. Trevozhno-depressivnye rasstroistva i kachestvo zhizni bol'nykh khronicheskimi virusnymi gepatitami [Anxiety and depressive disorders and the quality of life of patients with chronic viral hepatitis]. *Sib. med. zhurn. (Irkutsk)*. 2012. №2. pp.63-65. [in Russian]
8. Raduto O.I. Psikhologicheskie narusheniya u bol'nykh virusnymi gepatitami [Psychological disorders in patients with viral hepatitis]. *Rossiiskii mediko-biologicheskii vestnik imeni akademika I. P. Pavlova* [Russian Medical and Biological Bulletin named after Academician I. P. Pavlov]. -2014- №3, p.p. 61-67. [in Russian].

Контактная информация:

Полукчи Татьяна Васильевна– PhD-докторант 3-го года обучения. Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, Республика Казахстан. Ассистент кафедры инфекционных болезней и дерматовенерологии. Южно-Казахстанская медицинская академия, г. Шымкент, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 160019, г. Шымкент, пл. Аль-Фараби, 1/1.

E-mail: tatyana_polukchi@mail.ru

Телефон: 8-747-983-83-88

Received: 29 April 2022 / Accepted: 15 August 2022 / Published online: 31 August 2022

DOI 10.34689/SH.2022.24.4.026

УДК 618.1

BACTERIAL VAGINOSIS AND DESQUAMATIVE INFLAMMATORY VAGINITIS: CHOICE OF AN EFFECTIVE THERAPY METHOD. REVIEW

Altynay A. Smagulova¹,

Zaituna A. Khismetova¹, <https://orcid.org/0000-0001-5937-3045>

Arailym K. Kamaliyeva¹, Nazym S. Sagdatbek¹

¹ NCJSC “Semey medical university”, Semey c., Republic of Kazakhstan.

Abstract

Relevance. Bacterial vaginosis and desquamative inflammatory vaginitis are one of the most common causes of patients' visits to gynecologists, primary care providers and emergency care centers. However, many women leave without a clear diagnosis or experience recurring symptoms despite treatment. The three most common etiologies of vaginitis are trichomonas, bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis, which account for about 70% of cases. The remaining 30% may be related to other causes of vaginitis, including atrophic vaginitis, desquamative inflammatory vaginitis and erosive vaginal disease.

Aim of this review is to describe the common causes bacterial vaginosis and desquamative inflammatory vaginitis in order to increase the likelihood of accurate diagnosis, as well as effective and efficient therapy.

Search strategy. The study examined full-text publications in English and Russian, which are devoted epidemiology and treatment of bacterial vaginosis and desquamative inflammatory vaginitis. In the process of searching for literature, the following search engines were used: Pubmed, Web of science, Cyberleninka, Google Scholar by keywords. The time period was designated 2012-2022. 282 publications were identified on this topic. Of these, 52 publications corresponded to the purpose of our study. *Inclusion criteria:* Publications of the level of evidence A, B: meta-analyses, systematic reviews, cohort and cross-sectional studies. *Exclusion criteria:* summary reports, newspaper articles and personal messages.

Results and conclusions. As a result of numerous studies, it has been established that the vaginal pathway for the treatment of bacterial vaginosis and desquamative inflammatory vaginitis is not inferior in effectiveness to oral therapy. In addition, the vaginal route of treatment is more preferable due to the lower likelihood of adverse reactions. More research is needed to better characterize the cause and treatment of vaginosis and vaginitis. Some studies have shown an improvement in symptoms with the use of topical clindamycin or steroids; however, the ideal duration of treatment and the superiority of one remedy over the other have not been established.

Keywords: bacterial vaginosis, desquamative inflammatory vaginitis, treatment.

Резюме

БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ВАГИНОЗ И ДЕСКВАМАТИВНЫЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ВАГИНИТ: ВЫБОР ЭФФЕКТИВНОГО МЕТОДА ТЕРАПИИ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Алтынай А. Смагулова¹,

Зайтуна А. Хисметова¹, <https://orcid.org/0000-0001-5937-3045>

Арайлым К. Камалиева¹, Назым С. Сағдатбек¹

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

Резюме

Актуальность. Бактериальный вагиноз и десквамативный воспалительный вагинит являются одной из наиболее распространенных причин визитов пациентов к гинекологам, службам первичной медицинской помощи и неотложной помощи. Однако многие женщины уходят без четкого диагноза или испытывают повторяющиеся симптомы, несмотря на лечение. Три наиболее распространенными этиологиями вагинита являются трихомонады, бактериальный вагиноз и вульвовагинальный кандидоз, на долю которых приходится около 70% случаев. Остальные 30% могут быть связаны с другими причинами вагинита, включая атрофический вагинит, десквамативный воспалительный вагинит и эрозивное заболевание влагалища.

Цель этого обзора - описать общие причины бактериального вагиноза и десквамативного воспалительного вагинита, чтобы повысить вероятность точной диагностики, а также эффективной и действенной терапии.

Стратегия поиска. В исследовании изучены полнотекстовые публикации на английском и русском языках, которые посвящены эпидемиологии и лечению бактериального вагиноза и десквамативного воспалительного вагинита. В процессе поиска литературы использованы следующие поисковые системы: Pubmed, Web of science,

Cyberleninka, Google Scholar по ключевым словам. Временной период был обозначен 2012-2022 годами. По данной теме выявлено 282 публикаций. Из них цели нашего исследования соответствовало 52 публикаций. *Критерии включения*: Публикации уровня доказательности А, В: мета-анализы, систематические обзоры, когортные и поперечные исследования. *Критерии исключения*: краткие отчеты, газетные статьи и личные сообщения.

Результаты и выводы. В результате многочисленных исследований установлено, что влагалитический путь лечения бактериального вагиноза и десквамативного воспалительного вагинита не уступает по эффективности пероральной терапии. Кроме того, влагалитический путь лечения является более предпочтительным из-за меньшей вероятности развития побочных реакций. Необходимы дополнительные исследования, чтобы лучше охарактеризовать причину и лечение вагиноза и вагинита. Некоторые исследования показали улучшение симптомов при применении местного клиндамицина или стероидов; однако идеальная продолжительность лечения и превосходство одного средства над другим не были установлены.

Ключевые слова: бактериальный вагиноз, десквамативный воспалительный вагинит, лечение.

Түйіндеме

БАКТЕРИАЛДЫ ВАГИНОЗ ЖӘНЕ ДЕСКВАМАТИВТЫ ҚАБЫНУ ВАГИНИТЫ: ТИІМДІ ЕМДЕУ ӘДІСІН ТАҢДАУ. ӘДЕБИЕТТІК ШОЛУ

Алтынай А. Смагулова¹,

Зайтуна А. Хисметова¹, <https://orcid.org/0000-0001-5937-3045>

Арайлым К. Камалиева¹, Назым С. Сағдатбек¹

¹ КеАҚ «Семей медицина университеті», Семей қ., Қазақстан Республикасы.

Кіріспе. Бактериалды вагиноз және десквамативті қабыну вагиниті пациенттердің гинекологтарға, алғашқы медициналық көмек провайдерлеріне және жедел жәрдем орталықтарына баруының ең көп таралған себептерінің бірі болып табылады. Алайда, көптеген әйелдер нақты диагнозсыз кетеді немесе емделуге қарамастан қайталанатын белгілерді сезінеді. Вагиниттің ең көп таралған үш этиологиясы-трихомоналар, бактериалды вагиноз және вульвовагиналды кандидоз, бұл жағдайлардың шамамен 70% құрайды. Қалған 30% вагиниттің басқа себептерімен байланысты болуы мүмкін, соның ішінде атрофиялық вагинит, десквамативті қабыну вагиниті және қынаптың эрозиялық ауруы.

Бұл шолудың мақсаты дәл диагноз қою, сонымен қатар тиімді және тиімді терапия мүмкіндігін арттыру үшін бактериалды вагиноздың және десквамативті қабыну вагинитінің жалпы себептерін сипаттау болып табылады.

Іздеу стратегиясы. Зерттеу бактериалды вагиноздың және десквамативті қабыну вагинитінің эпидемиологиясы мен емделуіне арналған ағылшын және орыс тілдеріндегі толық мәтінді басылымдарды зерттеді. Әдебиеттерді іздеу барысында келесі іздеу жүйелері қолданылды: Pubmed, Web of science, Cyberleninka, Google Scholar кілт сөздер. Уақыт кезеңі 2012-2022 жылдармен белгіленді. Осы тақырып бойынша 282 жарияланым анықталды. Олардың ішінде біздің зерттеуіміздің мақсаты 52 басылымға сәйкес келді. Қосу критерийлері: А, В дәлелділік деңгейінің жарияланымдары: мета-талдаулар, жүйелі шолулар, когорттық және көлденең зерттеулер. Шығару критерийлері: қысқаша есептер, газет мақалалары және жеке хабарламалар.

Нәтижелер мен қорытындылар. Көптеген зерттеулердің нәтижесінде бактериалды вагинозды және десквамативті қабыну вагинитін емдеудің вагинальды жолы ауызша терапияның тиімділігінен кем түспейтіні анықталды. Сонымен қатар, жағымсыз реакциялардың пайда болу ықтималдығы аз болғандықтан, вагинальды емдеу әдісі анағұрлым қолайлы. Вагиноз мен вагиниттің себебі мен емін жақсы сипаттау үшін қосымша зерттеулер қажет. Кейбір зерттеулер жергілікті клиндамицин немесе стероидтерді қолдану кезінде симптомдардың жақсарғанын көрсетті; дегенмен, емдеудің мінсіз ұзақтығы және бір құралдың екіншісінен артықшылығы анықталмаған.

Түйінді сөздер: бактериалды вагиноз, десквамативты қабынған вагинит, емдеу.

Bibliographic citation:

Smagulova A.A., Khismetova Z.A., Kamaliyeva A.K., Sagdatbek N.S. Bacterial vaginosis and desquamative inflammatory vaginitis: choice of an effective therapy method. Review // *Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]*. 2022. (Vol.24) 4, pp. 216-223. doi 10.34689/SH.2022.24.4.026

Смагулова А.А., Хисметова З.А., Камалиева А.К., Сағдатбек Н.С. Бактериальный вагиноз и десквамативный воспалительный вагинит: выбор эффективного метода терапии. Обзор литературы // *Наука и Здравоохранение*. 2022. 4(Т.24). С. 216-223. doi 10.34689/SH.2022.24.4.026

Смагулова А.А., Хисметова З.А., Камалиева А.К., Сағдатбек Н.С. Бактериалды вагиноз және десквамативты қабыну вагиниті: тиімді емдеу әдісін таңдау. Әдебиеттік шолу // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2022. 4 (Т.24). Б. 216-223. doi 10.34689/SH.2022.24.4.026

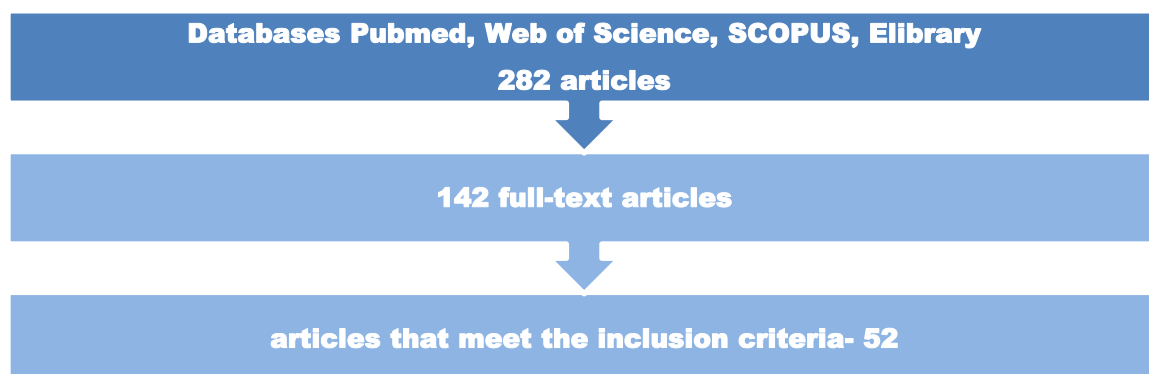
Introduction

The microbiome of a woman's vagina undergoes various changes during the reproductive cycle and throughout a woman's life. The vaginal microbiome of women of reproductive age is mainly affected by the effect of estrogen on vaginal epithelial cells, the predominance of lactobacilli and low pH. The vaginal microbiome is temporarily affected by a number of factors, such as the use of antimicrobial drugs, sexual activity and menstruation, all of which call into question our understanding of the dynamic patterns of vaginal flora [9, 15]. The four CST are dominated by lactobacillus species (producing lactic acid): *Lactobacillus crispatus*, *L. gasseri*, *L. iners* or *L. jensenii*. One type (CST IV) is characterized by low concentrations or absence of lactobacilli and high concentrations of obligate or facultative anaerobic flora[50]. This CST is associated with both bacterial vaginosis and desquamative inflammatory vaginitis. *L. crispatus*, *L. gasseri* and *L. jensenii* are usually found as the sole or predominant microorganism in the vaginal microbiome, whereas *L. infection* usually occurs as a component of polymicrobial vaginal flora, often turning into bacterial vaginosis [4]. *L. crispatus* excludes other organisms due to the low pH due to the strong production of lactic acid along with hydrogen peroxide and specific host antimicrobial proteins called defensins [15, 16].

Lactobacilli producing hydrogen peroxide are associated with a decrease in the level of vaginal proinflammatory cytokines. The low pH associated with lactobacilli may be an evolutionarily chosen trait for protection against sexually transmitted infections and other infections [2], since a medium with a low pH level noticeably suppresses bacterial growth. Lactobacilli producing hydrogen peroxide account for 70 to 90%, and predominate in the normal vaginal flora, [5].

Vaginal discharge can be caused by various causes - physiological, infectious, inflammatory, tumor or iatrogenic [44]. Sexually transmitted infections (STIs) in women with secretions, they have different etiologies and include bacterial (gonococcal and non-gonococcal cervicitis, the latter caused by *Chlamydia trachomatis* and *Mycoplasma genitalium*), protozoal (vaginal trichomoniasis caused by *Trichomonas vaginalis*) and viral infections (progenital herpes caused by herpes simplex) [42, 49]. Some vaginal discharge is characterized by dysbiosis, i.e. an unbalanced state of the endogenous vaginal microflora. This is often, though not always, accompanied by a predominant overgrowth of pathogenic bacteria and/or yeast. While excessive growth of *Candida* spp. leads to vulvovaginal candidiasis (VVC), vaginal dysbiosis associated with bacterial imbalance, usually referred to as bacterial vaginosis (BV), characterized by excessive growth of anaerobic organisms such as *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella* spp., *Atopobium vaginae* and others [29]. BV has been reported to be the most common cause of vaginal dysbiosis and abnormal discharge in women of childbearing age, as well as in peri- and postmenopausal women [42]. As a rule, this is a non-inflammatory condition, so it is called vaginosis instead of vaginitis [25, 42].

Search strategy. The study examined full-text publications in English and Russian, which are devoted to epidemiology and treatment of bacterial vaginosis and desquamative inflammatory vaginitis. In the process of searching for literature, the following search engines were used: Pubmed, Web of science, Cyberleninka, Google Scholar by keywords. The time period was designated 2012-2022. 282 publications were identified on this topic. Of these, 52 publications corresponded to the purpose of our study (Table 1).



Results and discussion

Bacterial Vaginosis

It has been proven that the normal ecosystem of the vagina is very important for the treatment and prevention of both various genital infections (including STIs) and urinary tract infections. The normal vaginal microbiota in women of reproductive age is dominated by species of the genus *Lactobacillus*, especially those that produce hydrogen peroxide, with *L. crispatus*, *L. gasseri* and *L. jensenii* being predominant, reaching values from 10⁷ to 10⁸ CFU/g. vaginal discharge[8]. Vagina in healthy women it is inhabited by 0-4 species of lactobacilli, and the combination of species in women is different. It is believed that these

lactobacilli protect the vagina from colonization by pathogens, mainly preventing their attachment to the vaginal epithelium, blocking its receptors, and preventing their reproduction due to the production and excretion of H₂O₂, lactic acid and bacteriocins[38]. Not all *Lactobacillus* strains express these properties with the same intensity, but there are huge differences between species and even between strains of the same species. The intensity of these properties has led to the use of some strains as probiotics. Lactobacilli, although predominant, are not the only components of the normal vaginal microbiota, but coexist with several species, most of which are anaerobic (prevailing over aerobic in a ratio of 10 to 1) [45]. The

vaginal microbiota is not a static population, but is in a dynamic state, in which the types and levels of populations constantly fluctuate under changing conditions. These changes are caused by both endogenous factors (such as age, menstrual cycle or pregnancy) and exogenous factors such as sexual intercourse, the use of antibiotics, tampons and contraceptives[30].

The definition of bacterial vaginosis is as follows: a condition with symptoms of abnormal vaginal discharge, unpleasant odor, irritation, itching or burning. Common causes of bacterial vaginosis are vulvovaginal candidiasis and trichomoniasis. Bacterial vaginosis occurs in 40-50% of cases when the cause is identified, while vulvovaginal candidiasis accounts for 20% to 25%, and trichomoniasis - from 15% to 20% of cases. Non-infectious causes, including atrophic, irritating, allergic and inflammatory agents, are less common and account for 5% to 10% of cases of bacterial vaginosis [2, 6]. The diagnosis is made using a combination of symptoms, the results of a physical examination and desk or laboratory testing. Bacterial vaginosis is traditionally diagnosed using Amsel criteria, although Gram staining is the diagnostic standard. New laboratory tests that detect *Gardnerella vaginalis* DNA or vaginal fluid sialidase activity have similar sensitivity and specificity to Gram staining [24]. Bacterial vaginosis is treated with oral metronidazole, intravaginal metronidazole or intravaginal clindamycin. Vulvovaginal candidiasis is diagnosed using a combination of clinical signs and symptoms with potassium hydroxide microscopy; DNA probe testing is also available. Seeding can be useful for the diagnosis of complicated vulvovaginal candidiasis by identifying nonalbicidal strains of *Candida*. Treatment of vulvovaginal candidiasis includes oral fluconazole or topical azoles, although only topical azoles are recommended during pregnancy. The Centers for Disease Control and Prevention recommends testing for nucleic acid amplification to diagnose trichomoniasis in women with symptoms or high risk. Trichomoniasis is treated orally with metronidazole or tinidazole, and sexual partners of patients should also be treated. Treatment of non-infectious vaginitis should be directed to the root cause [33]. Atrophic vaginitis is treated with hormonal and non-hormonal methods of treatment. Inflammatory vaginitis can improve with topical application of clindamycin, as well as with the use of steroids [52].

Vaginitis is characterized by vaginal symptoms, including discharge, unpleasant odor, itching, irritation or burning. Most women have at least one episode of vaginitis during their lifetime, making it the most common gynecological diagnosis in primary care. Studies have shown a negative impact on the quality of life of women with vaginitis, with some women expressing anxiety, shame and concern about hygiene, especially in those with recurrent symptoms [5].

The most common causes of vaginitis are bacterial vaginosis, vulvovaginal candidiasis and trichomoniasis. Bacterial vaginosis is the cause in 40-50% of cases when the cause is identified, with vulvovaginal candidiasis ranging from 20% to 25%, and trichomoniasis - from 15% to 20% of cases. Non-infectious causes, including atrophic, irritating, allergic and inflammatory vaginitis, are less common and account for 5% to 10% of cases of vaginitis [52].

Diagnosis.

The use of two standardized, reproducible diagnostic tests based on the use of vaginal smears has become one of the most effective methods for the diagnosis of bacterial vaginosis. The first test is based on laboratory data, gram staining for vaginal flora; the second is a bedside microscopic test with a wet nozzle for the presence of vaginal evidence cells. [34, 35]. Tip cells are epithelial squamous cells covered with coccobacilli in the absence of rods; the absence of rods indicates the absence of lactobacilli. These tests have been introduced into clinical practice and are widely used to determine whether bacterial vaginosis is present. A vaginal pH of less than 4.7 provides an easy-to-read cutoff value to distinguish between normal flora and bacterial vaginosis and is used to exclude bacterial vaginosis[27]. A recent study confirmed the use of a molecular nucleic acid amplification research test, which has been approved by the Food and Drug Administration for the diagnosis of bacterial vaginosis and other vaginitis syndromes [15, 20]. Quantitative polymerase chain reaction assays for the diagnosis of bacterial vaginosis are based on the detection of predominant organisms associated with bacterial vaginosis, such as *G. vaginalis*, *A. Vaginae* and *mobiluncus* species. In a study involving 1,740 patients with symptoms, the performance of a nucleic acid amplification test to detect bacterial vaginosis compared to the reference method (combined results of vaginal Gram staining and wet-mount microscopy) was acceptable (sensitivity 90.5%; specificity, 85.8%). However, the test requires additional verification [15, 47].

Pathogenesis.

Bacterial vaginosis is considered a biofilm infection due to a dense polymicrobial biofilm consisting mainly of *G. vaginalis*, which adheres to the epithelium of the vagina [19]. The biofilm of *A. Vaginae* is always present together with the biofilm of *G. vaginalis*[22, 39], and a higher bacterial load of *G. vaginalis* and *A. Vaginae* increases the likelihood of biofilm formation. The vaginal biofilm appears to create a favorable anaerobic environment for other obligate anaerobic bacteria[22]. An important conclusion related to complications of the upper genital tract is that half of women with bacterial vaginosis also have a bacterial vaginosis-related biofilm covering the Endometrium [46]. The fact that this biofilm rises to the endometrium may explain the link between adverse pregnancy outcomes, pelvic inflammatory diseases and bacterial vaginosis. However, the exact role of biofilm in relation to infectious diseases of the upper genital tract remains uncertain [7]. For example, the endometrial cavity in most women is not sterile, and the presence of low levels of bacteria in the uterus is not associated with clinically significant inflammation [28]. A striking 1,000-fold increase in potentially virulent bacteria in women with bacterial vaginosis compared to women with healthy vaginal flora may explain the association of bacterial vaginosis with infection of the upper genital tract [14].

Bacterial Vaginosis and Other Sexually Transmitted Infections.

Bacterial vaginosis not only contributes to the occurrence of sexually transmitted infections, but also transmits other infections, such as infections caused by the human immunodeficiency virus (HIV). In women with

bacterial vaginosis, CD4-T cells are recruited into the mucous membrane of the lower genital tract [1, 18]. Among HIV-infected women, the amount of HIV in the vaginal secretions of women with bacterial vaginosis significantly increases compared to HIV in the vaginal secretions of women without bacterial vaginosis [43]. The vaginal microbiome associated with bacterial vaginosis also inactivates the local microbicide tenofovir, which is used to prevent HIV transmission [23]. Chlamydia trachomatis infection is closely related to bacterial vaginosis [3, 4]. Cervicitis associated with chlamydia increases the amount of discharge from the cervix. This increase, in turn, can change the ecosystem of the vagina, promoting the growth of anaerobic microorganisms. Thus, controlling the

incidence of *C. trachomatis* can prevent bacterial vaginosis, possibly explaining why efforts to combat *C. trachomatis* have had a disproportionately positive effect on reducing the incidence of inflammatory diseases of the pelvic organs [40].

