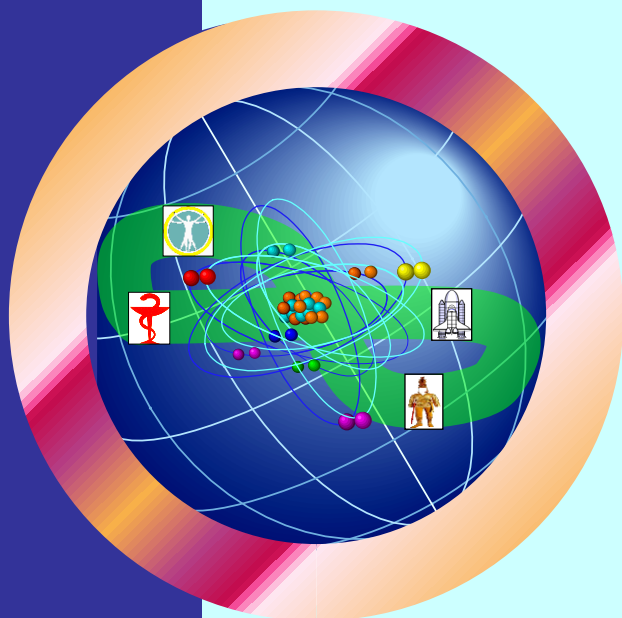


РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Science & Healthcare
PEER-REVIEWED MEDICAL JOURNAL

**Ғылым және
Денсаулық Сақтау
Наука и
Здравоохранение**



1, 2023

Volume 25

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

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

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

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

Подписной индекс 74611
в каталоге «Казпочта»

Цена свободная

Сайт <http://newjournal.ssmu.kz>

e-mail: selnura@mail.ru

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: 28.02.2023г.

Формат 60x90/8

Печать цифровая. Усл.п.л 37,4

Тираж 500 экз., зак. 174

ISSN 2410 - 4280

НАУКА И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

1 (Том 25), 2023

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

Главный редактор:

А.А. Дюсупов

доктор медицинских наук, профессор

Зам. главного редактора:

Н.Б. Омаров

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

Редакционный совет:

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

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

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

Баймаханов Б.Б. (Алматы, Казахстан)

Брузати Лука Джиованни Карло (Удин, Италия)

Виджай Кумар Чатту (Торонто, Канада)

Гржибовский А.М. (Архангельск, Российская Федерация)

Гюрель Фазыл Сердар (Анкара, Турция)

Даутов Т.Б. (Нур-Султан, Казахстан)

Джерзи Крупински Белецки (Барселона, Испания)

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

Кавальчи Чемиль (Анкара, Турция)

Карпенко А.А. (Новосибирск, Российская Федерация)

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

Лесовой В.Н. (Харьков, Украина)

Лукьянов С.А. (Москва, Российская Федерация)

Мутиг К. (Шарите, Германия)

Носо Й. (Шимане, Япония)

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

Степаненко В.Ф. (Обнинск, Российская Федерация)

Тапбергенов С.О. (Семей, Казахстан)

Тринчеро Элизабетта Флора Ольга (Милан, Италия)

Хоссейни Хенгаме (Скрантон, Соединенные Штаты Америки)

Хоши М. (Хиросима, Япония)

Шейнин А. (Тель-Авив, Израиль)

The Ministry of Healthcare
of the Republic of Kazakhstan

Publisher: NCJSC
«Semey Medical University»
Established in 1999

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

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

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

Subscription index in catalogue of "Kazpost" 74611

Open price.

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

e-mail: selnura@mail.ru

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 28 February 2023

Format 60x90/8, 37,4 Digital printing.

Circulation 500 copies, ord. 174

ISSN 2410 - 4280

SCIENCE & HEALTHCARE

PEER-REVIEWED MEDICAL JOURNAL

2023, (Volume 25) 1

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

Chief editor:

A.A. Dyussupov

Doctor of medical science, Professor

Deputy Editor in Chief:

N.B. Omarov

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

Editorial board:

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

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

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

Baimakhanov B.B. (Almaty, Kazakhstan)

Brusati Luca G. (Udine, Italy)

Vijai Kumar Chattu (Toronto, Canada)

Grijbovski A.M. (Arkhangelsk, Russian Federation)

Gurel Fazil Serdar (Ankara, Turkey)

Jerzy Krupinski Bielecki (Barselona, Spain)

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

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

Karpenko A.A. (Novosibirsk, Russian Federation)

Kavalci Cemil (Ankara, Turkey)

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

Lesovoy V.N. (Kharkiv, Ukraine)

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

Mutig K. (Sharite, Germany)

Noso Y. (Shimane, Japan)

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

Stepanenko V.F. (Obninsk, Russian Federation)

Tapbergenov S.O. (Semey, Kazakhstan)

Trincheri Elisabetta Flora Olga (Millan, Italy)

Hosseini Hengameh (Scranton, United States of America)

Hoshi M. (Hiroshima, Japan)

Sheinin Anton (Tel-Aviv, Israel)

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

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

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

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

Каталогтағы жазылу индексі
«Казпочта» 74611

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

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 28.02.2023.

Формат 60x90/8. Баспа сандық.

Шартты-баспа парағы 37,4

Таралуы 500 дана. Зак.174

ISSN 2410 - 4280

ҒЫЛЫМ ЖӘНЕ ДЕНСАУЛЫҚ САҚТАУ РЕЦЕНЗИЯЛАНАТЫН МЕДИЦИНАЛЫҚ ҒЫЛЫМИ-ПРАКТИКАЛЫҚ ЖУРНАЛ

1(Том 25), 2023

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

Бас редактор:

А.А. Дүсіпов

медицина ғылымдарының докторы, профессор

Бас редактордың орынбасары:

Н.Б. Омаров,

PhD, Басқарма Төрағасының ғылым және стратегиялық даму жөніндегі орынбасары

Редакциялық кеңес:

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

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

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

Баймаханов Б.Б. (Алматы, Қазақстан)

Брузати Лука Джиованни Карло (Удин, Италия)

Виджай Кумар Чатту (Торонто, Канада)

Гржибовский А.М. (Архангельск, Российская Федерация)

Гюрель Фазыл Сердар (Анкара, Түркия)

Джерзи Крупински Белецки (Барселона, Испания)

Даутов Т.Б. (Нұр-Сұлтан, Қазақстан)

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

Кавальчи Чемиль (Анкара, Түркия)

Карпенко А.А. (Новосибирск, Ресей Федерациясы)

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

Лесовой В.Н. (Харьков, Украина)

Лукьянов С.А. (Москва, Ресей Федерациясы)

Мутиг К. (Шарите, Германия)

Носо Й. (Шимане, Жапония)

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

Степаненко В.Ф. (Обнинск, Ресей Федерациясы)

Тапбергенов С.О. (Семей, Қазақстан)

Тринчеро Элизабетта Флора Ольга (Милан, Италия)

Хоссейни Хенгаме (Скрантон, Америка Құрама Штаттары)

Хоши М. (Хиросима, Жапония)

Шейнин А. (Тель-Авив, Израиль)

Содержание

COVID-19 - АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

Абилбаева А.А., Тарабаева А.С., Битанова Э.Ж., Идрисова Г.М., Садыкова М.Б., Сахадин У.К., Абаева К.А.
Сравнительный анализ факторов, ассоциированных с тяжелым течением COVID-19 в возрастных группах до 60 лет и старше 60 лет

Рахимжанова Р.И., Кожаметова Ж.Ж., Озерман А.
Оценка факторов риска возникновения тромбоза у реанимационных пациентов с COVID-19

Отарбеков Ye.D., Tokanova Sh.E., Baibussinova A.Zh., Kryukbayeva A.S., Ospanov E.A.
Analysis of epidemiological features of COVID-19 in Pavlodar region

Игісін Н.С., Тогузбаева А.Я., Байбусунова А.Ж., Тельманова Ж.Б., Игисина Г.С., Билялова З.А., Байбосынов Д.М., Ажетова Ж.Р., Орозбаев С.Т., Кулаев К.Т., Куандыков Е.К.

Влияние COVID-19 на показатели онкологической службы при раке молочной железы в Казахстане

Токтасынова Г.Б., Токанова Ш.Е., Оспанов Е.А., Шаханова А.Т.

Вакцинопрофилактика COVID-19 в системе противозидемических и профилактических мероприятий. Обзор литературы

Акпанова Т.Ж., Рахыпбеков Т.К.
Опыт стран по внедрению принципов «Единое здоровье» (сравнительный обзор)

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Zhalbinova M.R., Rakhimova S.E., Andosova S.A., Akilzhanova G.A., Bekbosynova M.S., Akilzhanova A.R.
Estimation of the warfarin dose in heart failure patients with implanted mechanical circulatory support device

Шаханова А.Т., Жумадилова З.К., Каскабаева А.Ш., Шаханов Т.Е., Жылкыбаева К.Ш., Муздубаев Д.К.
Оценка распространенности неалкогольной жировой болезни печени в виде фиброза печени у пациентов с хроническим панкреатитом с помощью индекса NAFLD Fibrosis Score

Engin M., Kavalci C., Celik K., Tekten B.-O.
Clinical characteristics and cost analysis of geriatric traumatic patients

Kosherbayeva L., Samambayeva A., Akhtaeva N., Tolganbayeva K., Imamatinova A.
Treatable mortality in genitourinary system disease

Saussakova S.B., Turgambayeva A.K., Nakipov Zh., Dauletova G., Tebenova K.
Retrospective analysis of characteristics of patients with chronic hepatitis B

Shinalieva K.A., Kasenova A.S., Zhumabayev M.B., Abdrakhmanova M.G., Bekenova A.O., Madirova S.E.
Obstructive sleep apnea and cognitive function with type 2 diabetes mellitus: a hospital-based case-control study

Ashzhanov R., Mamurov D., Syzdykbayev M., Noso Yo., Tashtemirova O., Ashzhanova A., Sheinin A.
Transversus abdominis plane block after laparoscopic surgery and laparotomy compared with opioid analgesia

Нуспекова Д., Джумабеков А., Доскалиев А., Кемелханов Н., Артыкбаев А.
Применение PRP терапии в оптимизации заживления ран после геморроидэктомии

Table Of Contents

COVID-19 - TOPICAL SUBJECT

7-15 **Abilbayeva A., Tarabayeva A., Bitanova E., Idrissova G., Sadykova M., Sakhadin U., Abayeva K.**
Comparative analysis of factors associated with the severe course of COVID-19 in the age groups under 60 and over 60 years of age

16-25 **Rakhimzhanova R.I., Kozhakhmetova Zh.J., Ozerman A.**
Assessment of risk factors for thrombosis in ICU patients with COVID-19

26-32 **Отарбеков Е.Д., Токанова Ш.Е., Байбусинова А.Ж., Крыкпаева А.С., Оспанов Е.А.**
Анализ эпидемиологических особенностей COVID-19 в Павлодарской области

33-41 **Igissin N.S., Toguzbayeva A.Ya., Baibusunova A.Zh., Telmanova Zh.B., Igissinova G.S., Bilyalova Z.A., Baibosynov D.M., Azhetova Zh.R., Orozbaev S.T., Kulayev K.T., Kuandykov Ye.K.**

The impact of COVID-19 on the indicators of the oncological service for breast cancer in Kazakhstan

42-49 **Toktassynova G.B., Tokanova Sh.E., Ospanov E.A., Shakhanova A.T.**

Vaccine prevention of COVID-19 in the system of anti-epidemic and preventive measures. Literature review

50-58 **Акпанова Т.Ж., Рахыпбеков Т.К.**
The experience of countries in implementing the principles of «One health» (comparative review)

ORIGINAL ARTICLES

59-66 **Жалбинова М.Р., Рахимова С.Е., Андосова С.А., Акильжанова Г.А., Бекбосынова М.С., Акильжанова А.Р.**
Расчет дозы варфарина у пациентов с сердечной недостаточностью с имплантированным устройством механической поддержки кровообращения

67-73 **Шаханова А.Т., Жумадилова З.К., Каскабаева А.Ш., Шаханов Т.Е., Жылкыбаева К.Ш., Муздубаев Д.К.**
Estimation of the prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in the form of liver fibrosis in patients with chronic pancreatitis using the NAFLD Fibrosis Score index

74-78 **Энгин М., Кавальчи Ч., Челик К., Тектен Б.-О.**
Клинические характеристики и анализ затрат на лечение травм у гериатрических пациентов

79-85 **Кошербаева Л., Самамбаева А., Ахтаева Н., Толганбаева К., Имаматдинова А.**
Излечимая смертность при заболеваниях мочеполовой системы

86-93 **Саусакова С.Б., Тургамбаева А.К., Накипов Ж., Даулетова Г., Тебенова К.С.**
Ретроспективный анализ характеристик пациентов с хроническим гепатитом В

94-99 **Шиналиева К.А., Касенова А.С., Жумабаев М.Б., Абдрахманова М.Г., Бекенова А.О., Мадирова С.Е.**
Синдром обструктивного апноэ сна и когнитивной функции при сахарном диабете 2 типа: исследование случай-контроль

100-105 **Ашжанов Р., Мамыров Д., Сыздыкбаев М., Носо Йо., Таштемирова О., Ашжанова А., Шейнин А.**
Блокада поперечной плоскости живота после лапароскопической операции и лапаротомии в сравнении с опиоидной анальгезией

106-114 **Nuspekova D., Dzhumabekov A., Doskaliev A., Kemelkhanov N., Artykbayev A.**
The use of PRP therapy in optimizing wound healing after hemorrhoidectomy

Тельманова Ж.Б., Байбусунова А.Ж., Игисина Г.С., Билялова З.А., Кожакметова Ж.Ж., Ажетова Ж.Р., Оразбаев С.Т., Кулаев К.Т., Куандыков Е.К., Игисин Н.С.
 Қазақстандағы жатыр денесінің қатерлі ісігі сырқаттанушылығының географиялық вариабелдігі
Iskakova N.S., Khismetova Z.A., Sarsenbayeva G.Zh., Dzhusupov K.O., Serikova-Esengeldina D.S., Sadibekova Zh.U.
 Awareness assessment of East Kazakhstan region population on the antibiotics use
Abildina A., Turgambayeva A., Nakipov Zh., Dauletova G., Saurbayeva G.
 Adaptation of the COSI methodology to the conditions of the school environment as a method for assessing the effectiveness of measures within the framework of the World Health Organization that Health-promoting schools
Нурмадиева Г.Т., Кыдырмолдина А.Ш., Токешева Г.М., Мусаханова А.Е., Крыкпаева А.С., Амралинов Е.Т., Кармен А.К., Жетписбаев Б.А.
 Сочетанное влияние облучения в малых дозах и тяжелых металлов на оксидативный статус в органах иммуногенеза и его коррекция в эксперименте
Кайрханова Ы.О., Амантаева Г.К., Советов Б.С., Малик М.М., Рахимжанова Ф.С., Кайрханова А.О., Крыкпаева А.С.
 Иондаушы сәуленің жедел және алшақ кезеңде егеуқұйрықтардың жіңішке ішек микрофлорасына әсері