Treatment.

Table 1 shows the recommendations of the Center for Disease Control and Prevention for the treatment of bacterial vaginosis [51]. The recommendations include various schemes of oral or vaginal administration of metronidazole or clindamycin. Oral metronidazole, topical metronidazole and topical clindamycin show the same efficacy, and oral metronidazole has a large number of side effects.

Table 1.

Treatment Guidelines for Bacterial Vaginosis.*

Treatment	Regimen
Recommended treatments	
Metronidazole	500 mg per os twice a day for 7 days
Metronidazole 0.75% gel	One applicator (5 g) intravaginally once a day for 5 days
Clindamycin 2% cream	One applicator (5 g) intravaginally at bedtime for 7 days
Alternative treatments	
Tinidazole	2 g per os once a day for 2 days
Tinidazole	1 g per os once a day for 5 days
Clindamycin	300 mg per os twice a day for 7 days
Clindamycin ovules	100 mg intravaginally at bedtime for 3 days

* The guidelines are from the Centers for Disease Control and Prevention[51]

A. vaginae, which is often resistant to metronidazole, suggests a high risk of relapse, suggesting that metronidazole is not an ideal empirical remedy. The exact relationship of bacterial biofilm associated with vaginosis with ineffective treatment is unknown. However, it is likely that biofilm infection is difficult to eradicate with antimicrobial therapy. The role of probiotics as additional agents in the treatment of bacterial vaginosis is under study [22]. In one study, oral lactobacilli in combination with metronidazole were more effective than metronidazole alone in the treatment of bacterial vaginosis [35].

Desquamative Inflammatory Vaginitis

Desquamative inflammatory vaginitis can occur in women of different ages, the disease is more common. It is caused by bacteria, yeast, viruses, parasites and other microorganisms. Some sexually transmitted infections (STIs) can also lead to vulvovaginitis. Environmental factors, such as poor personal hygiene and allergens, can also contribute to the occurrence of this disease. *Candida Albicans*, the causative agent of yeast infection, is the most common cause of vulvovaginitis in women of all ages. The use of antibiotics can lead to yeast infection, because at this time normal fungal bacteria that live inside the vagina are destroyed. Fungal infections usually cause itching in the genitals, the appearance of whitish discharge from the vagina. Another cause of vulvovaginitis is bacterial vaginosis, which is characterized by rapid growth of certain types of bacteria in the vagina. With bacterial vaginosis, grayish, fishy secretions may be released from the vagina. *Trichomonas vaginitis*, one of the most common sexually transmitted infections (STDs), is also a common cause of the disease. This infection leads to itching of the genitals, the appearance of an unpleasant vaginal smell, the release

of yellow-gray or greenish secretions from the vagina. Bathing in the bath, soap, intra-vaginal contraceptives, sprays and perfumes can also cause irritation, itching, rashes in the area of the genitals, clothing that is too dense or whose fabric does not absorb moisture can also contribute to the appearance of rashes. Inflamed tissues are more susceptible to infection than healthy ones, and many infections caused by microorganisms grow in a warm, humid, and dark place. In addition to contributing to the occurrence of vulvovaginitis, these factors also extend the recovery period. Lack of estrogens in the case of menstrual cessation can lead to dryness of the vagina and thinning of the skin of the vagina and vulva, which also leads to itching and burning in the genitals. Some skin diseases can cause chronic irritation and itching in the vulva area. Foreign objects, such as a tampon placed for too long, can also cause irritation and itching of the vulva, as well as an unpleasant smell. Non-specific vulvovaginitis (the exact cause of which is not determined) can occur at all ages, but most often occurs in young girls before puberty. After puberty, the environment inside the vagina becomes acidic, which usually prevents the passage of infection. Non-specific vulvovaginitis can occur in girls who do not observe personal hygiene, it is characterized by a smelly, brownish-green discharge and irritation of the vulva mucosa, vagina. This condition is usually associated with the rapid growth of bacteria present in the feces. These bacteria pass from the rectum to the vagina when they are rubbed back and forth after the stool is removed. If girls have unusual infections and recurrent, unexplained manifestations of vulvovaginitis, there are doubts about sexual assault. *Neisseria gonorrhoeae* is a microorganism that causes gonorrhoea. It is a causative agent of gonococcal vulvovaginitis in girls

who have sex. Gonorrhoea, which occurs due to vaginitis, is a disease that occurs through the genital tract. If laboratory tests confirm this diagnosis, it is advisable to conduct an examination of young girls for sexual abuse [11]. However, the term “desquamative inflammatory vaginitis” has priority and was first introduced in 1965 by Gray and Barnes. The term “aerobic vaginitis” was introduced in 2002 in relation to a disease caused by an abnormal vaginal microbiome, genomically defined as CST IV. The published literature on desquamative inflammatory vaginitis is still surprisingly limited, consisting mainly of retrospective case series or brief reviews [35].

Cause.

The main cause that causes desquamative inflammatory vaginitis is unknown, but it is dysbiosis of the normal vaginal microbiome associated with inflammation. In desquamative inflammatory vaginitis, the vagina is colonized by facultative bacteria, and not by obligate anaerobic bacteria that colonize the vagina in bacterial vaginosis. The microflora in desquamative inflammatory vaginitis usually consists of E. coli, Staphylococcus aureus, group B streptococcus or fecal enterococcus [11]. The microbiome of desquamative inflammatory vaginitis has also been sufficiently studied, as has the microbiome of bacterial vaginosis. Desquamative inflammatory vaginitis can also be a systemic inflammatory syndrome that causes inflammation of the vagina, leading to abnormal vaginal flora. As with bacterial vaginosis, understanding the mechanism underlying the loss of vaginal lactobacilli should shed light on the pathogenesis of desquamative inflammatory vaginitis[32].

Symptoms and Signs.

Signs and symptoms of desquamative inflammatory vaginitis include purulent vaginal discharge and a strong inflammatory reaction. Vaginal discharge is uniform and yellowish, without a fishy smell. In severe cases, there is irritation of the vulva and erythema of the vaginal mucosa

with exotic lesions or erosions. Symptoms may last for a long time and fluctuate, indicating a chronic or recurrent natural history [21].

Epidemiology.

In several studies that systematically analyzed the prevalence of desquamative inflammatory vaginitis among pregnant or non-pregnant women, the indicators ranged from 2 to 20%. One of the important limitations of epidemiological studies was the lack of standardized biomarkers for the diagnosis of desquamative inflammatory vaginitis [26]. The insufficiency of explicit diagnostic methods is compounded by the fact that the existence of this condition has not been universally recognized by clinicians. In our experience, highly symptomatic desquamative inflammatory vaginitis is relatively rare, while a less symptomatic form of vaginal dysbiosis, characterized by a decrease in the number of lactobacilli, an increase in the number of facultative bacteria and inflammation, is much more common. To what extent this dysbiosis turns into a symptomatic disease remains to be determined [17].

Diagnosis.

Examination of vaginal secretions under a microscope finds an increase in inflammatory cells and parabasal epithelial cells, and the vaginal flora is usually abnormal, with an increased pH.63. Diagnosis at the place of medical care is based on the presence of an increased number of leukocytes and parabasal epithelial cells [13, 31]. Microscopic examination of wet-coated preparations is the preferred method of diagnosis of desquamative inflammatory vaginitis, since Gram staining of the vaginal flora does not distinguish between bacterial vaginosis and desquamative inflammatory vaginitis. The use of conventional vaginal cultures is not recommended [36].

Treatment.

Recommended approaches to the treatment of desquamative inflammatory vaginitis are presented in Table 2 [37].

Table 2.

Treatment Recommendations for Desquamative Inflammatory Vaginitis.*

Treatment	Regimen
Recommended treatments	
Clindamycin 2% cream	Intravaginally daily at bedtime for 1 to 3 wk; consider maintenance therapy once or twice a week for 2–6 mo
Topical glucocorticoid Hydrocortisone, 300–500 mg	Intravaginally daily at bedtime for 3 wk; consider maintenance therapy once or twice a week for 2–6 mo
Clobetasol propionate	Intravaginally daily at bedtime for 1 wk (duration not evidence-based)
Alternative treatments	
Fluconazole	150 mg per os once a week as maintenance therapy
Topical vaginal estrogen	Twice a week

*The recommendations are from Reichman and Sobel [37].

The above treatment options have not been properly tested in randomized clinical trials. Metronidazole is ineffective in desquamative inflammatory vaginitis, and the ineffectiveness of metronidazole treatment in women with bacterial vaginosis may indicate desquamative inflammatory vaginitis. Clindamycin is active against a wide range of facultative bacteria associated with desquamative inflammatory vaginitis, and also has an anti-inflammatory effect[12]. In clinical practice, topical clindamycin, often used as a long-term maintenance therapy, seems to be an effective method of treating severe forms of desquamative inflammatory vaginitis. Maintenance therapy once a week is

usually used to reduce the risk of relapses or exacerbations [48]. An observational study has shown that topical application of 2% clindamycin, with or without 10% hydrocortisone, is useful in the treatment of severe desquamative inflammatory vaginitis. Women with desquamative inflammatory vaginitis characterized by a severe parabasal cell component may benefit from intravaginal use of estrogens as maintenance therapy [10, 41].

Conclusion

The ecosystem of the human vagina is very dynamic. The vaginal microbiome can affect host physiology, and

host physiology can affect the vaginal microbiome. Research is needed to better understand the interactions between the vaginal microbiome, host physiology, reproduction, and host defense. Recent genomic studies have expanded our knowledge of the vaginal microbiome. Future research based on genomic, proteomic and metabolomic methods may ultimately have a significant impact on women's reproductive health. Mechanisms that initiate and maintain colonization by vaginal lactobacilli, especially *L. crispatus*, in women of reproductive age needs clarification. New biomarkers of abnormal vaginal microbiome are needed for clinical practice. Microorganisms of the vaginal microbiome alter the innate immune response and barrier properties of the human vaginal epithelium. A significant increase in vaginal pH and violation of immune barriers increase susceptibility to sexually transmitted infections, and this, in turn, increases the burden of diseases caused by an abnormal vaginal microbiome. Understanding that the mechanisms that initiate and maintain a healthy vaginal microbiome will be important for the development of improved treatments for bacterial vaginosis and desquamative inflammatory vaginitis, as well as effective local microbicides for the prevention of HIV infection and other sexually transmitted infections.

Authors' Contributions: All authors were equally involved in the research and writing of this article.

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

Funding: There is no financial support and sponsorship.

Publication Information: The results of this study have not been previously published in other journals and are not pending review by other publishers

References:

1. Anahtar M. N. [et al.]. Cervicovaginal bacteria are a major modulator of host inflammatory responses in the female genital tract // *Immunity*. 2015. № 5 (42). C. 965–976.
2. Bagnall P., Rizzolo D. Bacterial vaginosis: A practical review // *JAAPA : official journal of the American Academy of Physician Assistants*. 2017. № 12 (30). C. 15–21.
3. Bautista C. T. [et al.]. Bacterial vaginosis: a synthesis of the literature on etiology, prevalence, risk factors, and relationship with chlamydia and gonorrhea infections // *Military Medical Research*. 2016. № 1 (3).
4. Bautista C.T. [et al.]. Association of Bacterial Vaginosis With Chlamydia and Gonorrhea Among Women in the U.S. Army // *American journal of preventive medicine*. 2017. № 5 (52). C. 632–639.
5. Benyas D., Sobel J.D. Mixed Vaginitis Due to Bacterial Vaginosis and Candidiasis // *Journal of lower genital tract disease*. 2022. № 1 (26). C. 68–70.
6. Bilardi J.E. [et al.]. The burden of bacterial vaginosis: women's experience of the physical, emotional, sexual and social impact of living with recurrent bacterial vaginosis // *PloS one*. 2013. № 9 (8).
7. Bradshaw C.S., Sobel J.D. Current Treatment of Bacterial Vaginosis-Limitations and Need for Innovation // *The Journal of infectious diseases*. 2016. № Suppl 1 (214 Suppl 1). C. S14–S20.
8. Coudray M.S., Madhivanan P. Bacterial vaginosis-A brief synopsis of the literature // *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2020. (245). C. 143–148.
9. Dionne-Odom J., Marrazzo J. Cervicitis: Balancing the Goals of Empiric Therapy and Antimicrobial Stewardship to Improve Women's Health // *Sexually transmitted diseases*. 2020. № 6 (47). C. 387–388.
10. Donders G.G. [et al.]. Vaginal pH and microbiota during fluconazole maintenance treatment for recurrent vulvovaginal candidosis (RVVC) // *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 2020. № 2 (97).
11. Donders G.G. [et al.]. Aerobic vaginitis: no longer a stranger // *Research in microbiology*. 2017. № 9–10 (168). C. 845–858.
12. Dovnik A. [et al.]. Treatment of vulvovaginal candidiasis: a review of the literature // *Acta dermatovenerologica Alpina, Pannonica, et Adriatica*. 2015. № 1 (24). C. 5–7.
13. Fan A. [et al.]. Aerobic vaginitis and mixed infections: comparison of clinical and laboratory findings // *Archives of gynecology and obstetrics*. 2013. № 2 (287). C. 329–335.
14. Fox E.P. [et al.]. Anaerobic bacteria grow within *Candida albicans* biofilms and induce biofilm formation in suspension cultures // *Current biology : CB*. 2014. № 20 (24). C. 2411–2416.
15. Gaydos C. A. [et al.]. Clinical Validation of a Test for the Diagnosis of Vaginitis // *Obstetrics and gynecology*. 2017. № 1 (130). C. 181–189.
16. Godha K. [et al.]. Human vaginal pH and microbiota: an update // *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 2018. № 6 (34). C. 451–455.
17. Goje O. [et al.]. Diagnosis of Vaginitis: New Thinking for a New Era // *Population health management*. 2021. № 5 (24). C. 616–621.
18. Gosmann C. [et al.]. Lactobacillus-Deficient Cervicovaginal Bacterial Communities Are Associated with Increased HIV Acquisition in Young South African Women // *Immunity*. 2017. № 1 (46). C. 29–37.
19. Hardy L. [et al.]. Unravelling the Bacterial Vaginosis-Associated Biofilm: A Multiplex *Gardnerella vaginalis* and *Atopobium vaginae* Fluorescence In Situ Hybridization Assay Using Peptide Nucleic Acid Probes // *PloS one*. 2015. № 8 (10).
20. Hillier S.L. [et al.]. Diagnosis and Treatment of Vaginal Discharge Syndromes in Community Practice Settings // *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2021. № 9 (72). C. 1538–1543.
21. Jahic M. [et al.]. Clinical characteristics of aerobic vaginitis and its association to vaginal candidiasis, trichomonas vaginitis and bacterial vaginosis // *Medical archives (Sarajevo, Bosnia and Herzegovina)*. 2013. № 6 (67). C. 428–430.
22. Kenyon C., Colebunders R., Crucitti T. The global epidemiology of bacterial vaginosis: a systematic review // *American journal of obstetrics and gynecology*. 2013. № 6 (209). C. 505–523.
23. Klatt N.R. [et al.]. Vaginal bacteria modify HIV tenofovir microbicide efficacy in African women // *Science (New York, N.Y.)*. 2017. № 6341 (356). C. 938–945.
24. Kong A.M. [et al.]. Diagnostic Testing of Vaginitis:

Improving the Value of Care // Population health management. 2021. № 4 (24). С. 515–524.

25. Li M. [et al.]. Prevalence and risk factors for bacterial vaginosis and cervicitis among 511 female workers attending gynecological examination in Changchun, China // Taiwanese journal of obstetrics & gynecology. 2019. № 3 (58). С. 385–389.

26. Liang Q. [et al.]. High-dose nifuratel for simple and mixed aerobic vaginitis: A single-center prospective open-label cohort study // The journal of obstetrics and gynaecology research. 2016. № 10 (42). С. 1354–1360.

27. Lohse M.B. [et al.]. Development and regulation of single- and multi-species *Candida albicans* biofilms // Nature reviews. Microbiology. 2018. № 1 (16). С. 19–31.

28. Mitchell C.M. [et al.]. Colonization of the upper genital tract by vaginal bacterial species in nonpregnant women // American journal of obstetrics and gynecology. 2015. № 5 (212). С. 611.e1-611.e9.

29. Muzny C.A. [et al.]. Identification of Key Bacteria Involved in the Induction of Incident Bacterial Vaginosis: A Prospective Study // The Journal of infectious diseases. 2018. № 6 (218). С. 966–978.

30. Muzny C.A. [et al.]. Host-vaginal microbiota interactions in the pathogenesis of bacterial vaginosis // Current opinion in infectious diseases. 2020. № 1 (33). С. 59–65.

31. Neal C.M. [et al.]. Noncandidal vaginitis: a comprehensive approach to diagnosis and management // American journal of obstetrics and gynecology. 2020. № 2 (222). С. 114–122.

32. Nwankwo T.O., Aniebue U.U., Umeh U.A. Syndromic Diagnosis in Evaluation of Women with Symptoms of Vaginitis // Current infectious disease reports. 2017. № 1 (19).

33. Nyirjesy P., Banker W.M., Bonus T.M. Physician Awareness and Adherence to Clinical Practice Guidelines in the Diagnosis of Vaginitis Patients: A Retrospective Chart Review // Population health management. 2020. № S1 (23). С. S13–S21.

34. Oerlemans E.F. M. [et al.]. The Dwindling Microbiota of Aerobic Vaginitis, an Inflammatory State Enriched in Pathobionts with Limited TLR Stimulation // Diagnostics (Basel, Switzerland). 2020. № 11 (10).

35. Paavonen J., Brunham R.C. Bacterial Vaginosis and Desquamative Inflammatory Vaginitis // The New England journal of medicine. 2018. № 23 (379). С. 2246–2254.

36. Qi W. [et al.]. Recent Advances in Presentation, Diagnosis and Treatment for Mixed Vaginitis // Frontiers in cellular and infection microbiology. 2021. (11).

37. Reichman O., Sobel J. Desquamative inflammatory vaginitis // Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology. 2014. № 7 (28). С. 1042–1050.

38. Reiter S., Kellogg Spadt S. Bacterial vaginosis: a primer for clinicians // Postgraduate medicine. 2019. № 1 (131). С. 8–18.

39. Saunders S. [et al.]. Effect of *Lactobacillus* challenge on *Gardnerella vaginalis* biofilms // Colloids and surfaces. B, Biointerfaces. 2007. № 2 (55). С. 138–142.

40. Scholes D. [et al.]. Long-term trends in *Chlamydia trachomatis* infections and related outcomes in a U.S. managed care population // Sexually transmitted diseases. 2012. № 2 (39). С. 81–88.

41. Shen J. [et al.]. Effects of low dose estrogen therapy on the vaginal microbiomes of women with atrophic vaginitis // Scientific reports. 2016. (6).

42. Sherrard J. [et al.]. 2018 European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge // International journal of STD & AIDS. 2018. № 13 (29). С. 1258–1272.

43. Smith S.B., Ravel J. The vaginal microbiota, host defence and reproductive physiology // The Journal of physiology. 2017. № 2 (595). С. 451–463.

44. Sonthalia S. [et al.]. Aerobic vaginitis - An underdiagnosed cause of vaginal discharge - Narrative review // International journal of STD & AIDS. 2020. № 11 (31). С. 1018–1027.

45. Soper D.E. Bacterial vaginosis and surgical site infections // American journal of obstetrics and gynecology. 2020. № 3 (222). С. 219–223.

46. Swidsinski A. [et al.]. Presence of a polymicrobial endometrial biofilm in patients with bacterial vaginosis // PloS one. 2013. № 1 (8).

47. Tidbury F.D. [et al.]. Non-antibiotic treatment of bacterial vaginosis-a systematic review // Archives of gynecology and obstetrics. 2021. № 1 (303). С. 37–45.

48. Tumietto F., Posteraro B., Sanguinetti M. Looking for appropriateness in the cure of mixed vaginitis: the role of fenticonazole as an empiric treatment // Future microbiology. 2019. (14). С. 1349–1355.

49. Venugopal S. [et al.]. Epidemiology and clinico-investigative study of organisms causing vaginal discharge // Indian journal of sexually transmitted diseases and AIDS. 2017. № 1 (38). С. 69–75.

50. Vieira-Baptista P. [et al.]. The International Society for the Study of Vulvovaginal Disease Vaginal Wet Mount Microscopy Guidelines: How to Perform, Applications, and Interpretation // Journal of lower genital tract disease. 2021. № 2 (25). С. 172–180.

51. Workowski K.A., Bolan G.A. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015 // MMWR. Recommendations and reports: Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports. 2015. № RR-03 (64). С. 1–138.

52. Vaginitis: Diagnosis and Treatment - American Family Physician [Электронный ресурс]. URL: <https://www.aafp.org/afp/2018/0301/p321.html> (дата обращения: 24.02.2022).

Contact information:

Smagulova Altnay Armanovna - resident of 2 years of study on the specialty "Obstetrics and gynecology adult, children", NCJSC "Semey Medical University", Semey, Republic of Kazakhstan.

Postal address: Republic of Kazakhstan, 070010, Ust-Kamenogorsk city, Sevastopol 20-20

E-mail: t.abilpeis@mail.ru

Telephone: 87477195950

Received: 17 May 2022 / Accepted: 15 August 2022 / Published online: 31 August 2022

DOI 10.34689/SH.2022.24.4.027

UDC: 618.2:616.12-008.331.1

PREECLAMPSIA: NEW INFORMATION ABOUT THE PATHOGENESIS, DEFINITIONS AND RECOMMENDATIONS. REVIEW.

Aiganym R. Rash¹,

Zaituna A. Khismetova², <https://orcid.org/0000-0001-5937-3045>

Aglen T. Anissova¹,

Kazbek A. Yermagambetov³

Nazym S. Iskakova¹, <https://orcid.org/0000-0001-5631-5499>

¹ Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty c., Republic of Kazakhstan;

² NCJSC "Semey medical university", Semey c., Republic of Kazakhstan;

³ Atyrau Regional Perinatal Center, Atyrau c., Republic of Kazakhstan

Abstract

Background. Hypertensive disorders of pregnancy - chronic hypertension, gestational hypertension and preeclampsia - are a unique problem, since pathology and its therapeutic treatment simultaneously affect the mother and fetus, sometimes putting their well-being in conflict with each other. Preeclampsia, in particular, is one of the most dangerous complications of pregnancy. Often manifested as first-time hypertension and proteinuria during the third trimester of pregnancy, preeclampsia can rapidly progress to serious complications, including death of both mother and fetus. Although the cause of preeclampsia is still being debated, clinical and pathological studies show that the placenta plays a central role in the pathogenesis of this syndrome.

Aim. To review the scientific literature sources on the pathogenesis and treatment of preeclampsia.

Search strategy. In this review we search full-text publications in English and Russian, which are devoted to the pathogenesis and new recommendations for the treatment of preeclampsia. Next databases were used in the process of literature search: Pubmed, Web of science, Cyberleninka, Google Scholar by keywords. The search period was 2000-2022 years. 1566 publications were identified on this topic. 46 articles corresponded to our research objective. *Inclusion criteria:* Publications of the level of evidence A, B: meta-analyses, systematic reviews, cohort and cross-sectional studies. *Exclusion criteria:* summary reports, newspaper articles and personal messages.