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Землянский В.В., Землянская Н.С., Султаналиев Т.А., Даутов Т.Б., Кожакметов С.К., Опенько В.Г.
 Интервенционные методы предупреждения осложнений после эндоваскулярного протезирования аневризм инфраренальной аорты: обзор литературы
Токенов Д.С., Ыгиев Г.Ж., Добрынин Г.В., Фамутдинова Н.С., Манарбеков Е.М., Пак Л.А., Касым Л.Т., Акимжанов К.Д., Юрковская О.А., Рахымжанова Н.М., Беркембаев Д.Н., Нурғалиев О.С.
 Клиническое применение Дексмететомидина (Дексдора) при делириях и психозах в отделении анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии. Обзор литературы
Абишева С.Т., Батырхан Т.Е., Винник Т.В.
 Факторы риска вторичной гиперурикемии при артериальной гипертензии. Обзор литературы
Досан А., Джумабеков А., Доскалиев А., Нурмаганов С.
 Эстетическая верхняя блефаропластика: возможные функциональные осложнения. Обзор литературы
Абдалиев С.С., Естай Д.Ж., Жолдыбаева Е.В., Сериков С.Ж., Оспанова С.Р., Батпен А.Н., Раманкулов Е.М.
 Генетические факторы, обуславливающие развитие идиопатического сколиоза. Обзор литературы
Алиева С.А., Никитин И.Г., Дедов Е.И., Эттингер О.А., Пак Л.А., Касым Л.Т., Жабагин К.Т., Крыкпаева А.С., Махатова А.Р., Жұматай А.Б., Какытаева А.Э.
 Особенности генетического полиморфизма неалкогольной жировой болезни печени
Забродина Ю.В., Ахмедьянова Г.У., Хамидуллина З.Г.
 Влияние толщины эндометрия на исход программ вспомогательных репродуктивных технологий. Обзор литературы
Мейрманова З.Қ., Моренко М.А., Шнайдер К.В., Токтабаева Б.Ж., Кожакметов С.С., Захарова И.Н., Дүйсебаева А.Қ., Гатауова М.Р.
 Современное состояние проблемы становления и динамики микробиоты у младенцев. Обзор литературы

115-122 **Telmanova Zh.B., Baybusunova A.Zh., Igissinova G.S., Bilyalova Z.A., Kozhakhmetova Zh.Zh., Azhetova Zh.R., Orozbaev S.T., Kulayev K.T., Kuandykov Y.K., Igissin N.S.**
 Geographical variability of corpus uteri cancer incidence in Kazakhstan
 123-129 **Искакова Н.С., Хисметова З.А., Сарсенбаева Г.Ж., Джусупов К.О., Серикова-Есенгельдина Д.С., Садиекова Ж.У.**
 Оценка информированности населения Восточно-Казахстанской области об использовании антибиотиков
 130-139 **Абильдина А., Тургамбаева А., Накипов Ж., Даулетова Г., Саурбаева Г.**
 Адаптация методики COSI в условия школьной среды как метод оценки эффективности мер в рамках концепции Всемирной Организации Здравоохранения Школы, способствующие укреплению здоровья
 140-151 **Nurmadiyeva G.T., Kydyrmoldina A.Sh., Tokesheva G.M., Musakhanova A.E., Krykpayeva A.S., Amralinov Y.T., Karmen A.K., Zhetpisbaev B.A.**
 The combined effect of low-dose radiation and heavy metals on the oxidative status in the organs of immunogenesis and its correction in the experiment
 152-159 **Kairkhanova Y.O., Amantayeva G.K., Sovetov B.S., Malik M.M., Rakhimzhanova F.S., Kairkhanova A.O., Krykpayeva A.S.**
 Influence of ionizing radiation on the microflora of the small intestine of rats on the island and in the distant period

REVIEWS

160-172 **Zemlyanskiy V.V., Zemlyanskaya N.S., Sultanaliyev T.A., Dautov T.B., Kozhakhmetov S.K., Openko V.G.**
 Interventional methods for the prevention of complications after endovascular prosthetics of infrarenal aortic aneurysm: literature review
 173-181 **Tokenov D.S., Ygiev G.Zh., Dobrynin G.V., Famutdinova N.S., Manarbekov Ye.M., Pak L.A., Kassym L.T., Akimzhanov K.D., Yurkovskaya O.A., Rakhymzhanova N.M., Berkembayev D.N., Nurgaliyev O.S.**
 Clinical application of Dexmedetomidine (Dexdora) in delirium and psychosis in the department of anesthesiology, reanimatology and intensive care. Literature review
 182-189 **Abisheva S.T., Batyrkhan T.E., Vinnik T.V.**
 Risk factors for secondary hyperuricemia in arterial hypertension. Review
 190-197 **Dossan A., Dzhumabekov A., Doskalyiev A., Nurmaghanov S.**
 Aesthetic upper blepharoplasty: possible functional complications. Literature review
 198-208 **Abdaliyev S.S., Yestay D.Zh., Zholdybayeva E.V., Serikov S.Zh., Ospanova S.R., Batpen A.N., Ramankulov Ye.M.**
 Genetic factors influencing development of idiopathic scoliosis. Review
 209-222 **Alieva S.A., Nikitin I.G., Dedov E.I., Ettinger O.A., Pak L.A., Kassym L.T., Zhabagin K., Krykpayeva A.S., Makhatova A.R., Zhumatay A.B., Какытаева А.Э.**
 Features of genetic polymorphism of non-alcoholic fatty liver disease
 223-231 **Zabrodina Yu.V., Akhmedyanova G.U., Khamidullina Z.G.**
 The effect of endometrial thickness on the outcome of assisted reproductive technology programs. Review
 232-242 **Meirmanova Z.K., Morenko M.A., Shnaider K.V., Toktabayeva B.Zh., Kozhakhmetov S.S., Zakharova I.N., Duysebaeva A.K., Gatauova M.R.**
 The current state of the problem of the formation and dynamics of the infants' microbiota. Literature review

Калиева А.Ж., Тургамбаева А.К., Акимжанов К.Д., Юрковская О.А., Адильгожина С.М., Пак Л.А., Пивин М.Р., Накипов Ж., Даулетова Г., Саурбаева Г.

Стратегии мониторинга отдаленных последствий онкологических заболеваний, перенесенных в детском возрасте, и организация ухода за пациентами

Толеутаева Д.М., Шалгумбаева Г.М., Жабагин К.Т., Жабагина А.С., Байсалбаева А.С., Толеутаев Т.А., Фаизова Р.И., Мигина Л.Е.

Использование различных инструментов оценки качества жизни у пациентов с колоректальным раком: обзор литературы

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

Review of antimicrobial properties of honey chemical constituents - Part I

МЕДИЦИНСКОЕ ОБРАЗОВАНИЕ

Kizatova S.T., Dilmuradova K.R., Panibratets L.G., Vinogradskaya Ye.V., Yasnaya L.M., Yerimbetova N.A., Kiryanova T.A.

On the role of clinical mentors in the contemporary medical education of medical residents

Kosherbayeva L., Kumar A.B., Abikulova A., Seyduanova L., Sidorkina Yu.S., Bralov A.

Studying the needs of employers to take global health professionals on labor market expectations

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Kleban N.V., Rakhmetova D.S., Shcherbina T.N., Baltabekova A.N.

Viral tic-based encephalitis in a pregnant woman. Clinical case

ЮБИЛЕЙ

Каражанова Людмила Кусаиновна – к 80-летию со дня рождения!

Рахыпбеков Тoleбай Косиябекович – к 70-летию со дня рождения!

243-252 Kaliyeva A., Turgambayeva A., Akimzhanov K.D., Yurkovskaya O.A., Adilgozhina S.M., Pak L.A., Pivin M.R., Nakipov Zh., Dauletova G., Saurbayeva G. Strategies for monitoring the long-term consequences of oncological diseases in childhood and organization of patient care

253-261 Toletayeva D.M., Shalgumbayeva G.M., Zhabagin K.T., Zhabagina A.S., Baissalbayeva A.S., Toletayev T.A., Faizova R.I., Migina L.E.

The use of various tools for assessing the quality of life in patients with colorectal cancer: literature review

262-270 Касым Л.Т., Кусаинова А.А., Адильгожина С.М., Кожаметова Д.К., Жокебаева М.С., Жагипарова Ж.А., Дербисалина Г.А.

Антимикробные свойства химических компонентов меда - Часть I. Обзор литературы

MEDICAL EDUCATION

271-277 Кизатова С.Т., Дильмурадова К.Р., Панибратец Л.Г., Виноградская Е.В., Ясная Л.М., Еримбетова Н.А., Кирьянова Т.А.

К вопросу о роли клинического наставника в современном медицинском образовании врачей-резидентов

278-283 Кошербаева Л.К., Кумар А.Б., Абикулова А.К., Сейдуанова Л.Б., Сидоркина Ю.С., Бралов А.З.

Изучение потребностей работодателей с целью ориентации специалистов глобального здравоохранения на ожидание рынка труда

CLINICAL CASE

284-288 Клебан Н.Н., Рахметова Д.С., Щербина Т.Н., Балтабекова А.Н.

Вирусный клещевой энцефалит у беременной. Клинический случай

ANNIVERSARY

289-291 Karazhanova Ludmila, to the 80th anniversary!

292-295 Rakhypbekov Tolebai, to the 80th anniversary!

Получена: 28 ноября 2022 / Принята: 20 февраля 2023 / Опубликовано online: 28 февраля 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.1.001

УДК 616.24-002-039.3-053.88

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ФАКТОРОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ COVID-19 В ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ ДО 60 ЛЕТ И СТАРШЕ 60 ЛЕТ

Арайлым А. Абильбаева¹, <https://orcid.org/0000-0001-5081-5492>

Анель С. Тарабаева¹, <https://orcid.org/0000-0002-2851-2396>

Эльмира Ж. Битанова¹, <https://orcid.org/0000-0003-3976-9653>

Гульжана М. Идрисова¹, <https://orcid.org/0000-0002-7072-2565>

Молдир Б. Садыкова¹, <https://orcid.org/0000-0002-2277-6331>

Улдана К. Сахадин¹, <https://orcid.org/0000-0003-4233-9611>

Карина А. Абаева¹, <https://orcid.org/0000-0002-7980-1286>

¹ НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, Республика Казахстан.

Резюме

Актуальность: Коронавирусная инфекция — болезнь, вызывающая дыхательную недостаточность и осложнения у определенных групп людей, приводящие к смерти. Факторы, ассоциированные с тяжелым течением COVID-19, к текущему моменту достаточно хорошо изучены, в связи с чем, на современном этапе необходим их поиск и изучение в отдельных группах лиц, отличающихся по возрасту, полу, этнической принадлежности, наличию фоновых заболеваний и т.д. для разработки более персонализированных подходов к профилактике тяжелого течения.

Цель исследования: провести сравнительный анализ факторов, ассоциированных с тяжелым течением COVID-19 у лиц до 60 лет и старше 60 лет и оценить их прогностическую значимость при комбинации факторов.

Материалы и методы исследования: был проведен ретроспективный анализ клинических и лабораторных показателей 812 больных. Для идентификации факторов, ассоциированных с развитием тяжелого течения COVID-19, использовался множественный логистический регрессионный анализ. Для оценки прогностической значимости совокупности выявленных статистически значимых факторов в развитии тяжелого течения COVID-19 был проведен ROC-анализ.

Результаты исследования: Многофакторный логистический регрессионный анализ показал, что у больных до 60 лет диагноз сахарного диабета в анамнезе (OR=2,561, p=0,048), лимфопения (OR=2,133, p=0,030), наличие пневмонии при поступлении (OR=2,556, p=0,011), учащенное дыхание (OR=3,497, p=0,001), низкая сатурация (OR=4,076, p=0,006) были достоверно связаны с развитием тяжелого течения COVID-19.

У больных старше 60 лет наличие сахарного диабета (OR=1,899, p=0,029), учащенное дыхание (OR=2,338, p=0,007) и низкая сатурация (OR = 4,248, p <0,0001) были достоверно связаны с развитием тяжелого течения COVID-19.

В группах до 60 лет и старше 60 лет прогностическое значение комбинации всех соответствующих группам статистически значимых факторов было равно среднему уровню (AUC=0,760 и AUC=0,709 соответственно).

Заключение: Факторы, ассоциированные с развитием тяжелого течения COVID-19, у лиц пожилого и среднего возраста имеют некоторые отличия, связанные с особенностями патогенеза заболевания. Для лиц до 60 лет факторами, ассоциированными с тяжелым течением COVID-19, являются сахарный диабет, наличие пневмонии при поступлении, одышка, низкая сатурация и лимфопения. Для лиц старше 60 лет факторами, ассоциированными с тяжелым течением COVID-19, являются наличие сахарного диабета, одышка и низкая сатурация. Совокупность всех изученных факторов значительно повышает риск формирования тяжелого течения COVID-19 в обеих возрастных группах.

Ключевые слова: COVID-19, возраст, тяжесть течения, факторы риска, прогностическая значимость.

Abstract

COMPARATIVE ANALYSIS OF FACTORS ASSOCIATED WITH THE SEVERE COURSE OF COVID-19 IN THE AGE GROUPS UNDER 60 AND OVER 60 YEARS OF AGE

Arailym Abilbayeva¹, <https://orcid.org/0000-0001-5081-5492>

Anel Tarabayeva¹, <https://orcid.org/0000-0002-2851-2396>

Elmira Bitanova¹, <https://orcid.org/0000-0003-3976-9653>

Gulzhana Idrissova¹, <https://orcid.org/0000-0002-7072-2565>

Moldir Sadykova¹, <https://orcid.org/0000-0002-2277-6331>

Uldana Sakhadin¹, <https://orcid.org/0000-0003-4233-9611>

Karina Abayeva¹, <https://orcid.org/0000-0002-7980-1286>

¹ **Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan**

Introduction: Coronavirus infection is a disease that causes respiratory failure and complications in certain groups of people, leading to death. The factors associated with the severe course of COVID-19 have been fairly well studied by now; at the present stage, it is necessary to search for and study them in separate groups of people that differ in age, gender, ethnicity, the presence of background diseases, etc. to develop more personalized approaches to severe disease prevention.

Objective: To conduct a comparative analysis of the factors associated with the severe course of COVID-19 in people under and over 60 years of age and evaluate their prognostic significance in combination of factors.

Materials and methods: A retrospective analysis of the clinical and laboratory parameters of 812 COVID-19 patients was carried out. Multiple logistic regression analysis was used to identify factors associated with the development of severe COVID-19. ROC analysis was performed to assess the prognostic significance of the set of identified statistically significant factors in the development of a severe course of COVID-19.

Results: Multivariate logistic regression analysis showed that patients under 60 diabetes mellitus (OR=2,561, p=0,048), lymphopenia (OR=2,133, p=0,030), and pneumonia at admission (OR=2,556, p=0,011), rapid breathing (OR=3,497, p=0,001), low saturation (OR=4,076, p=0,006) were significantly associated with the development of severe COVID-19.

At the same time, in patients older than 60 years, the presence of diabetes mellitus (OR=1,899, p=0,029), rapid breathing (OR=2,338, p=0,007) and low saturation (OR=4,248, p<0,0001) were significantly associated with the development of a severe course of COVID-19.

In groups under 60 and over 60 years of age, the prognostic value of the combination of all statistically significant factors corresponding to the groups was equal to the average level (AUC=0,760 and AUC=0,709, respectively)

Conclusion: Factors associated with the development of a severe course of COVID-19 in elderly and middle-aged people have some differences related to the pathogenesis of the disease. For individuals under 60 years of age, factors associated with severe COVID-19 are diabetes mellitus, the presence of pneumonia on admission, dyspnea, low oxygen saturation, and lymphopenia. For individuals over 60 years of age, factors associated with severe COVID-19 are the presence of diabetes mellitus, shortness of breath, and low saturation. The combination of all the studied factors significantly increases the risk of developing a severe course of COVID-19 in both age groups.

Keywords: COVID-19, age, severity, risk factors, predictive value.