Results and conclusions. Preeclampsia is the leading cause of maternal morbidity and mortality worldwide, the only definitive treatment for which - delivery of the fetus and placenta - leads to significant morbidity and mortality of newborns.

Keywords: *preeclampsia, hypertensive disorders, proteinuria.*

Резюме

ПРЕЭКЛАМПСИЯ: НОВЫЕ СВЕДЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ, ОПРЕДЕЛЕНИЯХ И РЕКОМЕНДАЦИЯХ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

Айганым Р. Раш¹,

Зайтуна А. Хисметова², <https://orcid.org/0000-0001-5937-3045>

Аглен Т. Анисова¹,

Казыбек А. Ермагамбетов³,

Назым С. Искакова¹, <https://orcid.org/0000-0001-5631-5499>

¹ Казахский национальный университет имени С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, Республика Казахстан;

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

³ Атырауский областной перинатальный центр, г. Атырау, Республика Казахстан.

Актуальность. Гипертензивные расстройства беременности - хроническая гипертензия, гестационная гипертензия и преэклампсия - представляют собой уникальную проблему, поскольку патология и ее терапевтическое лечение одновременно влияют на мать и плод, иногда ставя их благополучие в противоречие друг с другом. Преэклампсия, в частности, является одним из самых опасных осложнений беременности. Часто проявляясь в виде впервые возникшей артериальной гипертензии и протеинурии в течение третьего триместра беременности, преэклампсия может быстро прогрессировать до серьезных осложнений, включая смерть как матери, так и плода. Хотя причина преэклампсии все еще обсуждается, клинические и патологические исследования показывают, что плацента играет центральную роль в патогенезе этого синдрома.

Цель. Провести анализ данных литературы по патогенезу и лечению преэклампсии.

Стратегия поиска. В исследовании изучены полнотекстовые публикации на английском и русском языках, которые посвящены патогенезу и новым рекомендациям по лечению преэклампсии. В процессе поиска литературы использованы следующие поисковые системы: Pubmed, Web of science, Cyberleninka, Google Scholar по ключевым словам. Временной период был обозначен 2000-2022 годами. По данной теме выявлено 1566 публикаций. Из них цели нашего исследования соответствовало 46 публикаций. *Критерии включения:* Публикации уровня доказательности А, В: мета-анализы, систематические обзоры, когортные и поперечные исследования. *Критерии исключения:* краткие отчеты, газетные статьи и личные сообщения.

Результаты и выводы. Преэклампсия является ведущей причиной материнской заболеваемости и смертности во всем мире, единственное окончательное лечение которой - родоразрешение плода и плаценты - приводит к значительной заболеваемости и смертности новорожденных.

Ключевые слова: преэклампсия, гипертензивные расстройства, протеинурия.

Түйіндеме

ПРЕЭКЛАМПСИЯ: ПАТОГЕНЕЗ, АНЫҚТАМАЛАР МЕН ҰСЫНЫСТАР ТУРАЛЫ ЖАҢА АҚПАРАТ. ӘДЕБИЕТТІК ШОЛУ.

Айғаным Р. Раш¹,

Зайтуна А. Хисметова², <https://orcid.org/0000-0001-5937-3045>

Аглен Т. Анисова¹,

Казыбек А. Ермагамбетов³,

Назым С. Искакова¹, <https://orcid.org/0000-0001-5631-5499>

¹ С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

² КеАҚ «Семей медицина университеті», Семей қ., Қазақстан Республикасы;

³ Атырау облыстық перинаталды орталығы, Атырау қ., Қазақстан Республикасы.

Кіріспе. Жүктіліктің гипертензиялық бұзылыстары-созылмалы гипертензия, гестациялық гипертензия және преэклампсия —бұл ерекше проблема, өйткені патология және оның емі ана мен ұрыққа бір уақытта әсер етеді, кейде олардың әл-ауқатын бір-біріне қайшы келтіреді. Преэклампсия, атап айтқанда, жүктіліктің ең қауіпті асқынуларының бірі болып табылады. Көбінесе жүктіліктің үшінші триместрінде алғаш рет пайда болған артериялық гипертензия және протеинурия түрінде көрінетін преэклампсия ананың да, ұрықтың да өлімін қоса алғанда, ауыр асқынуларға тез жетуі мүмкін. Преэклампсияның себебі әлі де талқыланғанымен, клиникалық және патологиялық зерттеулер плацента осы синдромның патогенезінде басты рөл атқаратынын көрсетеді.

Мақсаты. Преэклампсия патогенезі және емдеу туралы әдебиеттерге талдау жүргізу.

Іздеу стратегиясы. Преэклампсияның патогенезі және емі бойынша жаңа ұсыныстар туралы ағылшын және орыс тілдеріндегі толық мәтінді басылымдар зерттелді. Әдебиеттерді іздеу барысында келесі іздеу жүйелері қолданылды: Pubmed, Web of science, Cyberleninka, Google Scholar кілт сөздер бойынша сараптама жүргізілді. Уақыт кезеңі 2000-2022 жылдармен белгіленді. Осы тақырып бойынша 1566 жарияланым анықталды. Олардың ішінде біздің зерттеуіміздің мақсатына 46 мақала сәйкес келді. *Қосу критерийлері:* А, В дәлелділік деңгейінің жарияланымдары: мета-талдаулар, жүйелі шолулар, когорттық және көлденең зерттеулер. *Шығару критерийлері:* қысқаша есептер, газет мақалалары және жеке хабарламалар.

Нәтижелер мен қорытындылар. Преэклампсия бүкіл әлемде ана ауруы мен өлім — жітімнің жетекші себебі болып табылады, оның жалғыз түпкілікті емі — ұрық пен плацентаның туылуы-жаңа туған нәрестелердің айтарлықтай ауруы мен өліміне әкеледі.

Түйінді сөздер: преэклампсия, гипертензиялық бұзылыстар, протеинурия.

Bibliographic citation:

Rash A.R., Khismetova Z.A., Anisova A.T., K.A. Yermagambetov, N.S. Iskakova Preeclampsia: new information about the pathogenesis, definitions and recommendations. Review // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2022, (Vol.24) 4, pp. 224-230. doi 10.34689/SH.2022.24.4.027

Rash A.P., Хисметова З.А., Анисова А.Т., Ермагамбетов К.А., Искакова Н.С. Преэклампсия: новые сведения о патогенезе, определениях и рекомендациях. Обзор литературы // Наука и Здоровоохранение. 2022. 4(Т.24). С. 224-230. doi 10.34689/SH.2022.24.4.027

Rash A.P., Хисметова З.А., Анисова А.Т., Ермагамбетов К.А., Искакова Н.С. Преэклампсия: патогенез, анықтамалар мен ұсыныстар туралы жаңа ақпарат. Әдебиеттік шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2022. 4 (Т.24). Б. 224-230. doi 10.34689/SH.2022.24.4.027

Introduction.

Preeclampsia usually manifests around the 20th week of pregnancy with symptoms of hypertension and proteinuria. Delayed childbearing in developed countries increases the risk factors associated with preeclampsia, which include the elderly age of the mother, obesity and/or vascular diseases. Inadequate prenatal care partly explains the continued high prevalence in developing countries. In this review, we describe representations of the most recent concepts of the pathogenesis of preeclampsia. We also describe in detail the updated definitions, classification scheme and treatment goals for hypertensive pregnancy disorders proposed by obstetric and hypertensive societies around the world. There has been a shift towards considering preeclampsia as a systemic disease with widespread endothelial damage and potential impact on future cardiovascular diseases, rather than as a self-limiting phenomenon. At least now we know that preeclampsia does not end with placental abruption. In conclusion, we summarize the latest strategies for the prevention and treatment of preeclampsia. A deeper understanding of this organization will help in the care of at-risk women before childbirth and for decades after. Preeclampsia is a common disease characteristic of pregnancy, which is manifested by hypertension and various organ disorders, including disorders in the kidneys, liver and lungs. Currently, the only definitive treatment for preeclampsia is termination of pregnancy and delivery of the newborn and placenta. Women with a mild form of preeclampsia in premature pregnancy, as a rule, are shown expectant management to improve the maturity of the fetus, which often requires medical treatment of the mother. In recent decades, there has been increasing evidence that the underlying mechanism of preeclampsia, an endothelial disease, is not limited to pregnancy, but increases the risk of cardiovascular diseases in later life.

Objective. To review the scientific literature sources on the pathogenesis and treatment of preeclampsia.

Search strategy. In this review we search full-text publications in English and Russian, which are devoted to the pathogenesis and new recommendations for the treatment of preeclampsia. Next databases were used in the process of literature search: Pubmed, Web of science, Cyberleninka, Google Scholar by keywords. The search period was 2000-2022 years. 1566 publications were identified on this topic. 46 articles corresponded to our research objective. Inclusion criteria: Publications of the level of evidence A, B: meta-analyses, systematic reviews, cohort and cross-sectional studies. Exclusion criteria: summary reports, newspaper articles and personal messages.

Search results and discussion.

The diagnosis of preeclampsia is made by measuring blood pressure, where the indicators exceed more than 140/90 mmHg and protein excretion in urine exceeding 300 mg/day. However, in the absence of significant proteinuria and high blood pressure, in the presence of any damage to the end organs, such as impaired liver function, thrombocytopenia, renal failure, pulmonary edema or cerebral circulatory disorders, it is sufficient to make a diagnosis. Both mothers suffering from preeclampsia and their children may develop long-term complications.

Preeclampsia is observed worldwide in 3-5% of all pregnancies [5]. According to the World Health Organization, hypertension during pregnancy is the leading cause of maternal mortality, accounting for 16% in industrialized countries and up to 25% in developing countries. Symptoms occur before or during pregnancy or even after childbirth. Preeclampsia is one of the main causes of premature birth, and if left untreated, it can lead to fatal outcomes for mother and child.

Pathogenesis

The pathogenesis of preeclampsia, as well as a number of pregnancy complications, is associated with endothelial dysfunction. The pathogenesis of preeclampsia is associated with a decrease in placenta perfusion due to a violation of cytotrophoblast invasion in the spiral artery of the uterus. In normal conditions, the spiral arteries lose their endothelial and muscular layers during the transformation and move to the sinusoids, which provide blood flow to the nasal space of the placenta, and this adaptation occurs by the 20th week of pregnancy.

In pathological conditions, a decrease in placental perfusion leads to the release of the soluble VEGF receptor-sFlt-1, which neutralizes the circulating endothelial growth factor. As a result of such changes, the blood vessels become unstable to vasopressors. Systemic endothelial dysfunction develops. Perfusion of organs and tissues, first of all - the placenta, kidneys, brain and liver, is disrupted.

The pathogenesis of preeclampsia is still being investigated, and significant progress has been made over the past 10 years. Placenta remains the main cause of preeclampsia, as removal of the placenta is necessary to reduce symptoms [40]. Postmortem examination of placentas with progressive preeclampsia often reveals numerous placental infarcts and sclerotic narrowing of arterioles [43]. Studies conducted on animals and humans have shown defective trophoblast invasion with concomitant uteroplacental hypoperfusion, which can lead to preeclampsia [13, 27]. Two models were created: incomplete remodeling of the spiral artery in the uterus, contributing to placental ischemia (stage 1), and the release of antiangiogenic factors from the ischemic placenta into the maternal bloodstream, contributing to endothelial damage (stage 2). During implantation, placental trophoblasts penetrate into the uterus and cause remodeling of the spiral arteries, simultaneously obliterating the middle shell of the spiral arteries of the myometrium; this allows the arteries to adapt to increased blood flow regardless of changes in the vasomotor functions of the mother to nourish the developing fetus [19]. Part of this remodeling requires trophoblasts to adopt the endothelial phenotype and its various adhesion molecules. In case of remodeling disorders, the placenta will be deprived of oxygen, which leads to a state of relative ischemia and increased oxidative stress during states of intermittent perfusion. This abnormal remodeling of the spiral artery was described 50 years ago in pregnant women with arterial hypertension [11]. Since that time, it has been a central pathogenic factor in pregnancies complicated by intrauterine growth retardation, gestational hypertension and preeclampsia [6]. One limitation of this hypothesis is that these results are not specific to preeclampsia and may explain the difference in

manifestations between placental preeclampsia and maternal preeclampsia.

Subtypes of preeclampsia

Back in 1996, scientists Nes and Roberts proposed dividing preeclampsia into placental and maternal, [39] others were divided into early onset (34 weeks of pregnancy) and late onset (34 weeks of pregnancy) [9]. These types have different etiologies and phenotypes. In placental or early preeclampsia, the etiology is abnormal placentation in hypoxia with higher levels of sFlt-1, lower PIGF and a higher ratio of sFlt-1 to PIGF compared to maternal preeclampsia [21, 28]. It has also been shown that uterine Dopplerography has a higher accuracy in identifying patients who will subsequently develop preeclampsia with an early rather than late onset [34–36]. The data obtained confirm the abnormally high impedance of blood flow in the uterine arteries, which was associated with a violation of the physiological transformation of spiral arteries [1, 12]. In late-onset preeclampsia, the problem arises due to the interaction between the presumably normal placenta and maternal factors that suffer from endothelial dysfunction, which makes them susceptible to microvascular damage. These types of classification have prognostic value, since placental or early preeclampsia is associated with a significantly higher risk of complications in mother and child [30, 37]. They also have a greater prevalence of placental lesions, especially between 28 and 32 weeks of pregnancy [29]. Therefore, placental or early preeclampsia is associated with fetal growth restriction and unfavorable outcomes for the mother and newborn [31, 32]. Late preeclampsia is a decompensated reaction to oxidative stress in the placenta caused by a dysfunctional maternal endothelium. Endothelial dysfunction, which is one of the aspects of the systemic inflammatory response of the mother, can lead to generalized vasoconstriction and a decrease in blood flow to various organs, including the heart, kidneys and brain [4]. since the level of pathology is not associated with the placenta, this is usually associated with a lower frequency of fetal involvement and more favorable perinatal outcomes. [42]. Despite the pathophysiological differences between these subtypes of preeclampsia, it should be recognized that the difference is not always clear, since the two subtypes may have a significant overlap, for example, in an elderly woman with vascular diseases who has abnormal placentation. Thus, although subtyping can be useful in understanding and predicting the condition, most patients with preeclampsia have elements of both pathologies.

The placenta plays a crucial role in the development of preeclampsia, since in most cases, the removal of the placenta solves this problem. During a normally developing pregnancy, trophoblasts, which are cells that make up the outer layer of the blastocyst, penetrate into the spiral arteries of the uterus. As part of this process, trophoblasts adopt an endothelial phenotype by expressing adhesion molecules that are found on the surface of endothelial cells. The reconstructed vascular network ensures the proper development of the placenta. in a pregnant woman with preeclampsia the vascular network remains unchanged, and, consequently, the blood flow in the placental bed is aberrant and incompatible with the normal development of the fetus. The hypothesis that defective trophoblastic

invasion with concomitant uteroplacental hypoperfusion can lead to preeclampsia, which is confirmed by studies on animals and humans. Pathoanatomic examination of placentas with progressive preeclampsia often reveals numerous placental infarcts and sclerotic narrowing of arterioles. As a rule, in women with preeclampsia, ultrasound evaluation of uteroplacental blood flow decreases, and vascular resistance of the uterus increases. These vascular changes associated with mechanical narrowing of the uterine arteries or aorta, in turn, lead to placental ischemia, hypertension, proteinuria and, variously, glomerular endotheliosis in several animal species [13, 26]. However, placental ischemia alone, as is observed with restriction of intrauterine growth not enough for the development of preeclampsia. Thus, although uteroplacental ischemia is an important trigger of preeclampsia, in some cases it may be absent, and the mother's response to placental ischemia is variable. Hypoxia causes abnormal placental development as described above; cytotrophoblasts cultured in vitro under hypoxic conditions often cannot fully penetrate into the surface adhesion molecules and change them [43].

In the first trimester of pregnancy, large changes occur in the systemic circulation of a woman. The blood vessels of the kidneys increase in diameter, and this vasodilating reaction leads to an increase in the flow of renal plasma and the glomerular filtration rate [18]. Generalized damage

to the endothelium of the kidneys, liver and brain of the mother at the cellular level occurs after the release of toxic factors from the affected placenta. Many serum markers of endothelial activation and endothelial dysfunction are impaired in women diagnosed with preeclampsia; these markers include Willebrand antigen, cellular fibronectin, soluble tissue factor, soluble E-selectin, platelet growth factor and endothelin. Women with preeclampsia have hypersensitivity to the vasoconstrictors angiotensin II and norepinephrine [18]. Patients with this diagnosis have impaired endothelium-dependent vasorelaxation. Compared with women with normal blood pressure, patients with preeclampsia have problems with hypercoagulation. In fact, activation of coagulation in preeclampsia occurs in the early stages of the disease and often precedes clinical symptoms. It is believed that glomerular endotheliosis, a type of renal thrombotic microangiopathy, is responsible for impaired renal function present in preeclampsia [44]. Preeclampsia is associated with increased fibrin deposition in the renal glomeruli [38]. Pathoanatomic studies of renal tissues in patients with preeclampsia showed the presence of diffuse fibrin deposition. Although the cause of preeclampsia has not yet been determined, it is believed that its manifestations, including endothelial dysfunction, hypertension and proteinuria, are mediated by high circulating concentrations of antiangiogenic proteins, such as soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1 or sVEGFR1) [2].

Outcomes for neonate

Hypoperfusion of the placenta can cause fetal growth retardation and lack of water. Children born after pregnancy complicated by preeclampsia have an average of 5% lower birth weight compared to children born after uncomplicated pregnancy. This decrease is even more noticeable in women with pregnancies complicated by early preeclampsia, whose birth weight is on average 23% lower

than expected based on gestational age [33]. In accordance with this, the fetal mortality rate increases; 5.2 per 1000 fetal deaths in women with preeclampsia versus 3.6 per 1000 in women with uncomplicated pregnancy. In women with early preeclampsia, the risk of stillbirth is even seven times higher compared to normotensive pregnancies [15]. Unfavorable intrauterine environment in women with preeclampsia is a significant factor in premature birth, most often iatrogenic [10]. Premature birth is the leading cause of neonatal morbidity and mortality in the world [14]. This is due to higher rates of respiratory distress syndrome in infants, intraventricular hemorrhages, sepsis, bronchopulmonary dysplasia and disability in the development of the nervous system in childhood [41]. In preterm labor, antenatal corticosteroid therapy reduces neonatal morbidity and mortality; in spontaneous preterm labor, as well as in pregnancy complicated by premature hypertensive disorders.

Outcomes for mothers

According to the results of numerous clinical studies of women with preeclampsia, they show an increased risk of developing cardiovascular diseases later in life [3]. A frequently cited meta-analysis of prospective and retrospective cohort studies involving 3,488,160 women showed that the relative risk of hypertension was 3.70 (95% CI 2.70 to 5.05) after 14.1 years of weighted average follow-up and that the relative risk of coronary heart disease and stroke was 2.16 (95% CI 1.86-2.52) after 11.7 years and 1.81 (95% CI 1.45-2.27) after 10.4 years, respectively [5]. Three separate studies conducted in Norway, California and Taiwan have shown that women with preeclampsia have a 12-fold increased risk of developing cardiovascular diseases [23, 26, 30]. Additional adverse outcomes, such as an increased risk of kidney disease, have also been reported [46], metabolic disorders [45] and death. Preeclampsia with early onset led to a higher risk of damage to the end organs from the point of view of the cardiovascular, respiratory, central nervous, renal and hepatic systems compared with late onset [24]. These clinical studies, however, do not determine whether preeclampsia is a cause or a marker of long-term vascular disease.

At a later age after preeclampsia, women are at increased risk of developing cardiovascular diseases. In a cohort study based on the Danish registry, 700,000 women were examined with an average follow-up period of 14.6 years [25]. After severe preeclampsia (defined as HR $\geq 160/110$ mmHg or proteinuria 5.0 g/24 h) 6-fold (range: from 5.45 to 6.77) increase in arterial hypertension, 1.7-fold (range: from 1.22 to 2.40) increase in coronary heart disease, 1.9-fold (range: from 1.35 to 2.70) increase in thromboembolism and 4-fold (range: from 3.04 to 4.46) type increase. There were 2 cases of diabetes mellitus. Bellamy et al. conducted a systematic review with meta-analysis, which involved more than three million women 10-15 years after pregnancy, and found similar results; women with a history of preeclampsia had a 3.7 increased risk of hypertension, a 2.2 increased risk of coronary heart disease, a 1.8 increased risk of stroke and a 1.19 increased risk of venous thromboembolism compared to women without preeclampsia [5]. Two years after delivery, 30% of women who had gestational hypertension or preeclampsia

at term had hypertension, and 25% of them had metabolic syndrome [17]. The severity of preeclampsia is associated with the severity of cardiovascular diseases later in life. In women from 3 months to 5 years after pregnancy, 45% who had early-onset preeclampsia had hypertension compared to 25% who had late-onset preeclampsia [45]. In addition to the fact that the risk of cardiovascular diseases increases, also the onset of hypertension occurs at a younger age: 7.7 years earlier in women with hypertensive pregnancy disorder than in women without a history of pregnancy complications [16]. Although there is still insufficient research on whether preeclampsia is a cause of cardiovascular risk or is a marker, this is an opportunity for the prevention of CVD at a relatively young age.

Pre-conception counseling, prevention, treatment and postpartum care for preeclampsia

Care for a woman at risk of developing preeclampsia begins with a consultation before conception, followed by prevention, treatment and appropriate postpartum supervision. A detailed overview of this topic is beyond the scope of this article. However, we would like to highlight a few important points. ACOG recommends that women who have had preeclampsia during a previous pregnancy seek counseling and evaluation before conception. In addition, they recommend that women with a history of chronic hypertension should not use angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers for those who wish to become pregnant. We agree with counseling on prejudice in high-risk individuals; however, we do not recommend against the use of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in women with concomitant diseases such as diabetes, proteinuria or CKD, due to weak signs of congenital malformations in the first trimester [8, 22]. We recommend that you stop taking these medications after confirming pregnancy. Postpartum follow-up, according to ACOG recommendations, includes obtaining a profile of the cardiovascular system, including an annual assessment of blood pressure, lipids, fasting blood glucose and body mass index, in women with a history of premature preeclampsia or recurrent preeclampsia. It is recognized that the evidence underlying these recommendations is small, and therefore health care providers should individualize their decisions based on the value of this information versus convenience and cost.

The only decisive method of treating preeclampsia is the removal of the placenta and, consequently, the fetus. Due to the two conflicting interests of mother and child, timely delivery is one of the main problems of preeclampsia, especially in women with early onset of preeclampsia. Women with preeclampsia are at risk of developing acute renal or hepatic insufficiency, liver rupture, pulmonary edema, brain hemorrhage, disseminated intravascular coagulation and eclampsia progression, while their risk of placental abruption, mortality increases compared to women without preeclampsia. If preeclampsia is diagnosed after 37 weeks of pregnancy, induction of labor is the best choice for the mother and newborn [20]. If mild preeclampsia or hypertension caused by pregnancy occurs at 34-37 weeks of pregnancy, it is necessary to conduct a wait-and-see observation until clinical deterioration is justified; immediate delivery significantly increased the risk

of respiratory distress syndrome of newborns, and adverse outcomes in mothers were not clinically significant [7].