Түйіндеме

60 ЖАСҚА ДЕЙІНГІ ЖӘНЕ 60 ЖАСТАН АСҚАН ЖАС ТОПТАРЫНДАҒЫ COVID-19 АУЫР АҒЫМЫНА БАЙЛАНЫСТЫ ФАКТОРЛАРДЫҢ САЛЫСТЫРМАЛЫ ТАЛДАУЫ

Арайлым А. Абильбаева¹, <https://orcid.org/0000-0001-5081-5492>

Анель С. Тарабаева¹, <https://orcid.org/0000-0002-2851-2396>

Эльмира Ж. Битанова¹, <https://orcid.org/0000-0003-3976-9653>

Гульжана М. Идрисова¹, <https://orcid.org/0000-0002-7072-2565>

Молдир Б. Садыкова¹, <https://orcid.org/0000-0002-2277-6331>

Улдана К. Сахадин¹, <https://orcid.org/0000-0003-4233-9611>

Карина А. Абаева¹, <https://orcid.org/0000-0002-7980-1286>

¹ «С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті» КЕАҚ, Алматы қ., Қазақстан Республикасы.

Кіріспе: Коронавирустық инфекция - бұл адамдардың белгілі бір топтарында тыныс алу жеткіліксіздігі мен асқынуларды тудыратын, өлімге әкелетін ауру. Қазіргі уақытта COVID-19 ауыр ағымына байланысты факторлар жеткілікті түрде зерттелді, осы кезеңде оларды жасы, жынысы, этникалық құрамы, фондық аурулар бойынша ерекшеленетін адамдардың жекелеген топтарында іздеу және зерттеу аурудың ауыр ағымының алдын алудағы жекелендірілген тәсілдерін әзірлеуге қажет.

Зерттеу мақсаты: 60 жасқа дейінгі және 60 жастан асқан адамдарда COVID-19 ауыр ағымымен байланысты факторларға салыстырмалы талдау жүргізу және факторлардың жиынтығымен олардың болжамдық маңыздылығын бағалау.

Зерттеудің материалдары мен әдістері: 812 науқастың клиникалық және зертханалық көрсеткіштеріне ретроспективті талдау жасалды. Ауыр COVID-19 дамуына байланысты факторларды анықтау үшін бірнеше логистикалық регрессиялық талдау қолданылды. COVID-19 ауыр ағымының дамуындағы анықталған статистикалық маңызды факторлар жиынтығының болжамдық маңыздылығын бағалау үшін ROC талдауы жүргізілді.

Зерттеу нәтижелері: Көп нұсқалы логистикалық регрессиялық талдау 60 жасқа дейінгі пациенттерде қант диабеті (OR=2,561, p=0,048), лимфопения (OR=2,133, p=0,030) және қабылдау кезінде пневмония (OR=2,556, p=0,011) болғанын көрсетті. жылдам тыныс алу (OR=3,497, p=0,001), төмен қанықтылық (OR=4,076, p=0,006) ауыр COVID-19 дамуымен айтарлықтай байланысты болды.

60 жастан асқан емделушілерде қант диабетінің болуы (OR=1,899, p=0,029), жылдам тыныс алу (OR=2,338, p=0,007) және қанығу деңгейінің төмендігі (OR=4,248, p<0,0001) айтарлықтай дәрежеде байланысты болды. COVID-19 ауыр ағымының дамуы.

60 жастан кіші және 60 жастан асқан топтарда топтарға сәйкес келетін барлық статистикалық маңызды факторлардың комбинациясының болжамдық мәні орташа деңгейге тең болды (тисінше AUC=0,760 және AUC=0,709).

Қорытынды: Егде және орта жастағы адамдарда COVID-19 ауыр ағымының дамуына байланысты факторлар аурудың патогенезіне байланысты кейбір айырмашылықтарға ие. 60 жасқа толмаған адамдар үшін ауыр COVID-19-мен байланысты факторлар қант диабеті, қабылдау кезінде пневмонияның болуы, енгігу, оттегімен қанығудың төмендігі және лимфопения болып табылады. 60 жастан асқан адамдар үшін ауыр COVID-19-мен байланысты факторлар қант диабетінің болуы, енгігу және қанықтылықтың төмендігі болып табылады. Барлық зерттелген факторлардың қосындысы екі жас тобында да COVID-19 ауыр ағымының даму қаупін айтарлықтай арттырады.

Түйінді сөздер: COVID-19, жас, ауырлық дәрежесі, қауіп факторлары, болжамдық мән.

Библиографическая ссылка:

Абильбаева А.А., Тарабаева А.С., Битанова Э.Ж., Идрисова Г.М., Садыкова М.Б., Сахадин У.К., Абаева К.А. Сравнительный анализ факторов, ассоциированных с тяжелым течением COVID-19 в возрастных группах до 60 лет и старше 60 лет // Наука и Здравоохранение. 2023. 1 (Т.25). С. 7-15. doi 10.34689/SH.2023.25.1.001

Abilbayeva A., Tarabayeva A., Bitanova E., Idrissova G., Sadykova M., Sakhadin U., Abayeva K. Comparative analysis of factors associated with the severe course of COVID-19 in the age groups under 60 and over 60 years of age // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 1, pp. 7-15. doi 10.34689/SH.2023.25.1.001

Абильбаева А.А., Тарабаева А.С., Битанова Э.Ж., Идрисова Г.М., Садыкова М.Б., Сахадин У.К., Абаева К.А. 60 жасқа дейінгі және 60 жастан асқан жас топтарындағы COVID-19 ауыр ағымына байланысты факторлардың салыстырмалы талдауы // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2023. 1 (Т.25). Б. 7-15. doi 10.34689/SH.2023.25.1.001

Введение

Пандемия коронавирусной инфекции COVID-19, которая началась в 2019 г. к середине 2022 г. охватила более 530 миллионов жителей планеты и унесла жизни более 6 миллионов человек во всем мире [1,8]. При этом, несмотря на колоссальные финансовые вложения в диагностику, лечение и профилактику COVID-19, и некоторый спад заболеваемости, проблема не снята с повестки дня.

Клиника COVID-19 характеризуется широким спектром проявлений: от бессимптомного до критического состояния и летального исхода. Число тяжелых и критических случаев заболевания составляет около 19% среди пациентов с лабораторно подтвержденным COVID-19 [12]. Контагиозность, скорость распространения, частота тяжелых случаев, продолжительность лечения, возрастной контингент больных может варьировать в зависимости от штамма возбудителя.

Так как, факторы, ассоциированные с тяжелым течением COVID-19, к текущему моменту достаточно хорошо изучены [2,6,7,3], на современном этапе необходим их поиск и изучение в отдельных группах лиц, отличающихся по возрасту, полу, этнической принадлежности, наличию фоновых заболеваний и т.д. Это будет способствовать формированию персонализированного подхода к терапии и профилактике заболевания.

Цель исследования: провести сравнительный анализ факторов, ассоциированных с тяжелым течением COVID-19 у лиц до 60 лет и старше 60 лет и

оценить их прогностическую значимость при комбинации факторов.

Материалы методы исследования:

Дизайн исследования: ретроспективное, кросс-секционное.

Был проведен ретроспективный анализ клинических и лабораторных показателей 812 больных COVID-19, находившихся на лечении в Городской инфекционной больнице г. Алматы им. И. Жекеновой в 2020-2021 гг. **Критерии включения:** Участники были включены в исследование на основании протокола (Национальный клинический протокол: «Коронавирусная инфекция COVID-19 у взрослых» №1 от 02.03.2020).

Критерий исключения: лица, моложе 18 лет. Анализ подвергнуты только подтвержденные случаи методом ПЦР. Тяжесть течения коронавирусной инфекции COVID-19 определялось на основании критериев ВОЗ и Клинического протокола диагностики и лечения. Исследования проводились в рамках научного проекта Казахского Национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова и одобрены Локальным этическим комитетом (протокол №1(124) от 26.01.2022). От всех участников исследования было получено информированное согласие после полного разъяснения цели исследования и подтверждения конфиденциальности полученных данных. Были проанализированы все клинико-лабораторные данные истории болезни.