Conclusion. Preeclampsia is a common disease among pregnant women, which has a serious impact on long-term outcomes for both women and their children. Women with a history of preeclampsia are later prone to cardiovascular diseases. This implies the ability to develop and evaluate prevention programs at a relatively young age. The potential impact of maternal treatment, including medication and the duration of exposure to an unfavorable intrauterine environment, on long-term outcomes for children is unclear and should be evaluated in order to reduce adverse outcomes. Thus, due to our ever-expanding understanding of the pathogenesis of preeclampsia, and now the revised definition of preeclampsia, we hope to more accurately diagnose and treat these patients. In addition, recognizing the long-term effects of this education will hopefully improve our care for these women during pregnancy and for decades after.

Authors' Contributions: All authors were equally involved in the research and writing of this article.

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

Funding: There is no financial support and sponsorship.

Publication Information: The results of this study have not been previously published in other journals and are not pending review by other publishers

References:

1. Aardema M. W. [et al.]. Uterine artery Doppler flow and uteroplacental vascular pathology in normal pregnancies and pregnancies complicated by preeclampsia and small for gestational age fetuses // *Placenta*. 2001. № 5 (22). C. 405–411.
2. Ahmad S., Ahmed A. Elevated placental soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 inhibits angiogenesis in preeclampsia // *Circulation research*. 2004. № 9 (95). C. 884–891.
3. Ahmed R. [et al.]. Pre-eclampsia and future cardiovascular risk among women: a review // *Journal of the American College of Cardiology*. 2014. № 18 (63). C. 1815–1822.
4. Amaral L. M. [et al.]. Preeclampsia: long-term consequences for vascular health // *Vascular health and risk management*. 2015. (11). C. 403–415.
5. Bellamy L. [et al.]. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis // *BMJ (Clinical research ed.)*. 2007. № 7627 (335). C. 974–977.
6. Bokslag A. [et al.]. Preeclampsia; short and long-term consequences for mother and neonate // *Early human development*. 2016. (102). C. 47–50.
7. Broekhuijsen K. [et al.]. Immediate delivery versus expectant monitoring for hypertensive disorders of pregnancy between 34 and 37 weeks of gestation (HYPITAT-II): an open-label, randomised controlled trial // *Lancet (London, England)*. 2015. № 9986 (385). C. 2492–2501.
8. Cooper W. O. [et al.]. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors // *The New England journal of medicine*. 2006. № 23 (354). C. 2443–2451.
9. Dadelszen P. Von, Magee L. A., Roberts J. M. Subclassification of preeclampsia // *Hypertension in pregnancy*. 2003. № 2 (22). C. 143–148.
10. Davies E. L., Bell J. S., Bhattacharya S. Preeclampsia and preterm delivery: A population-based case-control study // *Hypertension in pregnancy*. 2016. № 4 (35). C. 510–519.
11. Dymara-Konopka W., Laskowska M., Oleszczuk J. Preeclampsia - Current Management and Future Approach // *Current pharmaceutical biotechnology*. 2018. № 10 (19). C. 786–796.
12. Espinoza J. [et al.]. Normal and abnormal transformation of the spiral arteries during pregnancy // *Journal of perinatal medicine*. 2006. № 6 (34). C. 447–458.
13. Gilbert J. S., Babcock S. A., Granger J. P. Hypertension produced by reduced uterine perfusion in pregnant rats is associated with increased soluble fms-like tyrosine kinase-1 expression // *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*. 2007. № 6 (50). C. 1142–1147.
14. Goldenberg R. L. [et al.]. Epidemiology and causes of preterm birth // *Lancet (London, England)*. 2008. № 9606 (371). C. 75–84.
15. Harmon Q. E. [et al.]. Risk of fetal death with preeclampsia // *Obstetrics and gynecology*. 2015. № 3 (125). C. 628–635.
16. Heida K. Y. [et al.]. Earlier Age of Onset of Chronic Hypertension and Type 2 Diabetes Mellitus After a Hypertensive Disorder of Pregnancy or Gestational Diabetes Mellitus // *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*. 2015. № 6 (66). C. 1116–1122.
17. Hermes W. [et al.]. Cardiovascular risk factors in women who had hypertensive disorders late in pregnancy: a cohort study // *American journal of obstetrics and gynecology*. 2013. № 6 (208). C. 474.e1-474.e8.
18. Karumanchi S. A. [et al.]. Preeclampsia: a renal perspective // *Kidney international*. 2005. № 6 (67). C. 2101–2113.
19. Kaufmann P., Black S., Huppertz B. Endovascular trophoblast invasion: implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia // *Biology of reproduction*. 2003. № 1 (69). C. 1–7.
20. Koopmans C. M. [et al.]. Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia after 36 weeks' gestation (HYPITAT): a multicentre, open-label randomised controlled trial // *Lancet (London, England)*. 2009. № 9694 (374). C. 979–988.
21. Levine R. J. [et al.]. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia // *The New England journal of medicine*. 2004. № 7 (350). C. 672–683.
22. Li D. K. [et al.]. Maternal exposure to angiotensin converting enzyme inhibitors in the first trimester and risk of malformations in offspring: a retrospective cohort study // *BMJ (Clinical research ed.)*. 2011. № 7829 (343).
23. Lin Y. S. [et al.]. Effect of pre-eclampsia-eclampsia on major cardiovascular events among peripartum women in Taiwan // *The American journal of cardiology*. 2011. № 2 (107). C. 325–330.
24. Lisonkova S. [et al.]. Maternal morbidity associated with early-onset and late-onset preeclampsia // *Obstetrics and gynecology*. 2014. № 4 (124). C. 771–781.
25. Lykke J. A. [et al.]. Hypertensive pregnancy disorders and subsequent cardiovascular morbidity and type 2 diabetes mellitus in the mother // *Hypertension*

(Dallas, Tex. : 1979). 2009. № 6 (53). C. 944–951.

26. *Magnussen E. B. [et al.]*. Hypertensive disorders in pregnancy and subsequently measured cardiovascular risk factors // *Obstetrics and gynecology*. 2009. № 5 (114). C. 961–970.

27. *Makris A. [et al.]*. Uteroplacental ischemia results in proteinuric hypertension and elevated sFLT-1 // *Kidney international*. 2007. № 10 (71). C. 977–984.

28. *Masuyama H. [et al.]*. Different profiles of circulating angiogenic factors and adipocytokines between early- and late-onset pre-eclampsia // *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2010. № 3 (117). C. 314–320.

29. *Moldenhauer J. S. [et al.]*. The frequency and severity of placental findings in women with preeclampsia are gestational age dependent // *American journal of obstetrics and gynecology*. 2003. № 4 (189). C. 1173–1177.

30. *Mongraw-Chaffin M. L., Cirillo P. M., Cohn B. A.* Preeclampsia and cardiovascular disease death: prospective evidence from the child health and development studies cohort // *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*. 2010. № 1 (56). C. 166–171.

31. *Murphy D. J., Stirrat G. M.* Mortality and morbidity associated with early-onset preeclampsia // *Hypertension in pregnancy*. 2000. № 2 (19). C. 221–231.

32. *Ness R. B., Sibai B. M.* Shared and disparate components of the pathophysiologies of fetal growth restriction and preeclampsia // *American journal of obstetrics and gynecology*. 2006. № 1 (195). C. 40–49.

33. *Ødegård R. A. [et al.]*. Preeclampsia and fetal growth // *Obstetrics & Gynecology*. 2000. № 6 (96). C. 950–955.

34. *Papageorgiou A. T. [et al.]*. Multicenter screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by transvaginal uterine artery Doppler at 23 weeks of gestation // *Ultrasound in obstetrics & gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2001. № 5 (18). C. 441–449.

35. *Papageorgiou A.T. [et al.]*. Second-trimester uterine artery Doppler screening in unselected populations: a review // *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. 2002. № 2 (12). C. 78–88.

36. *Papageorgiou A.T., Campbell S.* First trimester screening for preeclampsia // *Current opinion in obstetrics & gynecology*. 2006. № 6 (18). C. 594–600.

37. *Paruk F., Moodley J.* Maternal and neonatal outcome in early- and late-onset pre-eclampsia // *Seminars in neonatology: SN*. 2000. № 3 (5). C. 197–207.

38. *Pinheiro M. B., Gomes K. B., Dusse L. M. S.* Fibrinolytic system in preeclampsia // *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2013. (416). C. 67–71.

39. *Rana S. [et al.]*. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives // *Circulation research*. 2019. № 7 (124). C. 1094–1112.

40. *Roberts J. M., Hubel C. A.* The two stage model of preeclampsia: variations on the theme // *Placenta*. 2009. № Suppl A (30 Suppl A). C. 32–37.

41. *Saigal S., Doyle L. W.* An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood // *Lancet (London, England)*. 2008. № 9608 (371). C. 261–269.

42. *Sibai B., Dekker G., Kupferminc M.* Pre-eclampsia // *Lancet (London, England)*. 2005. № 9461 (365). C. 785–799.

43. *Sircar M., Thadhani R., Karumanchi S.A.* Pathogenesis of preeclampsia // *Current opinion in nephrology and hypertension*. 2015. № 2 (24). C. 131–138.

44. *Stillman I. E., Karumanchi S. A.* The glomerular injury of preeclampsia // *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*. 2007. № 8 (18). C. 2281–2284.

45. *Veerbeek J.H.W. [et al.]*. Cardiovascular disease risk factors after early-onset preeclampsia, late-onset preeclampsia, and pregnancy-induced hypertension // *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*. 2015. № 3 (65). C. 600–606.

46. *Vikse B.E. [et al.]*. Preeclampsia and the risk of end-stage renal disease // *The New England journal of medicine*. 2008. № 8 (359). C. 800–809.

Контактные данные

Рәш Айғаным Рәшқызы, резидент акушер-гинеколог, Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 010000, г. Нур-Султан, ул. Туркестан 16/4

E-mail: rash.aiganym@mail.ru

Телефон: 7 707 4000 978

Received: 13 June 2022 / Accepted: 15 August 2022 / Published online: 31 August 2022

DOI 10.34689/SH.2022.24.4.028

UDC 616-083.88- 14.882

COMPARATIVE ANALYSIS OF MEDICAL TECHNICIAN SERVICE SYSTEMS IN FOREIGN COUNTRIES AND THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN. LITERATURE REVIEW

Diana G. Ygiyeva¹, <https://orcid.org/0000-0001-8391-8842>

Lyudmila M. Pivina¹, <https://orcid.org/0000-0002-8035-4866>

Galymzhan N. Abilov²,

Asylzhan M. Messova¹, <https://orcid.org/0000-0001-5373-0523>

Almas A. Dyussupov¹, <https://orcid.org/0000-0002-2086-8873>

Gulnara B. Batenova¹, <https://orcid.org/0000-0003-3198-1860>

Sabit M. Zhussupov³, <https://orcid.org/0000-0002-0551-126X>

Ayaulym E. Akhmetova¹, <https://orcid.org/0000-0002-4593-9404>

Maksim R. Pivin¹, <https://orcid.org/0000-0001-7206-8029>

Adilzhan G. Zhumagaliyev¹, <https://orcid.org/0000-0002-2364-375X>

Oxana A. Yurkovskaya¹, <https://orcid.org/0000-0002-6251-5574>

¹ NCJSC «Semey Medical University», Semey c., Republic of Kazakhstan;

² NCJSC "Social Health Insurance Fund", The Branch in the Abay region, Semey c., Republic of Kazakhstan;

³ Pavlodar branch of NCJSC «Semey Medical University», Pavlodar city, Republic of Kazakhstan.

Abstract

Introduction. In emergency situations, the first people on the scene may be persons who do not have a professional medical education, but who have been trained in the skills of providing primary pre-hospital medical care. Their actions in most cases are key in saving the patient's life.

The aim of the study is a comparative analysis of the organization of the service of medical technicians in various countries for its successful implementation in the Republic of Kazakhstan.

Materials and methods. A search was made for scientific publications in evidence-based medicine databases (PubMed, UpToDate, TripDatabase, ResearchGate, GoogleScholar and CyberLeninka. Search keywords: "Emergency medical technician", "emergency medical services", "emergency healthcare system", "paramedic", and " medical first responder." A total of 467 references were found, of which 49 articles were selected for further analysis.

Results. In foreign countries, the functions of medical technicians are limited to basic skills in the form of cardiopulmonary resuscitation, automatic external defibrillation, hemorrhage control, limb, and pelvic immobilization, and oxygen therapy; they are trained in ECG recording and interpretation in myocardial infarction and are licensed to use a limited range of drugs used in shock, myocardial infarction, hypoglycemia, or drug poisoning. The duration of the training course ranges from 40 to 84 hours, depending on the number of skills acquired. According to the Order of the Minister of Health of the Republic of Kazakhstan dated December 15, 2020, in our country, first aid can be provided by persons without medical education who have received appropriate training and are trained in first aid skills.

Conclusion. When introducing the service of medical technicians in the Republic of Kazakhstan, it is necessary to take into account the experience of developed foreign countries, which makes it possible to judge the high efficiency of training programs that include a wide range of competencies and skills.

Keywords: paramedics, medical technicians, emergency medicine, emergency medical care.

Резюме

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СИСТЕМ СЛУЖБЫ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНИКОВ В ЗАРУБЕЖНЫХ СТРАНАХ И РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Диана Г. Ыгиева¹, <https://orcid.org/0000-0001-8391-8842>

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

Галымжан Н. Абилов²,

Асылжан М. Месова¹, <https://orcid.org/0000-0001-5373-0523>

Алмас А. Дюсупов¹, <https://orcid.org/0000-0002-2086-8873>

Гульнара Б. Батенова¹, <https://orcid.org/0000-0003-3198-1860>

Сабит М. Жусупов³, <https://orcid.org/0000-0002-0551-126X>

Аяулым Е. Ахметова¹, <https://orcid.org/0000-0002-4593-9404>

Максим Р. Пивин¹, <https://orcid.org/0000-0001-7206-8029>

Адилжан Г. Жумагалиев¹, <https://orcid.org/0000-0002-2364-375X>

Оксана А. Юрковская¹, <https://orcid.org/0000-0002-6251-5574>

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

² НАО «Фонд социального медицинского страхования», Филиал по области Абай, г. Семей, Республика Казахстан;

³ Павлодарский филиал НАО «Медицинский университет Семей», г. Павлодар, Республика Казахстан.

Введение. В экстренных ситуациях первыми на месте события могут оказаться лица, не имеющие профессионального медицинского образования, однако прошедшие обучение навыкам оказания первичной доврачебной медицинской помощи. Их действия в большинстве случаев являются ключевыми в спасении жизни пациента.

Цель исследования - сравнительный анализ организации службы медицинских техников в различных странах для ее успешного внедрения в Республике Казахстан.

Материалы и методы. Проведен поиск научных публикаций в базах данных доказательной медицины (PubMed, UpToDate, TripDatabase, ResearchGate, GoogleScholar и CyberLeninka). Ключевые слова для поиска: «Emergency medical technician», «emergency medical services», «emergency healthcare system», «paramedic», «medical first responder». Всего было найдено 467 литературных источников, из которых для последующего анализа были отобраны 51 статей.

Результаты. В зарубежных странах функции медицинских техников ограничены базовыми навыками в виде сердечно-легочной реанимации, автоматической наружной дефибрилляции, остановки кровотечения, иммобилизации конечностей и таза, оксигенотерапии; они обучены методике записи ЭКГ и ее интерпретации при инфаркте миокарда, имеют разрешение на использование ограниченного набора лекарственных средств, применяемых при шоковых состояниях, инфаркте миокарда, гипогликемии или отравлениях наркотическими средствами. Продолжительность курса обучения находится в диапазоне от 40 до 84 часов в зависимости от числа приобретаемых навыков. Согласно Приказу Министра здравоохранения Республики Казахстан от 15 декабря 2020 года, в нашей стране первую медицинскую помощь могут оказать лица без медицинского образования, которые прошли соответствующую подготовку и обучены навыкам оказания первой помощи.

Заключение. При внедрении службы медицинских техников в Республике Казахстан необходимо учитывать опыт развитых зарубежных стран, позволяющий судить о высокой эффективности программ обучения, включающих широкий спектр компетенций и навыков.

Ключевые слова: *парамедики, медицинские техники, неотложная медицина, скорая медицинская помощь.*

Түйіндеме

ШЕТ ЕЛДЕРДЕГІ ЖӘНЕ ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНДАҒЫ МЕДИЦИНАЛЫҚ ТЕХНИКТЕР ҚЫЗМЕТІНІҢ ЖҮЙЕСІН САЛЫСТЫРМАЛЫ ТАЛДАУ. ӘДЕБИЕТТЕРГЕ ШОЛУ

Диана Г. Ығиева¹, <https://orcid.org/0000-0001-8391-8842>

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

Ғалымжан Н. Әбілов²,

Асылжан М. Месова¹, <https://orcid.org/0000-0001-5373-0523>

Алмас А. Дюсупов¹, <https://orcid.org/0000-0002-2086-8873>

Гульнара Б. Батенова¹, <https://orcid.org/0000-0003-3198-1860>

Сабит М. Жусупов³, <https://orcid.org/0000-0002-0551-126X>

Аяулым Е. Ахметова¹, <https://orcid.org/0000-0002-4593-9404>

Максим Р. Пивин¹, <https://orcid.org/0000-0001-7206-8029>

Адилжан Г. Жумагалиев¹, <https://orcid.org/0000-0002-2364-375X>

Оксана А. Юрковская¹, <https://orcid.org/0000-0002-6251-5574>

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

² "Әлеуметтік медициналық сақтандыру қоры" КеАҚ, Абай облысы бойынша филиалы, Семей қ., Қазақстан Республикасы;

³ Павлодар филиалы «Семей медицина университеті» КеАҚ, Павлодар, Қазақстан Республикасы.

Кіріспе. Төтенше жағдайларда оқиға орнында бірінші болып кәсіби медициналық білімі жоқ, алайда алғашқы медициналық көмек көрсету дағдыларына оқытылған адамдар келуі мүмкін. Медициналық техниктер пациенттердің денсаулық сақтау қызметімен өзара әрекеттесуінің алғашқы буыны болып табылады, сондықтан олардың әрекеттері көп жағдайда пациенттің өмірін сақтап қалудың кілті болып табылады.

Зерттеу мақсаты әртүрлі елдердегі медициналық техниктер қызметін Қазақстан Республикасында оны табысты енгізу үшін ұйымдастыруды салыстырмалы талдау болып табылады.

Материалдар мен әдістер. Дәлелді медицина (PubMed, UpToDate, TripDatabase, ResearchGate, GoogleScholar және CyberLeninka) деректер базасында ғылыми жарияланымдарды іздеу жүргізілді. Іздеу үшін кілт сөздер: "Төтенше медициналық техникалық", "Төтенше медициналық қызметтер", "Төтенше Денсаулық сақтау жүйесі", "парамедик", "медициналық бірінші жауап". Барлығы 467 әдеби дереккөз табылды, олардың ішінен кейінгі талдау үшін 51 мақала таңдалды.

Нәтижелері. Шет елдерде медициналық техниктердің функциялары: жүрек-өкпе реанимациясы, автоматты сыртқы дефибрилляция, қан кетуді тоқтату, аяқ-қол мен жамбас иммобилизациясы, оксигенотерапия; миокард инфарктісі кезінде ЭКГ жазу және оны түсіндіру, шок жағдайлары, миокард инфарктісі, гипогликемия кезінде қолданылатын дәрілік заттардың шектеулі жиынтығын пайдалануға рұқсаты бар. Оқу курсының ұзақтығы алынған дағдылардың санына байланысты 40-тан 84 сағатқа дейін. Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрінің 2020 жылғы 15 желтоқсандағы бұйрығына сәйкес біздің елімізде медициналық білімі жоқ, тиісті дайындықтан өткен және алғашқы көмек көрсету дағдыларына оқытылған адамдар алғашқы медициналық көмек көрсете алады.

Қорытынды. Қазақстан Республикасында медициналық техниктер қызметін енгізу кезінде құзыреттілік пен дағдылардың кең спектрін қамтитын оқыту бағдарламаларының жоғары тиімділігін бағалауға мүмкіндік беретін дамыған шет елдердің тәжірибесін ескеру қажет.

Түйінді сөздер: "Төтенше медициналық техник", "Төтенше медициналық қызметтер", "Төтенше Денсаулық сақтау жүйесі", "парамедик", "медициналық бірінші жауап".

Bibliographic citation:

Ygiyeva D.G., Pivina L.M., Abilov G.N., Messova A.M., Dyussupov A.A., Batenova G.B., Zhussupov S.M., Akhmetova A.E., Pivin M.R., Zhumagaliyev A.G., Yurkovskaya O.A. Comparative analysis of medical technician service systems in foreign countries and the Republic of Kazakhstan. Literature review // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2022, (Vol.24) 4, pp. 231-239. doi 10.34689/SH.2022.24.4.028

Ыгіева Д.Г., Пивина Л.М., Абилов Г.Н., Месова А.М., Дюсупов А.А., Батенова Г.Б., Жусупов С.М., Ахметова А.Е., Пивин М.Р., Жумағалиев А.Г., Юрковская О.А. Сравнительный анализ систем службы медицинских техников в зарубежных странах и Республике Казахстан. Обзор литературы // *Наука и Здравоохранение*. 2022. 4(Т.24). С. 231-239. doi 10.34689/SH.2022.24.4.028

Ыгіева Д.Г., Пивина Л.М., Әбилов Ф.Н., Месова А.М., Дюсупов А.А., Батенова Г.Б., Жусупов С.М., Ахметова А.Е., Пивин М.Р., Жумағалиев А.Г., Юрковская О.А. Шет елдердегі және Қазақстан Республикасындағы медициналық техниктер қызметінің жүйесін салыстырмалы талдау. Әдебиеттерге шолу // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2022. 4 (Т.24). Б. 231-239. doi10.34689/SH.2022.24.4.028

Introduction

"Emergency Medical Aid" is a broad term used either to define a certain level of certification or generally to describe individuals capable of responding to an emergency [49]. The first responder is the first health worker who comes into contact with the patient [19]. It can be a passer-by, a volunteer, a security guard, a firefighter, or a police officer, if he has the appropriate skills [5].

In Kazakhstan, as well as throughout the world, there are often emergency situations that require immediate decision-making and emergency medical care [43]. Such situations include water accidents, car, and other transport accidents, terrorist attacks, environmental impacts, fires, falls from a height, etc. [36]. In all these cases, the first on the scene may be persons who do not have a professional medical education, but who have been trained in the

provision of primary pre-hospital medical care [20]. Their skillful and timely actions can help save the lives and working capacity of victims of accidents and disasters [21].

In foreign countries, a paramedic is a medical professional who provides emergency medical care in emergency and urgent situations [50]. In the structure of the paramedical service in developed countries, four levels of specialists can be distinguished - from an entry-level medical technician (first responder) to a paramedic who has the entire set of skills and competencies necessary to provide full-fledged medical care, including prescribing parenteral drugs [6]. Paramedics stand out as a separate profession, which has more advanced requirements in terms of education and qualifications. A Medical Technician is a certification level below that of a Paramedic [12]. They mainly work in private ambulance services, municipal

ambulance services, hospitals, fire departments, and law enforcement agencies [27].