Характеристика исследуемой группы представлена в таблице 1.

Таблица 1.

Характеристика пациентов с COVID-19.

(Table 1. Characteristics of patients with COVID-19).

Параметры		Пациенты с COVID-19 N (%)
Общее количество		812 (100%)
Пол	Мужчины	351 (43,2%)
	Женщины	461 (56,8%)
Возраст (лет) M ± m		54,46±17,43
Наличие заболеваний легких в анамнезе, n (%)	Есть	98 (12,1%)
	Нет	714 (87,9%)
Наличие гипертонической болезни в анамнезе, n (%)	Есть	330 (40,6%)
	Нет	482 (59,4%)
Наличие сахарного диабета в анамнезе, n (%)	Есть	114 (14%)
	Нет	698 (86%)
Наличие ожирения, n (%)	Есть	46 (5,7%)
	Нет	766 (94,3%)
Лейкоциты, n (%)	До 3,9x10 ⁹ /л	197 (24,3%)
	От 4 до 9x10 ⁹ /л	549 (67,6%)
	9,1x10 ⁹ /л и более	66 (8,1%)
Лимфоциты, n (%)	До 0,9x10 ⁹ /л	181 (22,3%)
	1,0-3,2x10 ⁹ /л	595 (73,3%)
	3,3x10 ⁹ /л и выше	36 (4,4%)
Фибриноген, n (%)	До 4 г/л	346 (42,6%)
	4,1г/л и более	466 (57,4%)
Тромбоциты, n (%)	До 179 x 10 ⁹ /л	254 (31,3%)
	180-320x 10 ⁹ /л	480 (59,1%)
	321x10 ⁹ /л и более	78 (9,6%)
Температура при поступлении, n (%)	<38°С	527 (64,9%)
	>38°С	285 (35,1%)
Уровень систолического давления при поступлении, мм.рт.ст, n (%)	До 139	748 (92,1%)
	140 -160	51 (6,3%)
	Выше 160	13 (1,6%)
Наличие пневмонии при поступлении, n (%)	Есть	563 (69,3%)
	Нет	249 (30,7%)
Число дыхательных движений в минуту (ЧДД) при поступлении, n (%)	Ниже 20	679 (83,6%)
	Выше 21	133 (16,4%)
Число сердечных сокращений (ЧСС) в 1 минуту при поступлении, n (%)	До 80	231 (28,5%)
	От 81-100	408 (50,2%)
	101 и выше	173 (21,3%)
Уровень сатурации при поступлении, n (%)	Ниже 90%	96 (11,8%)
	Выше 91%	716 (88,2%)

Статистические методы исследования:

Критерий Хи-квадрат Пирсона (Pearson Chi-Square) использовался для сравнительного анализа качественных данных. Для идентификации факторов, ассоциированных с развитием тяжелого течения COVID-19, использовался множественный логистический регрессионный анализ с расчетом значений OR и 95% доверительного интервала. После логистического регрессионного анализа был проведен ROC-анализ статистически значимых переменных и рассчитана площадь под кривой (AUC) для оценки прогностической значимости совокупности выявленных факторов в развитии тяжелого течения COVID-19. Все статистические анализы проводились с использованием программного обеспечения IBM SPSS версии 17.0, результаты считались статистически значимыми, если $p < 0,05$.

Результаты. Все пациенты с COVID-19 были старше 18 лет. Средний возраст больных коронавирусной

инфекцией составил 54,46±17,43 года. В исследуемой группе было 43,2% мужчин и 56,8% женщин. Наличие в анамнезе заболеваний легких, гипертонической болезни, сахарного диабета и ожирения было отмечено у 12,1%, 40,6%, 14% и 5,7% соответственно. У 197(24,3%) пациентов была выявлена лейкопения, у 181(22,3%) лимфопения и у 254 (31,3%) тромбоцитопения, при этом у 66 больных отмечался лейкоцитоз, у 36 - лимфоцитоз и у 78 - тромбоцитоз (8,1%, 4,4% и 9,6% соответственно). Низкий уровень фибриногена был отмечен у 346 (42,6%) больных. Количество пациентов с температурой выше 38°С при поступлении составило 285 (35,1%), при этом субфебрильная температура была отмечена у 527 (64,9%) пациентов. У 748 (92,1%) был отмечен нормальный уровень систолического давления. Пневмония при поступлении отмечалась у 563 (69,3%) больных. Замедление частоты дыхательных движений и частоты сердечных сокращений было выявлено у 679

(83,6%) и 231 (28,5%) больных соответственно. Учащение числа сердечных сокращений было отмечено у 173 (21,3%) пациентов. Больные с низким уровнем сатурации составляли 11,8%.

Сравнительные характеристики больных COVID-19 в возрасте до 60 лет и старше 60 лет.

Характеристики больных COVID-19 в исследуемых группах представлены в таблице 2.

Таблица 2.

Базовые характеристики пациентов (n=812) с COVID-19 в возрасте до 60 лет (n=466) и старше 60 лет (n=346).
(Table 2. Baseline characteristics of patients (n=812) with COVID-19 under 60 years of age (n=466) and over 60 years of age (n=346)).

Параметры Показатели	В возрасте до 60 лет (n=466)			В возрасте старше 60 лет (n=346)		
	Средней тяжести (n=398)	Тяжелое течение (n=68)	P	Средней тяжести (n=207)	Тяжелое течение (n=139)	P
Пол, n (%)						
Женщина	212 (53%)	36 (53%)	0,961	127 (61%)	86 (62%)	0,923
Мужчина	186 (47%)	32 (47%)		80 (39%)	53 (38%)	
Наличие заболеваний легких в анамнезе, n (%)						
Есть	33 (8%)	9 (13%)	0,189	36 (17%)	20 (14%)	0,458
Нет	365 (92%)	59 (87%)		171 (83%)	119 (86%)	
Наличие гипертонической болезни в анамнезе n (%)						
Есть	81 (20%)	24 (35%)	0,007	128(62%)	97 (70%)	0,129
Нет	317 (80%)	44(65%)		79 (38%)	42 (30%)	
Наличие сахарного диабета в анамнезе, n (%)						
Есть	22 (5%)	13 (19%)	0,001	36 (17%)	43 (31%)	0,004
Нет	376 (95%)	55 (80%)		171 (83%)	96 (69%)	
Наличие ожирения, n (%)						
Есть	17 (4%)	7 (10%)	0,038	11 (5%)	11 (8%)	0,332
Нет	381 (96%)	61 (90%)		196 (95%)	128 (92%)	
Лейкоциты, n (%)						
До 3,9x10 ⁹ /л	92(23%)	16 (23%)	0,061	51(24%)	38 (27%)	0,043
От 4 до 9x10 ⁹ /л	278 (70%)	42 (62%)		145 (70%)	84 (60%)	
9,1x10 ⁹ /л и более	28 (7%)	10 (15%)		11 (6%)	17 (13%)	
Лимфоциты, n (%)						
До 0,9x10 ⁹ /л	62 (15%)	21(31%)	0,003	46 (22%)	52 (37%)	0,008
1,0-3,2x10 ⁹ /л	317 (80%)	41 (60%)		153 (74%)	84 (60%)	
3,3x10 ⁹ /л и выше	19 (5%)	6 (9%)		8 (4%)	3 (3%)	
Фибриноген, n (%)						
До 4 г/л	192 (48%)	29 (43%)	0,394	75 (36%)	50 (36%)	0,961
4,1г/л и более	206 (52%)	39 (57%)		132 (64%)	89 (64%)	
Тромбоциты, n (%)						
До 179 x 10 ⁹ /л	107 (27%)	22 (33%)	0,494	65 (31%)	60 (43%)	0,067
180-320x 10 ⁹ /л	247 (62%)	41 (60%)		125 (60%)	67 (48%)	
321x10 ⁹ /л и более	44 (11%)	5 (7%)		17 (9%)	12 (9%)	
Температура при поступлении, n (%)						
<38°С	347 (87%)	55 (81%)	0,163	75 (36%)	50 (36%)	0,961
>38°С	51 (13%)	13(19%)		132 (64%)	89 (64%)	
Уровень систолического давления при поступлении, мм.рт.ст, n (%)						
До 139	378 (95%)	64 (95%)	0,931	186 (90%)	120(86%)	0,596
140 -160	16 (4%)	3 (4%)		17 (8%)	15 (11%)	
Выше 160	4 (1%)	1 (1%)		4 (2%)	4(3%)	
Наличие пневмонии при поступлении, n (%)						
Есть	258 (65%)	57(84%)	0,002	146 (70%)	102 (73%)	0,565
Нет	140 (35%)	11 (16%)		61 (30%)	37 (27%)	
Число дыхательных движений в минуту (ЧДД) при поступлении, n (%)						
Ниже 20	371 (93%)	50 (74%)	0,001	165 (80%)	93 (67%)	0,008
Выше 21	27 (7%)	18 (26%)		42 (20%)	46 (33%)	
Число сердечных сокращений (ЧСС) в 1 минуту при поступлении, n (%)						
До 80	119 (30%)	11 (16%)	0,066	69 (33%)	32 (23%)	p<0,001
От 81-100	218 (55%)	44 (65%)		122 (59%)	24 (17%)	
101 и выше	61 (15%)	13 (19%)		16 (8%)	83 (60%)	
Уровень сатурации при поступлении, n (%)						
Ниже 90%	12 (3%)	16 (23%)	0,001	18(8%)	50(36%)	0,001
Выше 91%	386 (97%)	52 (77%)		189(92%)	89(64%)	