In practice, paramedics constantly encounter acute conditions that require practical skills in providing emergency medical care. The patient outcome depends on the effectiveness of airway management and chest compressions [17,18]. In cases where cardiopulmonary resuscitation begins in the first 8 minutes after cardiac arrest, survival can be maintained at 20% [14], and the use of defibrillation in cardiopulmonary resuscitation in the first 3-5 minutes after cardiac arrest has a survival rate of up to 75%. Every minute without action increases the death rate by 7-10% [32]. Access to better technology, education, and organized healthcare systems will enhance survival results. Understanding the structure and scope of emergency medical service (EMS) systems is crucial to comprehend the elements that enable EMS systems to achieve the best survival outcomes.

In 2020, the Republic of Kazakhstan issued an Order "On approval of the Rules for the provision of first aid by persons without medical education, including those who have received appropriate training and the Standard for the provision of first aid", according to which contingents such as law enforcement officers should receive compulsory training in first aid courses, interacting in the course of their activities with the population, military personnel, employees of national security agencies, troops of the national guard; representatives of the fire and rescue service, crew members of air, water and rail transport; drivers of all types of public vehicles, employees of security organizations; employees of educational organizations (teachers of educational institutions, preschool institutions), hazardous production facilities, healthcare organizations who do not have a medical education [1].

The aim of the study is a comparative analysis of the organization of the service of medical technicians in various countries for its successful implementation in the Republic of Kazakhstan.

Search strategy.

We have searched scientific publications in evidence-based medicine databases (PubMed, UpToDate, TripDatabase, ResearchGate). The search was also carried out using specialized search engines (GoogleScholar) and electronic scientific libraries (CyberLeninka). Inclusion criteria: studies performed on humans, published in English and Russian, as well as full versions of articles with abstracts published between 2000 and 2021. Exclusion Criteria: Book chapters, dissertations, conference papers, and all studies that did not report the findings of the EMS, that are not published, or that do not have an abstract and full text. Search keywords: "Emergency medical technician", "medical first responder", "emergency medical services", "emergency healthcare system", "paramedic". In total, 467 relevant sources were found, from which 51 publications were selected for further analysis.

Research results and discussion

The history of the formation of the paramedical service

In the United States, until 1970, ambulances were staffed by "orderlies" who provided first aid to patients. They were then called high-class first aid specialists [9]. For ambulances, for "orderlies" of the early primary response to

emergencies, and for medical equipment carried inside, there have not yet been established clear rules of operation or standardization methods for training [13]. Around 1966, medical researchers began to notice that soldiers with severe wounds and polytrauma on the battlefield had a better survival rate than those who were seriously injured in traffic accidents on the freeways. Early studies linked this fact to a number of factors: comprehensive trauma care, rapid transport to medical stations, and a new type of medical orderly. He was trained in certain life-saving skills, such as infusions and oxygenation through the respiratory tract, which allowed the victim to survive during transport to the medical station [8].

In the 1960s, Los Angeles cardiologist Walter S. Graf raised the issue of the lack of care given to patients with coronary disease during transport to the hospital [39]. In 1969, as a president of the Los Angeles Department of the American Heart Association, he created the "Mobile Intensive Care Unit" [8]. It included: a van, a nurse, and a portable defibrillator. That same year, his influential patient, a member of the Los Angeles County Board of Supervisors, convinced supervisors to approve a pilot program to train county firefighters as "mobile critical care paramedics." A change in state law was needed to allow personnel other than doctors and nurses to provide emergency medical care. The adopted law on paramedics met with resistance from doctors, nurses, and lawyers. Despite this, paramedic training began the following month at Freeman Memorial Hospital. It was the first nationally accredited paramedic training program in the United States [3].

Other communities in the United States have also experimented with advanced emergency medicine. Freedom House Pittsburgh paramedics are considered the first emergency medical technician (EMT) trainees in the United States. Almost simultaneously and completely independently of each other, pilot programs began in three centers in the United States: Miami (Florida); Seattle (Washington); Los Angeles (California). All of them were aimed at determining the effectiveness of the use of firefighters to perform medical skills in a pre-hospital setting. The management of the fire departments was initially strongly against this concept, actively protested, and tried many times to cancel such pilot programs.

Other countries have also developed a new approach to prehospital care. In 1972 in Denver, the first civilian first aid service appeared on the Flight for Life helicopter [29]. Such ambulance helicopters soon began to be used in other parts of the United States. To this day, ambulance helicopters with paramedics and nurses are used in large metropolitan areas [51]. Throughout the 1970s and 1980s, the paramedical service continued to evolve. During the evolution of paramedicine, a significant part of the skills and curricula have changed repeatedly. Technology has also evolved and changed, as it soon became clear that pre-hospital conditions are different from hospital conditions; the standard equipment that physicians used in hospitals could not handle the stresses of the less controlled pre-hospital setting [47]. By about 1990, a significant proportion of prehospital emergency care referrals began to disappear. They have been replaced by results-based research (evidence-based medicine) as the gold standard of medicine. This marked the beginning of the development of

the practice of both paramedics and emergency physicians. Procedures and protocols were only used after studies were conducted based on results that showed their need. Paramedics began to take responsibility for their mistakes, and this also led to changes in the list of required skills and competencies [23]

Characteristics of the specialty "medical technician"

Medical technicians have the knowledge and skills to provide immediate life-saving measures while waiting for an ambulance to arrive. These are specially trained people for out-of-hospital emergency care [30]. Nowadays, there are many different types of emergency services, each with a different level of training, ranging from first aid to basic life support. Medical technicians have a limited amount of nursing skills, clinical experience, or clinical skills [26]. A medical technician can be any volunteer citizen, firefighter, police officer, or emergency medical officer. Some medical technicians are paid workers, while others are volunteers (especially in rural areas) and work on a voluntary basis [24]. They provide medical care in accordance with

protocols, which in most cases were drawn up by medical associations [25].

These protocols vary considerably from country to country, with corresponding changes in the list of required competencies. For example, in the UK and France, the functions of medical technicians are limited to basic skills in the form of cardiopulmonary resuscitation, automatic external defibrillation, hemorrhage control, limb and pelvic immobilization, and oxygen therapy. At the same time, in the UK, medical technicians are trained in the technique of ECG recording and its interpretation in myocardial infarction. In Canada and the United States, medical technicians, in addition to the skills described, are licensed to use a limited range of drugs used for shock, myocardial infarction, hypoglycemia, or drug poisoning. At the same time, medical technicians are only entitled to use drugs only orally (aspirin, nitroglycerin in acute coronary syndrome, glucose in hypoglycemic coma) or subcutaneously (epinephrine using a syringe pen). The duration of the training course ranges from 40 to 84 hours, depending on the number of skills acquired (Table 1) [40, 15, 22, 10].

Table 1.

Comparative characteristics of the competencies of medical technicians from different countries and their training programs.

Country	Levels of emergency medical care by medical technicians	Competences and skills of the first level of emergency medical care	Duration of education	The people who can be trained
1	2	3	4	5
Canada	Emergency Medical Responder (EMR), Primary Care Paramedic (PCP)	Airway oxygen supply, use and interpretation of a pulse oximeter and glucometer rates, measurement of blood pressure, chest auscultation, administration of the following drugs: antihistamines, glucose, analgesics, aspirin, nitroglycerin, nitrous oxide, salbutamol. They can also administer naloxone and epinephrine using an auto-injector.	Medical First Responder-5-days, Emergency Medical Responder – 10 days	Firefighters, employees in police departments and agencies across Canada, volunteers over the age of 18
USA	Emergency medical responder (EMR), Emergency medical technician (EMT), Advanced emergency medical technician (AEMT)	EMRs provide cardiopulmonary resuscitation, semi-automated defibrillation, basic airway clearance skills (suction), oxygen therapy, and administration of essential life-saving drugs (epinephrine and naloxone).	40–60 hours	Volunteer in rural areas or mainly work as firefighters or search and rescue workers.
Irish Republic	Pre-Hospital Emergency Care Council responder levels (basic life support (BLS)): Cardiac first responder (CFR), Cardiac first responder (advanced) (CFR-A), First aid responder (FAR), Emergency first responder (EFR), Basic tactical emergency care (B-TEC).	CFR- basic life support, CPR and the use of an automated external defibrillator, CFR-A - use of a bag valve mask (BVM) and supraglottic airway management, pulse checks and oxygen administration, FAR - common medical emergencies, injury management and shock, burns, hyper and hypothermia as well as trauma-related injuries such as the management of bleeding and fractures, etc. EFR - cardiovascular emergencies, general medical emergencies, musculoskeletal head and spinal injuries, pediatrics and childbirth, oxygen therapy, B-TEC - use of nasopharyngeal airways, hemostatic agents, and tourniquets.	CFR and CFR-A - one-day course, FAR - three-day course, EFR - five-day course, B-TEC - tactical course available to EFRs, EMTs, and paramedics to provide medical interventions in hostile environments	EMTs are a very important part of private, public and ancillary services

Continuation of Table 1.

1	2	3	4	5
UK	Emergency care assistants (ECA) or emergency care support workers (ECSW), Ambulance technicians, or emergency medical technicians (EMTs),	Cardiopulmonary resuscitation, including manual defibrillation, chest palpation, auscultation and percussion, oral cleansing, pelvic immobilization, 12-lead ECG recording and interpretation of ST-elevation at myocardial infarction, abdominal palpation, auscultation and percussion, bleeding stops.	Emergency Medical Technician Course - 14 days	They work as assistant paramedics or technicians.
France	Emergency response services from the fire department, private ambulance companies (emergency home care), and ambulance technicians	First aid for airway obstruction; bleeding, wounds, burns; cardiac arrest; drowning; automatic external defibrillation; limb immobilization.	Program for the first responders - 35 hours	Firefighters or Ambulance Association Volunteers

Organization of service of medical technicians in different countries.

In foreign countries, there are many emergency medical services at the pre-hospital level before the arrival of an ambulance. These services include Emergency Medical Responder (EMR), Primary Care Paramedic (PCP), Emergency medical technician (EMT), Advanced emergency medical technician (AEMT), Cardiac first responder (CFR), Cardiac first responder (advanced) (CFR-A), First aid responder (FAR), Emergency first responder (EFR), Basic tactical emergency care (B-TEC), Emergency care assistants (ECA) or emergency care support workers (ECSW), Ambulance technicians, or emergency medical technicians (EMTs).

Medical technicians are the first link between patients and the health service, so their actions in most cases are key to saving a patient's life. There are now allied professionals in many countries with medical technician skills for on-scene decision-making [38, 33] or treatment of minor injuries [44]. These countries include the USA, Canada, and France (Table 1). Depending on the country, emergency medical care may be provided by one service or several different types of services. In some countries, the ambulance service operates separately from services such as firefighters or law enforcement officers [34]. In other countries, employees of these services can provide emergency medical care, as they have the certificate of "medical technician" required for employment [35]. For example, in France, firefighters provide first aid to the population. Each country has its own volume of necessary practical skills, which affects the length of training for medical technicians [11].

In the United States, members of the fire, police, and emergency medical services must complete emergency medical training and pass examinations in order to be eligible to serve in the public service [37].

In developed countries, volunteers over 18 years old, and employees of private and municipal organizations can be trained as "medical technicians". Some emergency organizations set up volunteer teams that can be sent to the scene to provide emergency medical care before the arrival of an ambulance. Such organizations include community response teams operated by ambulance services in the UK [4], and volunteer groups operated by fire services in

France [28]. In some countries, such as the USA, and France, there may be autonomous groups of volunteers who have been trained as medical technicians. For some citizens this is a paid job, others are just volunteers [7].

To save money in rural areas, many countries use the combined emergency service feature, which is that all personnel are trained not only to provide emergency medical care but also to perform basic fire and police functions. This is very convenient for neighborhoods where demand or budget is too low to support all kinds of emergency services [48]. This arrangement maximizes the use of limited resources or budget and, with a unified team, can effectively respond to any emergency.

Pre-hospital emergency medical service can be largely divided into Franco-German or Anglo-American approaches. The "stay and stabilize" tenet underpins the Franco-German concept of EMS delivery. This model's goal is to make the hospital accessible to patients. It is often operated by doctors, who have a broad range of expertise and access to cutting-edge equipment [31]. Less patients need to be transported to hospitals because emergency physicians can make clinical decisions at the site incident. When a patient needs hospitalization, the emergency department is bypassed and they are immediately admitted to hospital wards. Franco-German EMS system is well developed in nations like Germany, France, Greece, Malta, and Austria.

In contrast to the Franco-German model Anglo-American model is based on «load and go» principle. This means rapid transportation of patients to Emergency Department with fewer pre-hospital interventions by trained paramedics and medical technicians [16, 46]. The US, Canada, New Zealand, Australia, and the Sultanate of Oman are among the nations that use this type of EMS delivery [46, 45]. Both models are the subject of debate to this day. The first approach is mainly used for trauma care, the second approach is more convenient for therapeutic situations such as respiratory and cardiac arrest.

Asia-Pacific countries have unique EMS systems that differ greatly from the Franco-German or Anglo-American models. EMS systems are underdeveloped and, on average, have a short history of less than 15 years. In Southeast Asian nations (Thailand, Malaysia, Singapore) and East Asian nations/regions, fire-based EMS systems

are prevalent (Taiwan, Japan, Korea). The majority of nations run their EMS systems on a public budget. With the exception of Thailand and Turkey, the majority of the countries' ambulance personnel are emergency medical technicians (EMTs) and paramedics. In Thailand, an ambulance service consists of a nurse, two intermediate EMTs, and, if necessary, an emergency physician. All ambulance staff have received training in using AEDs and performing basic possess certification in basic cardiac life support and possess abilities such as managing airways [42]

In practice, paramedics constantly encounter acute conditions that require practical skills in providing emergency medical care. Patient outcome depends on the effectiveness of airway management and chest compressions [17, 18]. In cases where cardiopulmonary resuscitation begins in the first 8 minutes after cardiac arrest, survival can be maintained at 20% [14], the use of defibrillation in cardiopulmonary resuscitation in the first 3-5 minutes after cardiac arrest has a survival rate of up to 75%. Every minute without action increases the death rate by 7-10% [32]. Access to better technology, education, and organized healthcare systems will enhance survival results. Understanding the structure and scope of emergency medical service (EMS) systems is crucial to comprehend the elements that enable EMS systems to achieve the best survival outcomes.

Emergency medical care in Kazakhstan is provided by paramedics and specialized (medical) teams in accordance with the Order of the Minister of Health of the Republic of Kazakhstan dated July 03, 2017y. The paramedic's team includes two paramedics and a driver. The specialized (medical) team includes a doctor, a paramedic, and a driver. Thus in Kazakhstan, there is a combination of the Franco-German and Anglo-American systems. According to the results of the survey data, instrumental diagnostics, the dynamics of the patient's condition in the background or after the therapeutic measures, in accordance with the preliminary diagnosis, reflecting the causes of this condition, the paramedic or physician of the ambulance team takes one of the following decisions: transportation of the patient to a medical organization providing inpatient care; the patient is left at the call site; the patient is left at home (in fact of residence) [2].

Training of persons without medical education in first aid in the Republic of Kazakhstan.

Kazakhstan, a developing country with an economy in transition, has a number of problems in the field of emergency care. In Kazakhstan, the number of people per ambulance brigade is 10,000 people. Whereas one brigade in Austria and the USA serves 3,500 people, in Finland 7,000, and in Bulgaria 7,500 people. However, in Canada 1 ambulance serve 12,000, in Sweden 11,250, in Lithuania 11,700, in Netherlands 25,000, in Estonia 15,000, in Norway 25,000, in Netherlands 25 000, in UK 19,000 and in Turkey 32,600 people [41].

According to the Order of the Minister of Health of the Republic of Kazakhstan dated December 15, 2020, in our country, first aid can be provided by persons without medical education who have received appropriate training and are trained in first aid skills. First aid training should only be conducted by a certified trainer, with proof of

completion of the course at the end of the training. Training of entry-level medical technicians in first aid skills is carried out in person, in the form of theoretical and practical training using simulation equipment (stretcher; cervical corset; hemostatic tourniquets; mannequin for simulating a foreign body in the upper respiratory tract; Ambu mask with a check valve for artificial ventilation of the lungs; collapsible tires; hypothermic packages; first aid kits for studying the contents and practicing actions for its use). Training of employees of an organization (enterprise) in first aid to victims must be provided by the employer in accordance with the order. If the employee first gets a job in the organization, the employer is obliged to provide training for the employee within the time limits established by the employer (or a person authorized by him), but no later than one month after hiring [1]. Subsequently, training of persons without medical education in first aid skills is carried out once every 3 years.

These courses are paid at the expense of the budget, employer's funds or own funds of citizens of the Republic of Kazakhstan. The training program includes algorithms for providing primary medical care for the following emergency conditions: lack of consciousness; cessation of breathing and circulation; external bleeding; foreign bodies of the upper respiratory tract; injuries to various areas of the body; burns, effects of exposure to high temperatures; frostbite and other effects of exposure to low temperatures; poisoning; convulsions; bites. The training program is 18 hours, which is much less than in developed countries, and does not allow one to acquire such necessary skills as providing first aid with the use of drugs for myocardial infarction or shock conditions that require very fast assistance.

Conclusion.

While there is no one model that is superior to the others, each community should choose the one that best suits its resources, targets, and objectives. The ultimate criterion for choosing which is better, nevertheless, should be patient satisfaction. When introducing the service of medical technicians in the Republic of Kazakhstan, it is necessary to take into account the experience of developed foreign countries, which makes it possible to judge the high efficiency of training programs that include a wide range of competencies and skills.

Author Disclosures

The authors report there are no competing interests to declare

Funding. *The study is performed in the frame of the Project AP 14871609 "Optimizing the structure and improving the efficiency of the emergency medicine service in Kazakhstan by conducting training for people without medical education (medical technicians)".*

Ethical approval details. *The study has approval of the Local Ethics Commission of the Semy Medical University on March 16, 2022*

Литература:

1. Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 15 декабря 2020 года № ҚР ДСМ-269/2020. Зарегистрирован в Министерстве юстиции Республики Казахстан 20 декабря 2020 года № 21814. «Об утверждении Правил оказания первой помощи

лицами без медицинского образования, в том числе прошедшими соответствующую подготовку и Стандарта оказания первой помощи»

2. Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 3 июля 2017 года № 450 «Об утверждении Правил оказания скорой медицинской помощи в Республике Казахстан». Дата обращения 18.02.2020. <http://adilet.zan.kz/rus/docs/V1800016283>

3. "Advanced Practice Paramedic". Archived from the original on 6 October 2011. Retrieved 18 September 2011.

4. "Ambulance Practitioner Qualification | Ambulance Technician | Emergency Medical Technician EMT". FutureQuals. Retrieved 11 February 2020.

5. "Emergency medical services workers: how employers can prevent injuries and exposures". 26 November 2018.

6. "Emergency Medical Technicians and Paramedics". United States Department of Labor, Bureau of Labor Statistics. Retrieved 12 July 2018.

7. "European Committee for Standards website". Retrieved 2008-09-19.

8. "History of EMS". wvde.state.wv.us. Retrieved 2 November 2016.

9. "National Standard Curriculum". National Highway Transportation Safety Administration. Archived from the original on 16 September 2008. Retrieved 10 March 2008.

10. "OFA to FAR Update". www.phecit.ie. Retrieved 9 May 2020.

11. "Paris Fire Department". Retrieved 2008-09-18.

12. "What's the Difference Between an EMT and a Paramedic?". UCLA Center for Prehospital Care. 28 December 2019.

13. Abram T. "Legal Opinion: Certification v. Licensure". National Registry of Emergency Medical Technicians. Archived from the original on 27 October 2007. Retrieved 10 March 2008.

14. American Heart Association | To be a relentless force for a world of longer, healthier lives

15. American Paramedic Association (americanparamedics.org),

16. Arnold J.L. International emergency medicine and the recent development of emergency medicine worldwide // *J Ann Emerg Med* 1999. Vol.33. N1. P. 97-103.

17. Berden H.J., Willems F.F., Hendrick J.M., Pijls N.H., Knape J.T. How frequently should basic cardiopulmonary resuscitation training be repeated to maintain adequate skills? // *J BMJ*. 1993. Vol.306 N6892. P. 1576-1577.

18. Berg R.A., Hilwig R.W., Kern K.B., Ewy G.A. Precountershock cardiopulmonary resuscitation improves ventricular fibrillation median frequency and myocardial readiness for successful defibrillation from prolonged ventricular fibrillation: a randomized, controlled swine study // *J Ann Emerg Med*. 2002. Vol. 40 N6. P.563-570.

19. Bigham B.L., Jensen J.L., Tavares W., Drennan I.R., Saleem H., Dainty K.N., et al. Paramedic self reported exposure to violence in the emergency medical services (EMS) workplace: A mixed methods cross sectional survey // *J Prehosp Emerg Care* 2014. Vol.18. N489. P. 94.

20. Board Of Critical Care Transport Paramedic. The Board for Critical Care Transport Certification. 2011. P. 34

21. Booker M., Voss S. Models of paramedic involvement in general practice // *Br J Gen Pract*. 2019// Vol. 69. N687. P. 477-478.

22. British Columbia Paramedic Association – Professional Body for Clinical Paramedic Practice in British Columbia Canada (paramedicsbc.ca)

23. Burton John H. (June 2006). "Out-of-Hospital Endotracheal Intubation: Half Empty or Half Full?". *J Annals of Emergency Medicine* // 2006. Vol. 47. N6. P. 542–544

24. CDC (11 February 2020). "Interim Recommendations for Emergency Medical Services (EMS) Systems and 911 Public Safety Answering Points/Emergency Communication Centers (PSAP/ECCs) in the United States During the Coronavirus Disease (COVID-19) Pandemic". Centers for Disease Control and Prevention. Retrieved 23 July 2020.

25. CDC (30 April 2020). "First Responders, Law Enforcement, and Public Services". Centers for Disease Control and Prevention. Retrieved 23 July 2020.

26. Christopher Page, Keila Vazquez, Majd Sbat, Zeynep Deniz Yalcin. Analysis of Emergency Medical Systems Across the World. Worcester Polytechnic Institute. Archived from the original on 24 December 2017. Retrieved 24 November 2017.

27. Emergency Medical Technician (EMT) (Speedy Study Guide). Speedy Publishing LLC. 2014. p. 1. ISBN 9781635011951.

28. Fleischmann T., Fulde G. "Emergency medicine in modern Europe". *J Emergency Medicine Australasia* // 2007. Vol.19. N4. P. 300–302.

29. Grenvik A., Kochanek P.M. "The incredible career of Peter J. Safar, MD: the Michelangelo of acute medicine" // *J Critical Care Medicine* // 2004. Vol.32. N2. P. 3–7.

30. Handbook for EMS Medical Directors, United States Department of Homeland Security Office of Health Affairs and U.S. Fire Administration.