Сравнительный анализ показал, что наличие гипертонической болезни в анамнезе встречается в 1,75 раза чаще у больных с тяжелым течением COVID-19 по сравнению с больными с течением средней тяжести в группе до 60 лет (35% против 20%, $p=0,007$). При этом, эти отличия были значительно менее выражены в группе старше 60 лет (70% и 62% соответственно).

Преобладание лиц с сахарным диабетом среди больных с тяжелым течением COVID-19 отмечалось в обеих возрастных группах. Однако, в группе до 60 лет сахарный диабет при тяжелом течении встречался в 3,8 раза чаще по сравнению со среднетяжелым течением (19% против 5% соответственно, $p=0,001$), в то время как, в группе старше 60 лет эта разница составляла всего 1,8 раза (31% против 17%, соответственно, $p=0,004$)

Лейкоцитоз выше $9,1 \times 10^9/\text{л}$ в 2,1 раза отмечался чаще при тяжелом течении в обеих возрастных группах (15% при тяжелом течении против 7% при среднетяжелом течении в группе до 60 лет и 13% против 6% в группе старше 60 лет). При этом, достоверность отличий была выявлена только в группе старше 60 лет.

Лимфопения ниже $0,9 \times 10^9/\text{л}$ также была отмечена при тяжелом течении в обеих возрастных группах. В группе до 60 лет лимфопения при тяжелом течении встречалась в 2 раза чаще по сравнению со среднетяжелым течением (31% против 15% соответственно, $p=0,003$), в группе старше 60 лет – в 1,7 раза (37% против 22% соответственно, $p=0,008$).

Пневмония при поступлении не регистрировалась в группе до 60 лет у 35% больных со средней тяжестью течения заболевания, при этом, у больных с тяжелым течением пневмония отсутствовала у только у 16% больных ($p=0,002$). При этом, в возрастной группе старше 60 лет, достоверных отличий в отсутствии пневмонии при тяжелом и среднетяжелом течении

заболевания не отмечалось (27% и 30% соответственно).

Число дыхательных движений в минуту выше 21 при поступлении достоверно чаще встречалась при тяжелом течении в обеих возрастных группах по сравнению со среднетяжелым течением (26% против 7% в группе до 60 лет и 33% против 20% в группе старше 60 лет).

Что касается числа сердечных сокращений в 1 минуту, то в группе до 60 лет достоверных отличий между тяжелым течением и течением средней тяжести достоверных отличий выявлено не было. В то же время, в возрастной группе старше 60 лет тахикардия выше 101 удара в минуту значительно превалировала у лиц с тяжелым течением COVID-19 по сравнению с больными средней тяжести (60% против 8% соответственно).

Число больных с уровнем сатурации менее 90% достоверно было ниже среди тяжелых больных в обеих возрастных группах по сравнению с больными со среднетяжелым течением (23% против 3% в группе до 60 лет и 36% и 8% в группе старше 60 лет)

По остальным показателям достоверных отличий выявлено не было.

Факторы, ассоциированные с тяжелым течением COVID-19 у больных до 60 лет и старше 60 лет

Результаты бинарной логистической регрессии по анализу факторов, ассоциированных с тяжелым течением COVID-19 у больных до 60 лет и старше 60 лет.

Для сравнения факторов, ассоциированных с тяжелым течением COVID-19, был проведен множественный логистический регрессионный анализ для факторов, показавших достоверное отличие по Хи-квадрату Пирсона как минимум в одной возрастной группе.

Результаты регрессионного анализа представлены в таблице 3.

Таблица 3.

Факторы, ассоциированные с тяжелым течением COVID-19 у больных до 60 лет и старше 60 лет.

(Table 3. Factors associated with severe course of COVID-19 in patients under and over 60 years of age).

№	Факторы	До 60 лет		Старше 60 лет	
		Отношение шансов (OR, 95ДИ)	p	Отношение шансов (OR, 95ДИ)	p
1	2	3	4	5	6
1	Наличие гипертонической болезни в анамнезе				
	Нет	референс		референс	
	Есть	1,348 (0,685-2,652)	0,387	1,320 (0,786-2,215)	0,294
2	Наличие сахарного диабета в анамнезе				
	Нет	референс		референс	
	Есть	2,561 (1,008-6,510)	0,048	1,899 (1,067-3,381)	0,029
3	Наличие ожирения				
	Нет	референс		референс	
	Есть	1,623 (0,541-4,868)	0,388	1,015 (0,373-2,761)	0,977
4	Лейкоциты				
	$4-9 \times 10^9$	референс		референс	
	До $3,9 \times 10^9$	1,100 (0,546-2,217)	0,790	1,035 (0,580-1,846)	0,908
	Выше $9,1 \times 10^9$	0,979 (0,326-2,941)	0,970	2,509 (0,990-6,360)	0,053
5	Лимфоциты				
	$1,0-3,2 \times 10^9$	референс		референс	
	До $0,9 \times 10^9$	2,133 (1,076-4,230)	0,030	1,379 (0,777-2,447)	0,272
	Выше $3,3 \times 10^9$	1,910 (0,565-6,455)	0,297	0,214 (0,038-1,202)	0,080

Продолжение Таблицы 3.

№	Факторы	До 60 лет		Старше 60 лет	
		Отношение шансов (OR, 95ДИ)	p	Отношение шансов (OR, 95ДИ)	p
1	2	3	4	5	6
6	Наличие пневмонии при поступлении				
	Нет	референс		референс	
	Есть	2,556 (1,240-5,271)	0,011	1,708 (0,939-3,106)	0,079
7	ЧДД в минуту при поступлении				
	Ниже 20	референс		референс	
	Выше 21	3,497 (1,631-7,501)	0,001	2,338 (1,262-4,330)	0,007
8	ЧСС в 1 минуту при поступлении				
	80-100	референс		референс	
	До 80	0,584 (0,276-1,234)	0,159	0,753 (0,428-1,326)	0,326
	Более 101	1,097 (0,503-2,393)	0,815	1,573 (0,730-3,387)	0,247
9	Уровень сатурации при поступлении				
	Выше 91	референс		референс	
	Ниже 90	4,076 (1,492-11,134)	0,006	4,248 (2,180-8,276)	<0,0001

Многофакторный логистический регрессионный анализ показал, что у больных до 60 лет диагноз сахарного диабета в анамнезе (OR=2,561, 95% ДИ: 1,008-6,510, p=0,048), лимфопения (OR=2,133, 95% ДИ: 1,076-4,230, p=0,030), наличие пневмонии при поступлении (OR=2,556, 95% ДИ: 1,240-5,271, p=0,011), учащенное дыхание (OR = 3,497, 95% ДИ: 1,631-7,501, p=0,001), низкая сатурация (OR = 4,076, 95% ДИ: 1,492-11,134, p=0,006) были достоверно связаны с развитием тяжелого течения COVID-19.