31. Huiyi T. A study on prehospital emergency medical service system status in Guangzhou. Hong Kong: University of Hong Kong; 2007.

32. International Liaison Committee on Resuscitation (ilcor.org)

33. Linwood R., Day G., FitzGerald G., Oldenburg B. Quality improvement and paramedic care - What does the literature reveal for pre-hospital emergency care in Australia? // *Int J Health Care Qual Assur*. 2007. Vol. 20. N5. P. 405–415.

34. Long D.N., Lea J., Devenish S. The conundrum of defining paramedicine: more than just what paramedics "do" // *J Australas Paramed*. 2018. Vol.15. N1. P. 1–3.

35. MacFarlane C. The advances and evidence base for prehospital care // *J. Emerg Med*. 2003. Vol. 20. N2. P. 114–115.

36. Messova A.M., Zhunusov Ye.T., Pivina L.M., Yolcu S. TRIAGE system: literature review, problems and solutions in Kazakhstan // *J Science & Healthcare*. 2018. Vol.20. N5. P. 23-30.

37. Myers J.B., Slovis C.M., Eckstein M., Goodloe J.M., Isaacs S.M., Loflin J.R., et al. Evidence-based performance measures for emergency medical services

systems: a model for expanded EMS benchmarking // *J Prehospital Emerg Care*. 2008. Vol. 12. N2. P. 141–151.

38. National Audit Office. Transforming NHS ambulance services. In: London; 2011

39. *Newgard C.D., Schmicker R.H., Hedges J.R., Trickett J.P., Davis D.P., Bulger E.M. et al.* Emergency medical services intervals and survival in trauma: Assessment of the “golden hour” in a North American prospective cohort // *J Ann Emerg Med*. 2010. Vol. 55. N235. P. 46.

40. Paramedic Association of Canada – Paramedic Association of Canada.

41. Physicians (per 1,000 people) | Data (worldbank.org)

42. *Pivina L., Messova A.M., Zhunussov Y.T., Urazalina Z., Muzdubayeva Z., Ygiyeva D., Muratoglu M., Batenova G., Uisenbayeva S., Semenova Y.* Comparative analysis of triage systems at emergency departments of different countries: Implementation in Kazakhstan // *J ROMJ*. 2021. Vol. 10. N3.

43. *Pivina L.M., Batenova G.B., Baibusinova Zh.T., Manarbekov Ye.M., Dyussupov A.A., Urazalina Zh.M., Uysenbaeva Sh.O.* Analysis of the current situation of the emergency medical emergency and paramedic training system in the world and in the Republic of Kazakhstan. Literature review // *J Science & Healthcare*. 2020. Vol.22. N2. P. 5-15.

44. *Price R., Bendall J.C., Patterson J.A., Middleton P.M.* What causes adverse events in prehospital care? A human-factors approach // *J Emerg Med*. 2013. Vol. 30. N7. P. 583–588.

45. *Roessler M., Zuzan O.* EMS systems in Germany // *J Resuscitation*. 2006. Vol. 68. N1. P. 45-49

46. *Roudsari B.S., Nathens A.B., Arreola-Risa C., Cameron P., Civil I., Grigoriou G., et al.* Emergency Medical Service (EMS) systems in developed and developing countries // *J Injury*. 2007. Vol. 38. N9. P. 1001-1013.

47. *Sackett David L., Rosenberg William M.C., Gray J.A. Muir, Haynes R., Brian Richardson.* Evidence-based medicine: what it is and what it isn't // *British Medical Journal*. Vol. 312. N7023. P. 71–72.

48. *Turner J.* Building the evidence base in pre-hospital urgent and emergency care: a review of research evidence and priorities for further research. Sheffield: University of Sheffield Medical Care Research Unit; 2010.

49. *Varghese M., Sasser S., Kellermann A., Lormand J.D., Organization W.H.* Prehospital trauma care systems: Geneva: World Health Organization; 2005.

50. *Ventura Christian* (20 January 2021). The Emergency Medical Responder: Training and Succeeding as an EMT/EMR. Springer International Publishing.

51. *Wasserberger J.* The EMT's Training and Future. In *Findeiss, C.J.* (ed). *Emergency Medical Care, Symposia Specialists*. New York, International Medical Book Corp. 1974. P. 297-304

References: [1-2]

1. Prikaz Ministra zdavookhraneniya Respubliki Kazakhstan ot 15 dekabrya 2020 goda № ҚР DSM-269/2020. Zaregistrovan v Ministerstve yustitsii Respubliki Kazakhstan 20 dekabrya 2020 goda № 21814. «Ob utverzhdenii Pravil okazaniya pervoy pomoshhi litsami bez meditsinskogo obrazovaniya, v tom chisle proshedshimi sootvetstvuyushhuyu podgotovku i Standarta okazaniya pervoy pomoshhi» [Order of the Minister of Health of the Republic of Kazakhstan dated December 15, 2020 No. ҚР ДСМ-269/2020. Registered with the Ministry of Justice of the Republic of Kazakhstan on December 20, 2020 No. 21814. “On approval of the Rules for the provision of first aid by persons without medical education, including those who have undergone appropriate training and the First Aid Standard”]

2. Prikaz Ministra zdavookhraneniya Respubliki Kazakhstan ot 3 iyulya 2017 goda № 450 «Ob utverzhdenii Pravil okazaniya skoroi meditsinskoi pomoshhi v Respublike Kazakhstan». Data obrashheniya 18.02.2020. [Order of the Minister of Health of the Republic of Kazakhstan dated July 3, 2017 No. 450 “On approval of the Rules for the provision of emergency medical care in the Republic of Kazakhstan”. Retrieved 02/18/2020.] <http://adilet.zan.kz/rus/docs/V1800016283>

Contact Information

Pivina Lyudmila M. – Professor, Emergency Department, NCJSC «Semey Medical University», Semey c., Republic of Kazakhstan;

Address: Republic of Kazakhstan, 071400, Semey c., Abaya 103.

Phone: +7 705-522-73-00

E-mail: semskluda@rambler.ru

Получена: 10 февраля 2022 / Принята: 24 июля 2022 / Опубликовано online: 31 августа 2022

DOI 10.34689/SH.2021.24.3.029

УДК 616.697-089. 843.819.:611. 395.013

ЛЕЧЕНИЕ НЕОБСТРУКТИВНОЙ АЗОСПЕРМИИ С ПОМОЩЬЮ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

**Рано А. Жанкина¹, Уланбек Жанбырбекұлы¹, Амин Тамадон²,
Манарбек Б. Аскарров³, Дана Т. Сайпиева³, Равиль Т. Шерханов¹,
Данияр Э. Ахметов¹, Нурбол М. Кеулимжаев¹**

¹ Кафедра урологии и андрологии, НАО «Медицинский университет Астана»,
г. Нур-Султан, Республика Казахстан;

² Ширазский университет медицинских наук, г. Шираз, Иран;

³ АО «Национальный Научный Медицинский Центр» Центр клеточных технологий, трансплантации
и научного менеджмента, г. Нур-Султан, Республика Казахстан.

Резюме

Бесплодие в супружеском браке является важнейшей медико-социальной проблемой, привлекая внимание многих исследователей к проблеме репродуктивного здоровья населения. Частота увеличения бесплодия вызывает понижение рождаемости и снижение численности населения. Согласно статистическим данным около 20% случаев, связанных с мужским фактором бесплодия, 50% с женским фактором.

Мужской фактор преобладает в 50% случаев бесплодия. В статье представлены результаты нашего наблюдения за пациентом с необструктивной азооспермией, который получал интратестикулярную инъекцию мезенхимальных стволовых клеток.

Результаты нашего исследования, а также результаты приведенного обзора, должны предоставить ученым, андрологам, репродуктологам и организаторам здравоохранения уверенность в том, что по имеющимся научным данным, инновационный метод клеточной терапии является безопасным для клинического применения.

С практической точки зрения, результаты данной работы могут служить основой для применения нового клеточного подхода для лечения данной патологии с помощью регенеративной медицины.

Ключевые слова: клеточная терапия, мезенхимальные стволовые клетки, мужское бесплодие, необструктивная азооспермия, гормональная терапия.

Abstract

TREATMENT OF NON-OBSTRUCTIVE AZOOSPERMIA WITH MESENCHYMAL STEM CELLS. CLINICAL CASE.

**Rano A. Zhankina¹, Ulanbek Zhanbyrbekuly¹, Amin Tamadon²,
Manarbek B. Askarov³, Dana T. Saipieva³, Ravil T. Sherkhanov¹,
Daniyar E. Akhmetov¹, Nurbol M. Keulimzhaev¹**

¹ Department of Urology and Andrology, NJSC "Astana Medical University",
Nur-Sultan c., the Republic of Kazakhstan;

² Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran;

³ JSC "National Scientific Medical Center" Center for Cellular Technology, Transplantation and Scientific
Management, Nur-Sultanc., the Republic of Kazakhstan.

Infertility in marital marriage is the most important medical and social problem, drawing the attention of many researchers to the problem of reproductive health of the population. The frequency of increasing infertility causes a decrease in the birth rate and a decrease in the population. According to statistics, about 20% of cases are associated with the male factor of infertility, 50% with the female factor.

The male factor predominates in 50% of infertility cases. The article presents the results of our observation of a patient with non-obstructive azoospermia who received an intratesticular injection of mesenchymal stem cells.

The results of our study, as well as the results of this review, should provide scientists, endrologists, reproductologists and healthcare managers with confidence that, according to the available scientific data, an innovative method of cell therapy is safe for clinical use.

From a practical point of view, the results of this work can serve as the basis for the application of a new cellular approach for the treatment of this pathology using regenerative medicine.

Key words: cell therapy, mesenchymal stem cells, male infertility, non-obstructive azoospermia, hormonal therapy.

Түйіндеме

МЕЗЕНХИМАЛЫҚ ДІҢДІК ЖАСУШАЛАРЫМЕН ОБСТРУКТИВТІ ЕМЕС АЗОСПЕРМИЯНЫ ЕМДЕУ. КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙ

**Рано А. Жанкина¹, Ұланбек Жаңбырбекұлы¹, Әмин Тамадон²,
Манарбек Б. Асқаров³, Дана Т. Сайпиева³, Равиль Т. Шерханов¹,
Данияр Э. Ахметов¹, Нұрбол М. Кеулімжаев¹**

¹ «Астана медицина университеті» КЕАҚ урология және андрология кафедрасы,
Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан Республикасы;

² Шираз медициналық ғылымдар университеті, Шираз қ., Иран;

³ «Ұлттық ғылыми медициналық орталық» АҚ Жасушалық технологиялар, трансплантация және ғылыми басқару орталығы, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан Республикасы;

Некедегі бедеулік – халықтың репродуктивті денсаулығы мәселесіне көптеген зерттеушілердің назарын аударатын ең маңызды медициналық-әлеуметтік проблема. Бедеуліктің жоғарылау жиілігі туу көрсеткішінің төмендеуіне және халық санының азаюына әкеледі. Статистикаға сәйкес, жағдайлардың шамамен 20% -ы бедеуліктің ерлер факторымен, 50%-ы әйелдер факторымен байланысты.

Бедеулік жағдайларының 50%-ында ерлер факторы басым. Мақалада мезенхималық діндік жасушаларының ішекшілік инъекциясын алған обструктивті емес азооспермиясы бар науқасты бақылау нәтижелері берілген.

Біздің зерттеу нәтижелеріміз, сондай-ақ осы шолу нәтижелері ғалымдарға, андрологтарға, репродуктологтарға және денсаулық сақтау менеджерлеріне қолда бар ғылыми деректерге сәйкес жасушалық терапияның инновациялық әдісі клиникалық қолдану үшін қауіпсіз екеніне сенімді болуы керек.

Практикалық тұрғыдан алғанда, бұл жұмыстың нәтижелері регенеративті медицинаны қолдана отырып, осы патологияны емдеудің жаңа жасушалық әдісін қолдану үшін негіз бола алады.

Түйінді сөздер: жасушалық терапия, мезенхималық діндік жасушалары, ербедеулігі, обструктивті емес азооспермия, гормондық терапия.

Библиографическая ссылка:

Жанкина Р.А., Жанбырбекұлы У., Тамадон А., Асқаров М.Б., Сайпиева Д.Т., Шерханов Р.Т., Ахметов Д.Э., Кеулімжаев Н.М. Лечение необструктивной азооспермии с помощью мезенхимальных стволовых клеток. Клинический случай // Наука и Здравоохранение. 2022. 4(Т.24). С. 240-245. doi 10.34689/SH.2022.24.4.029

Zhankina R.A., Zhanbyrbekuly U., Tamadon A., Askarov M.B., Saipieva D.T., Sherkanov R.T., Akhmetov D.E., Keulimzhaev N.M. Treatment of non-obstructive azoospermia with mesenchymal stem cells. Clinical case // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2022, (Vol.24) 4, pp. 240-245. doi 10.34689/SH.2022.24.4.029

Жанкина Р.А., Жанбырбекұлы У., Тамадон А., Асқаров М.Б., Сайпиева Д.Т., Шерханов Р.Т., Ахметов Д.Э., Кеулімжаев Н.М. Мезенхималық діндік жасушаларымен обструктивті емес азооспермияны емдеу. Клиникалық жағдай // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2022. 4 (Т.24). Б. 240-245. doi 10.34689/SH.2022.24.4.029

Введение

Согласно данным общемировой литературы детородная проблема человечества находится в центре внимания всех исследователей и практических врачей. Причиной заболевания в семье является мужской аспект в 30-50% случаях. Мужское бесплодие относится к социальной проблеме человечества, что указывает на интерес многих исследователей к данной проблеме [4,7-9]. Многие супружеские пары испытывают трудности при зачатии ребенка. Бесплодие - это тяжёлая патология, негативно влияющая на социальные факторы, среди которых присутствуют экономические потери, стрессы, разводы [8]. Бесплодие является медико-социальной проблемой в связи с высокой частотой отсутствия беременности естественным путем, встречающееся у 15% супружеских пар. Процент бесплодных пациентов в мире колеблется от 2,5% до 12%. Согласно последним данным показатели мужского бесплодия наиболее

высокие в Центральной Европе, Африке, а показатели данной нозологии в Австралии, Северной Америке колеблются от 6% до 12% [7, 9].

В Республике Казахстан периодичность мужского бесплодия колеблется от 12% до 15% (точной статистики нет – регистр бесплодия в нашей стране отсутствует). В 60% случаев мужское бесплодие диагностирует снижение количественных или качественных показателей эякулята, обусловленное нарушением проходимости семявыносящих путей, дефектами сперматогенеза, эректильной дисфункцией [7]. Причинами нарушения фертильности спермы могут быть: генетические аномалии (2,8%), фрагментация днк, оксидативный стресс, варикоцеле (14,9%), инфекции, передаваемые половым путем (ИППП) (22,1%), эндокринные нарушения (14,8%), обструкция семявыносящих путей (2,9%), аутоиммунный процесс (4,7%) [7].

Научные данные свидетельствуют о роли генетических факторов в развитии функции репродуктивной системы. Генетические факторы являются одной из главных причин тяжелых форм бесплодия, нарушения фертильности [2]. Выделяют три формы мужского бесплодия: претестикулярный (гиперпролактинемия, гипогонадотропный гипогонадизм); тестикулярный (варикоцеле, крипторхизм, генетическая азооспермия, олигоспермия); пост-тестикулярный (ятрогенное повреждение семявыносящего протока, эякуляторная обструкция протока, вазэктомия, забрюшинная лимфодиссекция, травма спинного мозга, дисфункция семенных пузырьков). Оценка в исследовании мужского бесплодия включает измерение уровня тестостерона, лютеинизирующего гормона, глобулин связывающего половые гормоны, фолликулостимулирующего, пролактина в сыворотке крови. Взаимосвязь между данными гормонами позволяет определить источник аномалии.

Многообразие факторов, приводящие к мужскому бесплодию, затрудняют выбор необходимых методов диагностики и лечения.

В зависимости от выявленных причин этой патологии, рассматриваются разные виды лечения, которые состоят из консервативных, хирургических и программы ВРТ. Лечение мужского бесплодия, то есть восстановление естественной фертильности возможно только тогда, когда оно обусловлено поддающимся устранению этиологических факторов. К ним относятся урогенитальная инфекция, дефицит гонадотропинов, гиперпролактинемия. У пациентов с нормальной спермограммой достаточно одного теста.

Азооспермия - отсутствие сперматозоидов в эякуляте, обнаруживается примерно у 1% всех мужчин и 10-15% у бесплодных мужчин [8]. Это состояние классифицируется как необструктивная, так и обструктивная азооспермия [8]. Необструктивная азооспермия является тяжелой формой мужского бесплодия, не поддающаяся медикаментозной терапии [6]. Для больных, которым диагностировали необструктивную азооспермию, единственным способом зачатия ребенка является тестикулярная спермозэкстракция (TESE) с интрацитоплазматической инъекцией сперматозоида (ICSI) [1]. Мужчины с подтвержденным диагнозом «необструктивная азооспермия» не могут иметь своих детей и применяют только донорскую сперму или варианты усыновления [5]. Достижения вспомогательных репродуктивных технологий, таких как экстракорпоральное оплодотворение, интрацитоплазматическая инъекция сперматозоидов изменили тактику ведения пациентов с данной патологией [4]. Если мужчины с необструктивной азооспермией имеют сохранившиеся функциональные сперматогонияльные стволовые клетки, аутоотрансплантация сперматогонияльных стволовых клеток теоретически может восстановить продукцию сперматозоидов [1].

Мезенхимальные стволовые клетки вовлечены в такие процессы как пролиферация, миграция, выживаемость клеток, иммунная модуляция.

Мезенхимальные стволовые клетки предложены как идеальный материал для регенеративной медицины. Данные клетки получают из жировой клетчатки, костного мозга, амниотической жидкости, пуповинной крови, периферической крови. *K. Nayerniaetal.* [9] впервые продемонстрировали, что мезенхимальные стволовые клетки, которые получены из костного мозга (КМ-МСК) крыс могут дифференцироваться в мужские герминогенные клетки.

Цель: Ознакомить с успешным случаем лечения необструктивной азооспермии с применением мезенхимальных стволовых клеток.

Материалы и методы:

Дизайн исследования: открытое, рандомизированное исследование.

Было обследовано 25 пациентов, обратившихся первично в клинику АО «ECOMED CLINIC», в период с 2019 по 2022 года по поводу необструктивной азооспермии, и прошедших клиническое обследование у андролога, в отделении клеточных технологий АО «Национальный научный медицинский центр» г. Нур-Султан.

Всем обследованным было проведено:

- определение частоты и выраженности побочных эффектов или нежелательных явлений;
- измерение уровня общего анализа крови, мочи; биохимического состава крови;
- анализы на онкопроцесс;
- оценка спермограммы (количество, подвижность сперматозоидов);
- гормональный профиль (уровни ЛГ, ФСГ, пролактина, тестостерона, ингибина В);
- анализы на кариотипирование, микроделецию Y-хромосомы;
- Клинико-инструментальные (УЗИ органов мошонки, УЗИ предстательной железы (по показаниям), УЗИ почек
- КТ органов брюшной полости (по показаниям)
- Гистологическое исследование ткани яичек
- Статистическая обработка данных

Выбор тактики ведения и лечения пациентов с необструктивной азооспермией определяется на основе давности азооспермии, объективного осмотра органов мошонки, данных УЗИ органов мошонки, результатов биопсии яичка и двукратного анализа эякулята.

Все исследования проведены с соблюдением требований протокола №8 от 09.06.20, одобренного Локальной этической комиссией НАО «Медицинского университета Астана».

Имеется информированное согласие пациента на освещение результатов исследования в открытой печати без предоставления личной информации.

Руководство клиники ознакомлено с ходом с проведения исследования и не возражает в освещении результатов данного клинического случая в открытой печати.

Клинический случай:

Пациент А., 25 лет. Обратился в 2019 году к урологу в частную клинику с жалобами на отсутствие детей в течение 5 лет супружеской жизни.

Из анамнеза известно: состоит в браке 7 лет, есть дочь – 7 лет. Впервые диагноз азооспермия был выставлен в 2017 году.

При осмотре: сложен по мужскому типу.

Локально: мошонка нормальных размеров, складчатость кожи сохранена. Яичко справа в типичном месте, овоидной формы, эластичной консистенции, придатки не увеличены, безболезненны.

Пациент обследован в полном объеме: в спермограмме: азооспермия. ФСГ-25,27; ЛГ-4,62; пролактин-9,28; общий тестостерон-23,80; ТТГ-1,36; ингибин В-15,6. УЗИ органов мошонки: размеры правого яичка - 3,0см; левого яичка - 2,5см; гипоплазия яичек. Кариотип: 46, XY. Хромосомной патологии не выявлено.

Пациенту по критериям включения в ходе экспериментального исследования произведены две операции: 19.11.2020-microTESE (сперматозоиды не обнаружены) + аутотрансплантация МСК.

Миелоэкзфузия.

Забор костного мозга осуществлялся путем чрескожной аспирации из передне-верхней ости гребня подвздошной кости на правой стороне (при положении пациента на спине точка для пункции находится на 3 см кзади от передней верхней ости гребня подвздошной кости). После набора необходимого количества мешок с взвесью в течение 30 минут передавали в лабораторию клеточных технологий (рис 1).

Получение мезенхимальных стволовых клеток.

В качестве среды для выделения МСК клеток была использована Dulbecco's Modified Eagle's Medium. Использовались стрептомицин сульфат, пенициллин G и амфотерицин В. Перед использованием в среду добавляли 10 мл FBS во флаконы до получения 10% раствора сыворотки. Перед применением среду прогревали до 37°C. Клетки костного мозга, которые состояли из красных и белых клеток крови и МСК, разделяли путем пропускания взвеси, содержащая клетки костного мозга, через шприцы с иглами

размером 16, 18 и 20G. Клеточные пеллеты помещались в 70% раствор Percoll и центрифугировались при 460С в течение 15 мин.

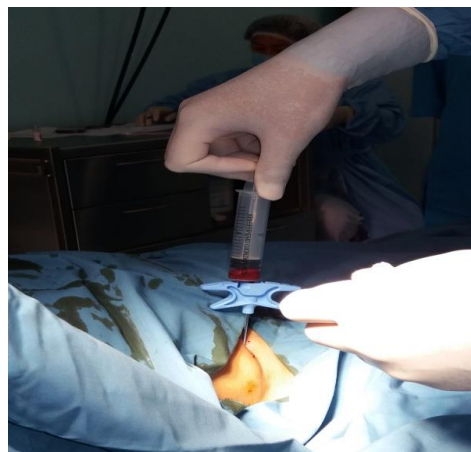


Рисунок 1. Забор костного мозга.
(Figure 1. Bone marrow sampling).

Адгезивные клетки локализовались во фракции клеток низкой плотности. Далее клетки костного мозга культивировались и прилипали к поверхности пластика в чашках Петри в течение от 1 до 7 дней. Следующие замены среды осуществлялись каждые 4 дня до тех пор, пока клетки не сливались, примерно от 14 до 21 суток. Культивирование проводилось в инкубаторе при 37°C во влажной среде и при постоянно поддерживаемом давлении 5% CO₂.

Готовая суспензия клеток разливалась в стерильные флаконы, на которые наклеивалась этикетка с указанием фамилии пациента, названия, количества МСК, даты забора, культивации. Транспортировка клеточной биомассы осуществлялась в специальном контейнере с температурой 37°C (рис 2.)



Рисунок 2. Изоляция. Культивация МСК.
(Figure 2. Isolation. Cultivation of mesenchymal stem cells).

Протокол проведения micro-TESE и введения МСК в сеть яичка.

Под операционным микроскопом с 40-кратном увеличением, был произведен тщательный поиск и отбор перспективных, больших по размеру канальцев яичек и их забор для эмбриологического и гистологического исследования. В извитые канальцы, в семявыносящий проток вводили определенное количество МСК в объеме 0,6мл. Во время проведения

micro-TESE проводилась аутотрансплантация МСК в сеть яичка, культивированная ранее в условиях лаборатории клеточных технологий в течение 2 недель (рис 3,4,5). Послеоперационный период протекал без особенностей.

Пациент выписан на 3-е сутки. Швы удалены на 7-сутки после операции.

Даны стандартные рекомендации пациенту по соблюдению послеоперационного периода.

Через 6 месяцев уровни ФСГ уменьшились с 25,27% до 11,45%, уровень ЛГ повысился с 4,62 до 5,3; уровень ингибина В повысился с 15,6 до 28,3. У нашего пациента гормональный фон после аутотрансплантации мезенхимальных стволовых клеток и гормональной терапии улучшился.

Через 6 месяцев после лечения в спермограмме обнаружены 6-7 млн. сперматозоидов, которые подверглись криоконсервации для подготовки к ЭКО, которая закончилась благополучно маточной беременностью.

Обсуждение.

Мужским бесплодием страдает примерно 15% пар репродуктивного возраста [10]. Азооспермией страдает около 10%-15% мужчин, которым ранее в анамнезе выставили диагноз: мужское бесплодие [11].

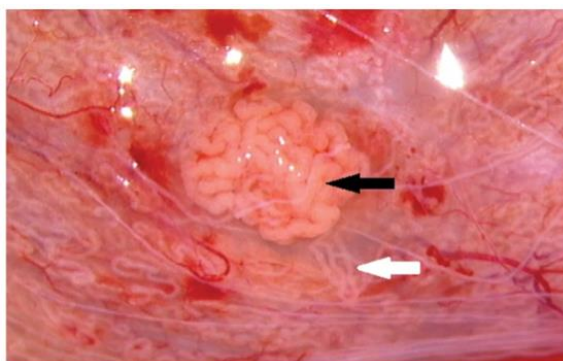


Рисунок 3. Вид семенных канальцев ткани яичка во время проведения micro-TESE (при 40-кратном увеличении): черной стрелкой указан участок паренхимы с расширенными семенными канальцами, где сперматогенез сохранен; белой стрелкой – где он, отсутствует).

(Figure 3. View of the seminiferous tubules of testicular tissue during micro-TESE (at 40x magnification): the black arrow indicates the area of the parenchyma with dilated seminiferous tubules, where spermatogenesis is preserved; white arrow - where is it, missing).

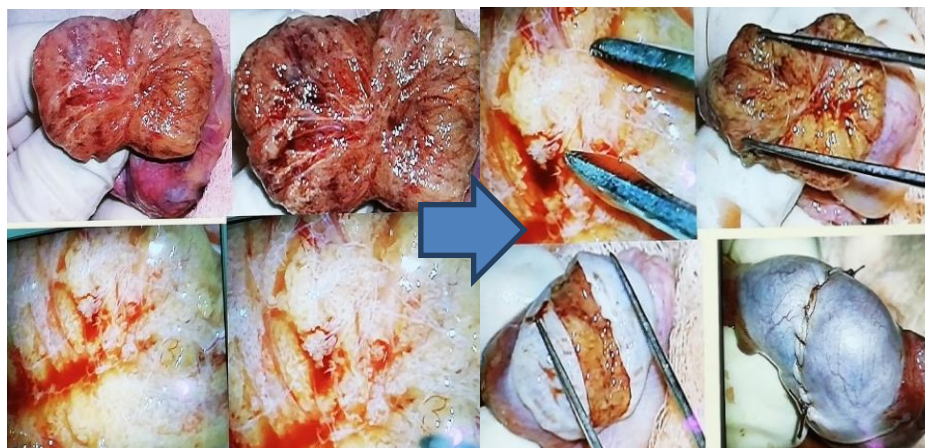


Рисунок 4. Вид извитых семенных канальцев яичек под микроскопом.
Figure 4. View of the convoluted seminiferous tubules of the testicles under the microscope



Рисунок 5. Введение МСК в сеть яичка.
 (Figure 5. Introduction of MSCs into the testicular network).

Азооспермия - это патологическое состояние, не имеющее сперматозоидов в эякуляте, можно обнаружить у 15% бесплодных больных. Существует два вида азооспермии: обструктивная и необструктивная. Второй вид является причиной бесплодия по мужскому типу и не поддается, к сожалению, медикаментозной терапии [Kumar R., 2013]. Мужчинам, которым ранее выставили данный диагноз, единственным способом зачатия ребенка является тестикулярная спермоэкстракция с интрацитоплазматической инъекцией

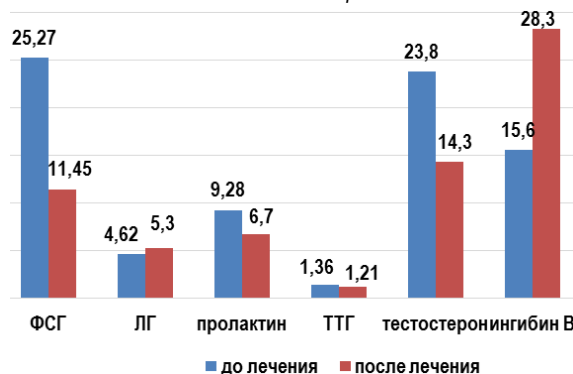


Рисунок 6. Результаты гормонального профиля до и после лечения

сперматозоида (TESE - ICSI) [12]. Но данная методика имеет неопределенный успех, так как нахождение сперматозоидов во время проведения первого цикла TESE - ICSI составляет всего лишь 56% [13].

Достижения вспомогательных репродуктивных технологий как интрацитоплазматические инъекции сперматозоида, экстракорпоральное оплодотворение существенно изменили тактику ведения пациентов с необструктивной азооспермией. Достижения в

биотехнологии увеличили возможности лечения пациентов с необструктивной азооспермией [14].

Клеточная терапия стволовыми клетками, а именно мезенхимальными была признана как новейшая методика лечения бесплодия [15].

Такие ученые, как Луем et al. показали, что данные клетки, полученные из основного источника, то есть костного мозга, трансплантированные в яички лабораторных крыс с бусульфан-индуцированной азооспермией, привели к появлению дифференциации в клетках Лейдига и Сертоли [15].

В 2016 году, в исследовании, выполняемое в Иордании было отмечено, что ученые ввели CD34+/CD133+ клетки интратестикулярно в сеть яичка. Эти больные в последующем находились под наблюдением андрологов, репродуктологов в течение 5 лет после трансплантации. Не было отмечено осложнений ни у одного из пациентов.

Причины мужского бесплодия требуют тщательного изучения на морфологическом, молекулярном, цитогенетическом и биохимическом исследованиях. Углубленное изучение спермограммы, необструктивной азооспермии бесплодных пациентов позволит оценить информативность каждого метода в комплексе и отдельно, а также разработать правильный алгоритм для проведения диагностики и лечения мужского бесплодия мезенхимальными стволовыми клетками.

Наше исследование было нерандомизированное, не выполнялось четкого введения МСК в сеть яичка. Пациентам после операции назначались антиэстрогены и ХГЧ, что также могло повлиять на конечный результат.

Необходимо улучшить технику инъекции в сеть яичка для четкого попадания в сеть яичка.

Необходимы дополнительные подобные исследования, необходимо повторить эксперимент также и в других центрах, которые занимаются лечением мужского бесплодия.

Заключение.

В нашем исследовании представлен новый способ лечения пациентов с мужским бесплодием мезенхимальными стволовыми клетками. Теоретически имеется риск образования тератом при трансплантации МСК, наш собственный опыт и приведенный в обзоре анализ литературы не выявил взаимосвязи между введением МСК и образованием опухолей. Полученные данные дают новые сведения о терапевтической эффективности применения МСК при НОА по данным гормонального профиля.

Литература:

1. Aboyan I.A., Grachev S.V., Pavlov S.V. et al. Structure and correlation of male infertility // Proceedings of the 8th Congress "Men's Health", Yerevan, 2012.P.10-19.

2. Agarwal A., Mulgund A., Hamada A., Chyatte M.R. A unique view on male infertility around the globe // *Reprod Biol Endocrinol.* 2015, Vol.26(4). P.13-3

3. Glybochko P.V., Alyaev Yu.G., Chaly M.E., Barashkov G.K. et al. Infertility and pathozoospermia after surgical treatment of varicocele // *Farmateka.* 2013. №3 (256). P. 35-37

4. Hendriks S., Dancet E.A., Meissner A. et al. Perspectives of infertile men on future stem cell treatments for nonobstructive azoospermia // *Reproductive biomedicine online.* 2014. V.28 (5). P. 650-657.

5. Kostin A.A., Kaprin A.D., Semin A.V., Kruglov D.P., Danielyan A.A. Infertility as an aspect of the quality of life of cancer patients // *Oncourlogy.* 2009. №4. P. 63-67

6. Metelev A.Yu., Bogdanov A.B., Ivkin E.V. et al. Prognostic value of various indicators of sperm in relation to male fertility // *Andrology and Genital Surgery.* 2015. T.16. No.4. P.51-54

7. Moazamian R., Polhemus A., Connaughton H. et al. Oxidative stress and human spermatozoa: diagnostic and functional significance of aldehydes generated as a result of lipid peroxidation // *Mol. Hum. Reprod.* 2015. N. 21. P. 502-515.

8. Metelev A.Yu., Bogdanov A.B. et al. Prognostic value of various indicators of sperm in relation to male fertility // *Andrology and Genital Surgery.* 2015. T.16. No.4. P.51-54.

9. Shestakova O.V., Tetelyutina F.K. Quality of life and features of the psychoemotional state in a married couple with infertile marriage // *Modern problems of science and education.* 2015. No.6. P.146.

10. Vij S.C., Sabanegh E.Jr., Agarwal A. Biological therapy for non-obstructive azoospermia // *Expert Opin Biol Ther.* 2018. 18(1):19-23.

11. Cocuzza M., Alvarenga C., Pagani R. The epidemiology and etiology of azoospermia // *Clinics,* 2013. 68(Suppl 1), 15-26.

12. Hendriks S., Dancet E.F., Meissner A., van der Veen F., Mochtar M.H., Repping S. Perspectives of infertile men on future stem cell treatments for nonobstructive azoospermia // *Reproductive Biomedicine Online,* 2014. 28(5), 650-657.

13. Dabaja A.A., Schlegel P.N. Microdissection testicular sperm extraction: an update // *Asian journal of andrology* 2013. 15: 35-39. Available at: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid_3739122 & tool_pmcentrez&rendertype_abstract [Accessed April 5, 2014].

14. Chiba K., Enatsu N., Fujisawa M. Management of non-obstructive azoospermia // *Reprod Med Biol.* 2016. 15:165-73. PMID: 29259433 DOI: 10.1007/s12522-016-0234-z.

15. Cyranoski D. Japan to offer fast-track approval path for stem cell therapies // *Nat Med.* 2013. 19:510.

Контактная информация:

Жанкина Рано Амирхановна - магистр медицины, докторант кафедры урологии и андрологии НАО «Медицинский университет Астана» г. Нур-Султан, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 010000, г. Нур-Султан, ул. Бейбитшилик 49А.

E-mail: rano_amiko2007@mail.ru

Телефон: +7 775 7711826

Received: 19 June 2022 / Accepted: 15 August 2022 / Published online: 31 August 2022

DOI 10.34689/SH.2022.24.4.030

UDC 616.45

ADRENAL INJURY IN PATIENT AFTER BLUNT ABDOMINAL TRAUMA CASE REPORT

Nezih Kavak¹, <https://orcid.org/0000-0003-2751-0046>

Ahmet Seki², <https://orcid.org/0000-0003-3737-5722>

Cemil Kavalcı³, <https://orcid.org/0000-0003-2529-2946>

¹ University of Health Sciences, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital, Department of Emergency Medicine, Ankara, Turkey.

² University of Health Sciences, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital, Department of General Surgery Ankara, Turkey.

³ Antalya Training and Research Hospital, Emergency Department, Antalya, Turkey.

Abstract

Aim: Isolated adrenal injury due to adrenal trauma is observed extremely rarely. In this study, a case with adrenal hematoma after blunt trauma has been examined.

Conclusion: Adrenal injury without specific symptoms or signs in trauma patients in the emergency department can be easily overlooked. The most important radiological imaging method in the diagnosis and follow-up of these patients is computed tomography.

Keywords: Adrenal injury, adrenal hematoma, abdominal trauma, computed tomography.

Резюме

ПОВРЕЖДЕНИЕ НАДПОЧЕЧНИКА У ПАЦИЕНТА ПОСЛЕ ТУПОЙ ТРАВМЫ ЖИВОТА: ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Незин Кавак¹, <https://orcid.org/0000-0003-2751-0046>

Ахмет Секи², <https://orcid.org/0000-0003-3737-5722>

Чемиль Кавальчи³, <https://orcid.org/0000-0003-2529-2946>

¹ Университет медицинских наук, Учебно-исследовательская больница Dışkapı Yıldırım Beyazıt, Отделение неотложной медицины, Анкара, Турция.

² Университет медицинских наук, Учебно-исследовательская больница Dışkapı Yıldırım Beyazıt, Отделение общей хирургии, Анкара, Турция,

³ Учебно-исследовательская больница Анталии, отделение неотложной помощи, Анталия, Турция.

Цель. Изолированное повреждение надпочечников вследствие травмы надпочечников наблюдается крайне редко. В данном исследовании рассмотрен случай гематомы надпочечника после тупой травмы.

Заключение. Повреждение надпочечников без специфических симптомов или признаков у пациентов с травмами в отделении неотложной помощи можно легко не заметить. Важнейшим рентгенологическим методом визуализации в диагностике и динамическом наблюдении этих больных является компьютерная томография.

Ключевые слова: повреждение надпочечников, гематома надпочечников, травма живота, компьютерная томография.

Түйіндеме

ІШТІҢ ЖАРАҚАТЫНАН КЕЙІН НАУҚАСТА БҮЙРЕК ҮСТІ БЕЗІНІҢ ЗАҚЫМДАНУЫ: ЖАҒДАЙДЫҢ СИПАТТАМАСЫ

Незин Кавак¹, <https://orcid.org/0000-0003-2751-0046>

Ахмет Секи², <https://orcid.org/0000-0003-3737-5722>

Чемиль Кавальчи³, <https://orcid.org/0000-0003-2529-2946>

¹ Медицина ғылымдары университеті, Dışkapı Yıldırım Beyazıt оқу-зерттеу ауруханасы, Шұғыл медицина бөлімі, Анкара, Түркия.

² Медицина ғылымдары университеті, Dışkapı Yıldırım Beyazıt оқу-зерттеу ауруханасы, Жалпы хирургия бөлімі, Анкара, Түркия,

³ Анталия оқу-зерттеу ауруханасы, Жедел жәрдем бөлімі, Анталия, Түркия.

Мақсаты. Бүйрек үсті безінің жарақатына байланысты оқшауланған бүйрек үсті зақымдануы өте сирек кездеседі. Бұл зерттеу тұйық жарақаттан кейін бүйрек үсті безінің гематомасын қарастырады.

Қорытынды. Жедел жәрдем бөлімінде жарақаттары бар пациенттерде ерекше белгілері бар немесе белгілері жоқ бүйрек үсті бездерінің зақымдануын оңай байқауға болмайды. Бұл науқастарды диагностикалау мен динамикалық бақылаудағы визуализацияның маңызды рентгендік әдісі-компьютерлік томография.

Түйінді сөздер: бүйрек үсті безінің зақымдануы, бүйрек үсті безінің гематомасы, іштің жарақаты, компьютерлік томография.

Bibliographic citation:

Kavak N., Seki A., Kavalcı C. Adrenal Injury in Patient after Blunt Abdominal Trauma. Case report // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2022, (Vol.24) 4, pp. 246-249. doi 10.34689/SH.2022.24.4.030

Кавак Н., Секи А., Кавальчи Ч. Повреждение надпочечника у пациента после тупой травмы живота: описание случая // *Наука и Здравоохранение*. 2022. 4(Т.24). С. 246-249. doi 10.34689/SH.2022.24.4.030

Кавак Н., Секи А., Кавальчи Ч. Іштің жарақатынан кейін науқаста бүйрек үсті безінің зақымдануы: жағдайдың сипаттамасы // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2022. 4 (Т.24). Б. 246-249. doi10.34689/SH.2022.24.4.030

Introduction.

The adrenal glands are triangular-shaped endocrine organs located superiorly and anteromedially to the kidneys. The right adrenal gland is adjacent to the right diaphragmatic crus and liver, while the left is adjacent to the left diaphragm crus, stomach, spleen, and pancreas. The adrenal glands, which are small in size, are located retroperitoneally, surrounded by the major viscera, lower rib cage, and back musculature. Due to its location and its surroundings, injury caused by trauma is seen as extremely rare. This injury, which usually occurs after blunt trauma, has no specific symptoms or signs [1,2]. Computed tomography (CT) plays an important role in the diagnosis and follow-up of these patients. Adrenal injury treatment is surgical or non-surgical [3].

This study presents clinical and radiological findings of a patient with adrenal hematoma after blunt abdominal trauma as a case report.

Case. The case-patient was a 32-year-old female with severe acute left upper abdominal pain who was admitted

to the emergency department (ED). In her past medical history, it was learned that she had a fall from a height of 1 meter 1 hour ago, and she had no history of cancer diagnosis, history of comorbidity, or previous surgical operation. On the medical presentation, vital signs were normal including; blood pressure: 125/65 mmHg, heart rate: 70 bpm, peripheral oxygen saturation (SpO₂): 100%, and temperature of 37°C. In each physical examination, abrasions were observed in the right upper quadrant and right flank, as well as tenderness on deep palpation in these localizations.

There were no abnormal findings in blood analysis, metabolic/coagulation panel, and urinalysis. No pathological finding was detected in chest, spine, and pelvis plain radiography. Abdominal ultrasonography (USG) scan did not reveal any pathological findings. An abdominal CT scan was performed due to the persistence of pain and clinical suspicion in the patient's follow-up. On CT scan, a 6x14 mm lesion was observed in the right adrenal gland, which was evaluated in favor of hematoma (Figure 1 a,b).

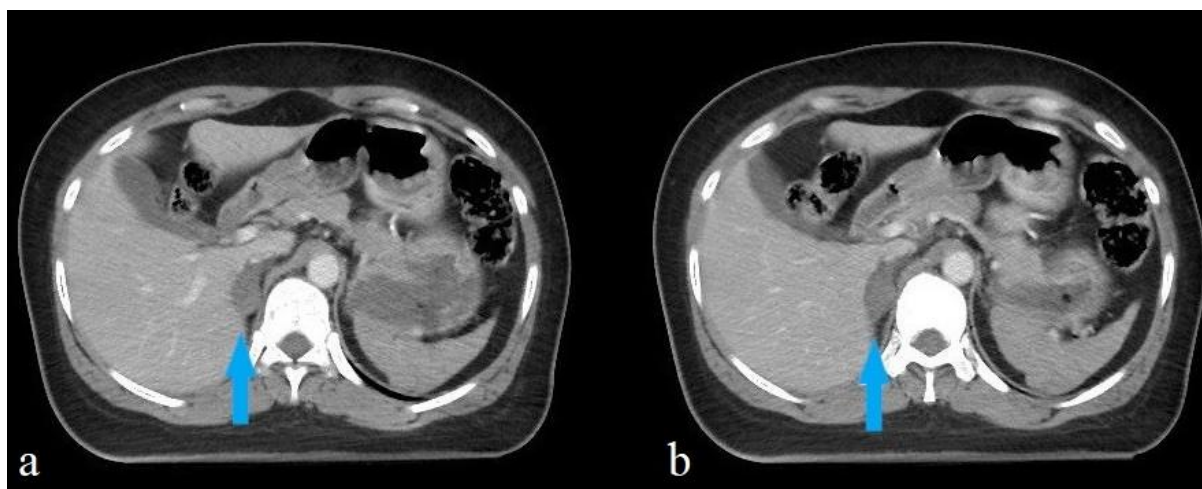


Figure 1 (a), (b): Abdominal axial contrast-enhanced computed tomography sections show hematoma in the right adrenal gland (blue arrow).

No injuries from other organs were detected. Conservative treatment was applied to the patient who was hospitalized for follow-up. The patient did not have any complaints during the follow-up period and the hemoglobin and biochemical panels remained constant. No pathology was detected in the endocrinological evaluation. The patient was discharged from the hospital on the 5th day after being told not to engage in physical activities and not to use anticoagulant drugs. In the follow-up abdominal CT scan performed 2 weeks later, it was observed that the hematoma had resorbed (Figure 2 a,b).

Discussion.

While the encounter of trauma-caused adrenal injury is reported to be 0.03% to 4.95%, it is higher [7-26%] in the autopsy series [4]. While adrenal gland injury usually occurs in high force accidents, injuries are often accompanied by liver, kidney, thorax, spleen, ribs, clavicles, and/or scapulae pelvis, hips, and spine injuries [1,3,5,6,7,8]. Isolated adrenal gland injury, on the other hand, is less common and is caused by low-force accidents.

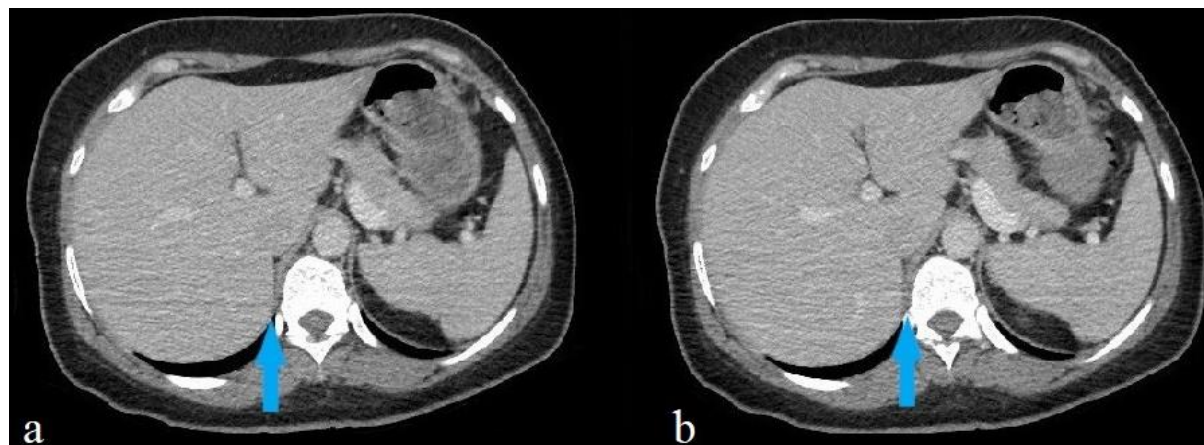


Figure 2 (a), (b): Follow-up contrast-enhanced computed tomography sections show resorption of the hematoma (blue arrow).

Adrenal injury mainly occurs on one side gland and is observed more frequently in the right [3,8]. It is thought that this is caused by the compression of the adrenal gland by the neighboring organs and the increase in the right intraadrenal venous pressure due to the compression in the inferior vena cava secondary to the trauma [5,7].

Adrenal injuries are injuries that cannot be detected during the initial evaluation of patients with blunt trauma and do not have specific symptoms or signs [1,6]. Abdominal and/or flank pain, nausea, lethargy, vomiting, weakness, diarrhea, hypotension, hypertension, a palpable flank mass, agitation, mental status change, and low-grade fever may be observed in these patients. Leukocytosis, microscopic hematuria, and mild electrolyte disturbances can be detected [7].

USG scan may be insufficient for diagnosis due to the small size of the adrenal glands. CT scan is an effective imaging method that is preferred in the diagnosis of adrenal and adjacent organ injuries and can increase the chance of early diagnosis [1,7,9]. In CT scan of adrenal gland trauma; Localized or massive enlargement of the adrenal gland, adrenal gland enlargement and distorting round or oval hematoma, uniform adrenal gland swelling, active extravasation of contrast material from the adrenal vessels and rupture can be observed [1,3,4,9,10,11]. Associated CT findings are important in diagnosing these patients and can be listed as periadrenal fat stranding, streaky infiltration of the periadrenal fat, and diffuse hemorrhage in the adjacent retroperitoneum and ipsilateral diaphragmatic crural thickening [1,4]. While acute hematomas show high attenuation in CT scan, chronic adrenal hematomas [adrenal pseudocysts] are observed as low attenuation non-enhancing lesions with or without wall calcification. In the follow-up CT scan, it should be observed that the hematomas are reduced or completely resolved and attenuation decreases, which usually occurs after 2-4 weeks [12,13]. Retroperitoneal persistent hemorrhage and hematoma, which may occur in undiagnosed patients, may turn into abscess [14]. Bilateral adrenal injury is important in the sense that it can cause life-threatening acute adrenal insufficiency.

The management of these patients varies depending on the patient's condition, the severity of the damage,

contralateral gland status, and other accompanying organ injuries [7]. Conservative treatments are at the forefront in isolated adrenal hematoma cases [5]. In the treatment of adrenal hemorrhage, supportive treatments such as volume resuscitation, electrolyte balance, and blood transfusion should be applied. While angiographic embolization can be performed in patients with hemodynamically unstable active extravasation or in whom open surgery is contraindicated, laparotomy and suture hemostasis or adrenalectomy can be performed in cases of uncontrolled bleeding or angiography [15].

Conclusion.

Isolated adrenal injury due to blunt adrenal trauma is observed extremely rarely and can be easily overlooked. This injury should be considered in patients especially blunt trauma presenting to the ED, and CT scan should always be carefully evaluated in this respect.

Authors contributions

Kavak N.: Literature search, data collection, data analysis, manuscript writing.

Seki A.: Conceptualization, manuscript editing, manuscript review, supervision of the project.

Kavalcı C.: manuscript editing, manuscript review.

Competing interests

The authors declare no conflict of interest.

Ethics Approval and consent to participate

All respondents have read and approved this phrase on top of the survey that was approved by the Scientific committee of the University of Tlemcen "Once you respond to this survey, you are consenting to have your survey responses included in this research, without a trace back to the individual."

Data availability statement

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon request.

Funding

This research received no external funding.

Acknowledgments

None.

References:

1. Sinelnikov A.O., Abujudeh H.H., Chan D., Novelline R.A. CT manifestations of adrenal trauma: experience with 73 cases // Emerg Radiol. 2007 Mar;13(6):313-8. doi: 10.1007/s10140-006-0563-z.

2. *Kunhivalappil F.T., Hefny A.F., Abu-Zidan F.M.* Management of blunt adrenal gland injury in a community-based hospital // *Injury*. 2019 May;50(5):1049-1052. doi: 10.1016/j.injury.2018.12.033.
3. *Stawicki S.P., Hoey B.A., Grossman M.D., Anderson H.L. 3rd, Reed J.F. 3rd.* Adrenal gland trauma is associated with high injury severity and mortality // *Curr Surg*. 2003 Jul-Aug;60(4):431-6. doi: 10.1016/S0149-7944(02)00796-1.
4. *Addeo G., Cozzi D., Danti G., et al.* Multi-detector computed tomography in the diagnosis and characterization of adrenal gland traumatic injuries // *Gland Surg*. 2019;8(2):164-173. doi:10.21037/ggs.2019.01.07
5. *Raup V.T., Eswara J.R., Vetter J.M., Brandes S.B.* Epidemiology of Traumatic Adrenal Injuries Requiring Surgery // *Urology*. 2016;94:227-231. doi:10.1016/j.urology.2016.03.022.
6. *Liao C.H., Ouyang C.H., Fu C.Y., et al.* The current status and management of blunt adrenal gland trauma // *Surgery*. 2015;157(2):338-343. doi:10.1016/j.surg.2014.09.001.
7. *Mehrazin R., Derweesh I.H., Kincade M.C., Thomas A.C., Gold R., Wake R.W.* Adrenal trauma: Elvis Presley Memorial Trauma Center experience // *Urology*. 2007;70(5):851-855. doi:10.1016/j.urology.2007.07.004.
8. *Pinto A., Scaglione M., Guidi G., Farina R., Acampora C., Romano L.* Role of multidetector row computed tomography in the assessment of adrenal gland injuries // *Eur J Radiol*. 2006;59(3):355-358. doi:10.1016/j.ejrad.2006.04.029.
9. *luchtman M., Breitgand A.* Traumatic adrenal hemorrhage in children: an indicator of visceral injury // *Pediatr Surg Int*. 2000;16(8):586-588. doi:10.1007/s003830000423.
10. *Pinto A., Scaglione M., Pinto F., Gagliardi N., Romano L.* Adrenal injuries: spectrum of CT findings // *Emerg Radiol*. 2003;10(1):30-33. doi:10.1007/s10140-003-0275-6.
11. *Ikeda O., Urata J., Araki Y. et al.* Acute adrenal hemorrhage after blunt trauma // *Abdom Imaging*. 2007;32(2):248-252. doi:10.1007/s00261-006-9046-7.
12. *Alsayali M.M., Atkin C., Rahim R., Niggemeyer L.E., Doody O., Varma D.* Traumatic adrenal gland injury: epidemiology and outcomes in a major Australian trauma center // *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2010 Dec;36(6):567-72. doi: 10.1007/s00068-010-0007-z.
13. *Udare A., Agarwal M., Siegelman E., Schieda N.* CT and MR imaging of acute adrenal disorders // *Abdom Radiol (NY)*. 2021;46(1):290-302. doi: 10.1007/s00261-020-02580-w.
14. *Roupakias S., Papoutsakis M., Tsikopoulos G.* Adrenal injuries following blunt abdominal trauma in children: report of two cases // *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2012;18(2):171-174. doi:10.5505/tjtes.2012.65390.
15. *Papadopoulos K.S., Strigklis K., Kordeni K., Xaplanteri P., Zacharis G.* Adrenal gland injury after blunt abdominal trauma: Two case series and review of the literature // *Int J Surg Case Rep*. 2020;67:34-38. doi:10.1016/j.ijscr.2020.01.021

Corresponding Author

Nezih Kavak, MD

Address for correspondence: University of Health Sciences, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital, Department of Emergency Medicine, Ankara, Turkey.

Ziraat mah. Şehit Ömer Halisdemir cad. No:20 Altındağ/ ANKARA

Mobile Phone: +90 532 255 11 79

E-mail: nezih_kavak@hotmail.com

Table Of Contents

COVID-19 - TOPICAL SUBJECT

- Madiyeva M.R., Mansurova J.A.**
Radiological method for the diagnosis of Covid-19 pneumonia
- Tanabayeva A.S., Gubonina I.V., Grinevich V.B., Kolodin T.V., Zhumadilova Z.K., Zhanabayeva A., Agzamova Z.Kh., Amirova A.M., Ualieva A.E., Nersesov A.V., Kaibullayeva Ja.A.**
Impact of COVID-19 on inflammatory bowel disease: course and outcome
- Аимбетова Г.Е., Байсугурова В.Ю., Канушина М.А., Кашафутдинова Г.Т., Аймаханова А.Ш., Шаки Д.Т.**
Телемедицина в период пандемии COVID-19
- Куандыков Т.К., Мутагиров В.В., Сейдуанова Л.Б.**
Организация реаниматологической помощи пациентам с COVID-19 в условиях пандемии в городе Алматы
- Мамырқұл М.Б., Абикулова А.К., Рамазанов М.Е., Болатов А.К., Ауезова А.М., Смаилова Д.С.**
Организация деятельности медицинских организаций в условиях пандемии COVID-19. Обзор литературы

ORIGINAL ARTICLES

- Ахмалтдинова Л.Л., Колесниченко С.И., Лавриненко А.В., Жұмаділова Ж.А., Авдиенко О.В., Панибратец Л.Г., Виноградская Е.В.**
Маркеры воспаления при неонатальном сепсисе
- Inoue K., Fujita Ya., Takeshita H., Kamura M.**
Effects of lifestyles in elementary and junior high school students that warrant considerable attention
- Abenova N.A., Karimsakova B.K., Seipenova A.N., Sakhipova G.Zh., Zhamaliyeva, L.M., Koshmaganbetova G.K.**
Analysis of the perception of medical professionalism by students and residents of family medicine in Kazakhstan
- Айдарбек А-Б.Е., Ерлан А.Е., Рахимова И.Р., Чункаева Д.Д.**
Эпидемиологические аспекты туберкулеза у подростков
- Тарабаева А.С., Битанова Э.Ж., Абилябаева А.А., Абубакиров А.Я., Крыкпаева А.С., Жуманбаева Ж.М.**
Особенности антиген-специфической продукции IFN-γ и IL-2 при рецидиве туберкулеза
- Kossumov A.K.**
Prevalence of depression and level of cognitive disorders in elderly in Nur-Sultan city and Akmol village
- Саруаров Е.Ғ., Нускабаева Г.О., Шалхарова Ж.Н., Мусина А.А.**
Түркістан қаласы тұрғындарының мінез-құлықтық қауіп факторларына байланысты өмір сүру сапасының бағалану деңгейі
- Кошербаева Л., Самамбаева А., Boquete Yolanda Pena, Имаматдинова А.**
Методология расчета предотвратимой смертности на примере сердечно-сосудистых заболеваний в Казахстане
- Шукимбаева А.М., Прилуцкая М.В., Мансурова Д.А., Каирханов Е.К., Кененбаева Б.Е.**
Сердечно-сосудистые нарушения при различных видах современных химических зависимостей: сравнительный анализ рутинных лабораторно-инструментальных показателей
- Мукашева Г.Д., Булегенов Т.А., Омаров Н.Б., Жусупов С.К., Ван О.Т.**
Жүрек-қан тамырлар аурулары бар жастардың емге тұрақтылық ерекшеліктері

Мазмұны

COVID-19 - ӨЗЕКТІ ТАҚЫРЫП

- 6-11 **Мадиева М.Р., Мансурова Д.А.**
Covid-19 пневмониясын диагностикалаудағы радиологиялық әдіс
- 12-18 **Танабаева А.С., Губонина И.В., Гриневич В.Б., Колодин Т.В., Жумадилова З.К., Жанабаева А., Агзамова З.Х., Амирова А.М., Уалиева А.Е., Нерсесов А.В., Кайбуллаева Д.А.**
COVID-19-ның ішектің қабыну ауруларына әсері: аурудың ағымы және нәтижелері
- 19-26 **Аимбетова Г.Е., Байсугурова В.Ю., Канушина М.А., Кашафутдинова Г.Т., Аймаханова А.Ш., Шаки Д.Т.**
Телемедицина COVID-19 пандемиясы кезеңінде
- 27-32 **Куандыков Т.К., Мутагиров В.В., Сейдуанова Л.Б.**
Алматы қаласында пандемия жағдайында COVID-19 ауырған науқастарға қарқынды емдеу көмегін ұйымдастыру
- 33-43 **Мамырқұл М.Б., Абикулова А.К., Рамазанов М.Е., Болатов А.К., Смаилова Д.С.**
COVID-19 пандемиясы жағдайында медициналық ұйымдардың қызметін ұйымдастыру. Әдеби шолу
- БІРТУМА ЗЕРТТЕУЛЕР**
- 44-50 **Ахмалтдинова Л.Л., Колесниченко С.И., Лавриненко А.В., Жұмаділова Ж.А., Авдиенко О.В., Панибратец Л.Г., Виноградская Е.В.**
Неонатальды сепсистегі қабыну маркерлері
- 51-60 **Иноуе К., Фуджита Я., Такешита Х., Камура М.**
Бастауыш сынып оқушыларына өмір салтының әсері
- 61-69 **Абеннова Н.А., Каримсакова Б.К., Сейпеннова А.Н., Сахипова Г.Ж., Жамалиева Л.М., Кошмаганбетова Г.К.**
Қазақстандағы отбасы медицинасының резиденттері мен студенттері арасындағы медициналық кәсібилігін талдау
- 70-78 **Айдарбек А-Б.Е., Ерлан А.Е., Рахимова И.Р., Чункаева Д.Д.**
Жасөспірімдердегі туберкулездің эпидемиологиялық аспектілері
- 79-85 **Тарабаева А.С., Битанова Э.Ж., Абилябаева А.А., Абубакиров А.Я., Крыкпаева А.С., Жуманбаева Ж.М.**
Туберкулез рецидиві кезінде IFN-γ мен IL-2-нің антиген-спецификалық өндірілуінің ерекшеліктері
- 86-93 **Косумов Ә.К.**
Нұр-Сұлтан қаласы және Ақмол ауылындағы егде жастағы адамдарда депрессияның таралуы және когнитивті бұзылулардың деңгейі
- 94-100 **Саруаров Е.Ғ., Нускабаева Г.О., Шалхарова Ж.Н., Мусина А.А.**
Оценка уровня качества жизни жителей города Туркестан в связи с поведенческими факторами риска
- 101-107 **Кошербаева Л., Самамбаева А., Boquete Yolanda Pena, Имаматдинова А.**
Қазақстандағы жүрек-қан тамыр аурулары мысалында алдын алуға болатын өлімді есептеу әдістемесі
- 108-114 **Шукимбаева А.М., Прилуцкая М.В., Мансурова Д.А., Каирханов Е.К., Кененбаева Б.Е.**
Заманауи химиялық тәуелділіктің әртүрлі түрлеріндегі жүрек-қан тамырлары бұзылыстары: күнделікті зертханалық және аспаптық көрсеткіштердің салыстырмалы талдауы
- 115-124 **Мукашева Г.Д., Булегенов Т.А., Омаров Н.Б., Жусупов С.М., Ван О.Т.**
Особенности приверженности к лечению у лиц молодого возраста с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Мусабеков А.С., Жунусов Е.Т., Жұмақан М.С., Тлемисов А.С., Токтаров Е.Н., Джунусов Т.Г., Бокембаев Н.А., Касымов Ж.М.

Эпидемиология и отдаленные результаты хирургического лечения переломов проксимального отдела плечевой кости по городу Семей: ретроспективное исследование
Kozykenova Zh., Madiyeva M.R., Shalgimbayeva G.S., Mussazhanova Zh.B. Genomic instability in oncocytic follicular adenoma of the thyroid

REVIEWS

Petrova Yu.V., Ivanova R.L., Tugelbayeva A.M., Zonova E.V., Lobanov Yu.F., Goremykina M.V.

The role of the intestinal microbiota in the development of autoimmune rheumatic diseases

Хощанов Е.Е., Айнабекова Б.А., Исильбаева А.А., Мейрамова А.М., Чуленбаева Л.Е.

Иммуномаркеры ревматоидного артрита

Muratova F., Mussabekova Zh., Kazymov M., Sturov V. Hemostasis disorders in hematomesenchymal dysplasia syndrome. Literature review

Мурзахметова А.О., Азимбаева И.М., Мейрамова А.М., Воробьев П.А., Айнабекова Б.А.

Клинико-функциональное состояние почек у больных с острым лейкозом после трансплантации костного мозга

Aimagambetov M.Zh., Masalov A.E., Lubyansky V.G., Omarov N.B., Abdрахmanov S.T., Auyenov M.A., Zhussupov S.M., Bokin D.S.

Etiopathogenesis and surgical treatment of biliary pancreatitis. Review

Kairambayev Ye.M., Bulegenov T.A., Kuderbayev M.T., Zhussupov S.M., Messova A.M., Юрковская О.А., Юрковский А.

Modern approaches for diagnostics and treatment of urethral strictures after adenectomy: review

Нуспекова Д., Джумабеков А., Доскалиев А., Глушкова Н., Кемелханов Н.

Возможности оптимизации тактики периоперационного ведения пациентов с хроническим геморроем на основе программ ускоренного восстановления. Обзор литературы

Полукчи Т.В., Славко Е.А., Абуова Г.Н., Касымова Т.В.

Тревожно-депрессивные расстройства при хронических вирусных гепатитах. Обзор литературы

Smagulova A.A., Khismetova Z.A., Kamaliyeva A.K., Sagdatbek N.S.

Bacterial vaginosis and desquamative inflammatory vaginitis: choice of an effective therapy method. Review

Rash A.R., Khismetova Z.A., Anisova A.T., Yermagambetov K.A., Iskakova N.S.

Preeclampsia: new information about the pathogenesis, definitions and recommendations. Review

Ygiyeva D.G., Pivina L.M., Abilov G.N., Messova A.M., Dyussupov A.A., Batenova G.B., Zhussupov S.M., Akhmetova A.E., Pivin M.R., Zhumagaliyev A.G., Yurkovskaya O.A.

Comparative analysis of medical technician service systems in foreign countries and the Republic of Kazakhstan. Literature review

CLINICAL CASE

Жанкина Р.А., Жанбырбекұлы У., Тамадон А., Аскаров М.Б., Сайпиева Д.Т., Шерханов Р.Т., Ахметов Д.Э., Кеулимжаев Н.М.

Лечение необструктивной азооспермии с помощью мезенхимальных стволовых клеток. Клинический случай

Kavak N., Seki A., Kavalci S.

Adrenal Injury in Patient after Blunt Abdominal Trauma. Case report

125-132 Мусабеков А.С., Жунусов Е.Т., Жұмақан М.С., Тлемисов А.С., Токтаров Е.Н., Джунусов Т.Г., Бокембаев Н.А., Касымов Ж.М.

Семей қаласы бойынша иық сүйегінің проксимальды бөлігінің сынықтарының эпидемиологиясы және хирургиялық емінің ұзақ мерзімді нәтижелері: ретроспективті зерттеу

133-136 Козыкенова Ж.У., Мадиева М.Р., Шалгимбаева Г.С., Мусажанова Ж.Б.

Қалқанша безі фолликулярлық ісіктері онкоцитарлық түрінің геномдық тұрақсыздығы

ӘДЕБИЕТТІК ШОЛУ

137-145 Петрова Ю.В., Иванова Р.Л., Тугелбаева А.М., Зонина Е.В., Лобанов Ю.Ф., Горемыкина М.В.

Аутоиммунды ревматикалық аурулардың дамуында ішек микробиотасының рөлі

146-156 Хощанов Е.Е., Айнабекова Б.А., Исильбаева А.А., Мейрамова А.М., Чуленбаева Л.Е.

Ревматоидты артриттің иммуномаркерлері

157-164 Муратова Ф.К., Мусабекова Ж.А., Казымов М.С., Стуров В.Г. Гематомезенхималық дисплазия синдромындағы гемостаз жүйесінің бұзылуы. Әдебиеттік шолу

165-175 Мурзахметова А.О., Азимбаева И.М., Мейрамова А.М., Воробьев П.А., Айнабекова Б.А.

Жедел лейкомиамен ауыратын науқастарда сүйек кемігін трансплантациялаудан кейін бүйректің клиникалық-функционалдық жағдайы

176-187 Аймагамбетов М.Ж., Масалов А.Е., Лубянский В.Г., Омаров Н.Б., Абдрахманов С.Т., Әуенов М.Ә., Жусупов С.М., Бокин Д.С.

Билиарлы панкреатиттің этиопатогенезі және хирургиялық емі. Әдебиеттік шолу

188-195 Кайрамбаев Е.М., Булегенов Т.А., Кудербаев М.Т., Жусупов С.М., Месова А.М., Юрковская О.А., Юрковский А.

Аденомэктомиядан кейінгі уретра стриктурасының емі мен диагностикасының жанама әдістері: әдеби шолу

196-205 Нуспекова Д., Джумабеков А., Доскалиев А., Глушкова Н., Кемелханов Н.

Жедел қалпына келтіру бағдарламалары негізінде созылмалы геморроймен ауыратын науқастарды периоперациялық басқару тактикасын оңтайландыру мүмкіндіктері. Әдебиеттік шолу

206-215 Полукчи Т.В., Славко Е.А., Абуова Г.Н., Касымова Т.В.

Созылмалы вирустық гепатиттердегі урейд-депрессиялық бұзылулар. Әдеби шолу

216-223 Смагулова А.А., Хисметова З.А., Камалиева А.К., Сағдатбек Н.С.

Бактериалды вагиноз және десквамативты қабыну вагиниты: тиімді емдеу әдісін таңдау. Әдебиеттік шолу

224-230 Раш А.Р., Хисметова З.А., Анисова А.Т., Ермагамбетов К.А., Искакова Н.С.

Презекламсия: патогенез, анықтамалар мен ұсыныстар туралы жаңа ақпарат. Әдебиеттік шолу

231-239 Ыгіева Д.Г., Пивина Л.М., Абилов Г.Н., Месова А.М., Дюсупов А.А., Батенова Г.Б., Жусупов С.М., Ахметова А.Е., Пивин М.Р., Жумагалиев А.Г., Юрковская О.А.

Шет елдердегі және Қазақстан Республикасындағы медициналық техниктер қызметінің жүйесін салыстырмалы талдау. Әдебиеттерге шолу

КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙ

240-245 Жанкина Р.А., Жанбырбекұлы У., Тамадон А., Аскаров М.Б., Сайпиева Д.Т., Шерханов Р.Т., Ахметов Д.Э., Кеулимжаев Н.М.

Мезенхималық діндік жасушаларымен обструктивті емес азооспермияны емдеу. Клиникалық жағдай

246-249 Кавак Н., Секи А., Кавальчи Ч.

Іштің жарақатынан кейін науқаста бүйрек үсті безінің зақымдануы: жағдайдың сипаттамасы

НАО «Медицинский университет Семей»
Министерство здравоохранения Республики Казахстан
Редакционно-издательский отдел.
071400, г. Семей, ул. Абая Кунанбаева, 103.
Подписано в печать 31.08.2022 г.
Формат 60x90/8. Печать цифровая.
Усл. п. л. 31,5.
Тираж 500 экз.