В то же время у больных старше 60 лет всего лишь три параметра, такие как, наличие сахарного диабета (OR=1,899, 95% ДИ: 1,067-3,381, p=0,029), учащенное дыхание (OR = 2,338, 95% ДИ: 1,262-4,330, p=0,007) и низкая сатурация (OR = 4,248, 95% ДИ: 2,180-8,276, p<0,0001) были достоверно связаны с развитием тяжелого течения COVID-19.

Результаты ROC-анализа по выявлению прогностической значимости факторов, выявленных в логистической регрессии

Чтобы лучше оценить прогностическую способность каждого из независимых факторов риска, мы построили ROC-кривую для тяжелого течения COVID-19, рассчитали площадь под кривой (AUC) и p-значение для всех из них. ROC-кривые независимых факторов в группе до 60 лет представлены на рисунке 1.

В соответствии с общим стандартом, согласно которому значения AUC от 0,7 до 0,9 означают средний уровень диагностических значений, а значения AUC более 0,9 означают высокий уровень диагностических значений, мы выявили, что все факторы (AUC <0,7) не обеспечивали среднего прогностического значения при

использовании каждого параметра по отдельности у лиц до 60 лет. Далее мы рассчитали прогностическое значение комбинации всех нижеуказанных факторов и обнаружили, что значение AUC значительно увеличилось до 0,760 (95% ДИ 0,692–0,828) (таблица 4).

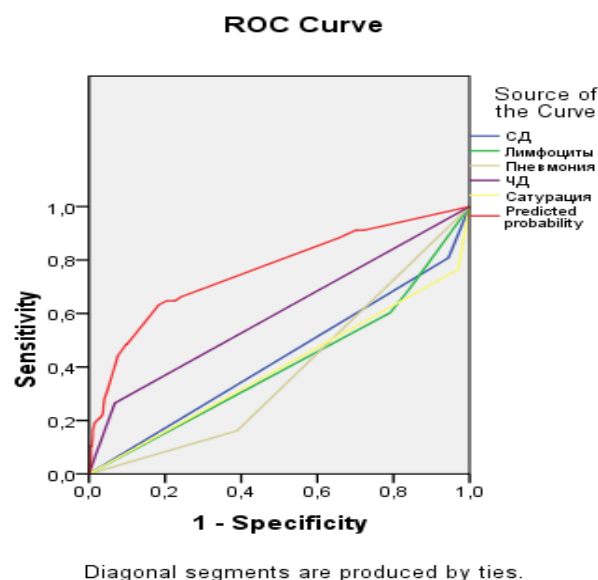


Рисунок 1. РОК-кривые сахарного диабета, лимфоцитов, пневмонии, частоты дыхательных движений, сатурации у группы лиц до 60 лет.
(Figure 1. ROC-curves of diabetes mellitus, lymphocytes, pneumonia, respiratory rate, saturation in a group of people under 60 years old).

Таблица 4. AUC каждого независимого фактора и совокупности факторов в группе до 60 лет.

(Table 4. AUC of each independent factor and combination of factors in the group up to 60 years).

№	Факторы	Площадь под кривой (CI)	p
1	Наличие сахарного диабета в анамнезе	0,432 (0,353-0,511)	0,073
2	Содержание лимфоцитов	0,405 (0,328-0,482)	0,012
3	Наличие пневмонии при поступлении	0,386 (0,320-0,453)	0,003
4	ЧДД в минуту при поступлении	0,598 (0,519-0,678)	0,009
5	Уровень сатурации при поступлении	0,397 (0,317-0,478)	0,007
	Совокупность факторов	0,760 (0,692-0,828)	<0,0001

В группе старше 60 лет также была рассчитана площадь под кривой для каждого независимого фактора и их совокупности (таблица 5). Прогностическое

значение совокупности этих факторов составило 0,709, что соответствует среднему уровню. ROC-кривые этих факторов продемонстрированы на рисунке 2.

Таблица 5. AUC каждого независимого фактора и совокупности факторов в группе старше 60 лет.

(Table 5. AUC of each independent factor and combination of factors in the group over 60 years of age).

№	Факторы	Площадь под кривой (CI)	p
1	Наличие сахарного диабета в анамнезе	0,432 (0,370-0,495)	0,033
2	ЧДД в минуту при поступлении	0,607 (0,545-0,670)	0,001
3	Уровень сатурации при поступлении	0,364 (0,302-0,425)	<0,0001
	Совокупность факторов	0,709 (0,652-0,766)	<0,0001

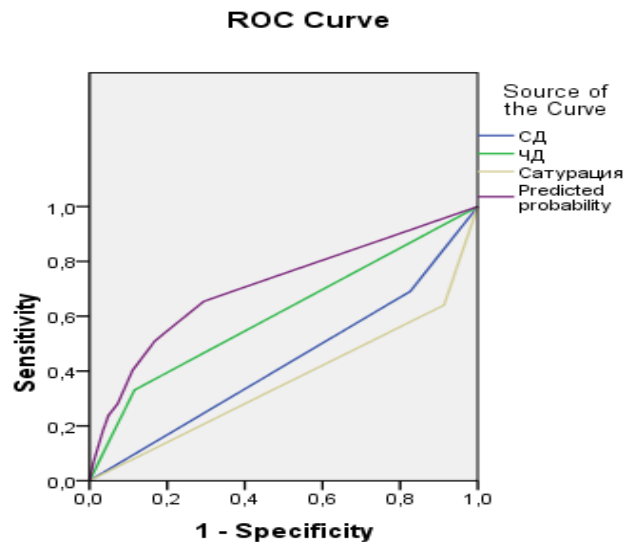


Рисунок 2. РОК-кривые сахарного диабета, ЧДД, сатурации у группы лиц старше 60 лет.

(Figure 2. ROC-curves of diabetes mellitus, respiratory rate, saturation in a group of people over 60 years old).

Дискуссия.

Несколько факторов, ассоциированных с тяжелым течением COVID-19, были одинаковыми в обеих возрастных группах. К таким факторам относятся сопутствующий сахарный диабет, число дыхательных движений в минуту выше 21 и уровень сатурации менее 90% при поступлении. Полученные нами данные согласуются с проведенными ранее исследованиями, в первую очередь, по больным старшего возраста [2,6,7,3,9,11].

В то же время, вклад некоторых из этих факторов в развитие тяжелого течения COVID-19 в возрастных группах немного отличается. Так, по данным регрессионного анализа сахарный диабет в 2,5 раза чаще встречается при тяжелом течении у лиц среднего возраста, в то время как, у лиц старше 60 лет отмечается в 1,8 раза чаще. Таким образом, наличие сопутствующего сахарного диабета имеет большую степень связи с тяжелым течением у лиц среднего возраста. Предполагаемым механизмом ассоциации сахарного диабета с тяжелым течением COVID-19 является повышенная экспрессия АПФ2 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в легких и других тканях [10]. Эта активация связана с активацией эндотелиальных клеток, резистентностью к инсулину и хроническим воспалением, что усугубляет воспалительную реакцию

и приводит к дисфункции альвеолярно-капиллярного барьера [4].

При этом, значимость таких факторов, как одышка и низкий уровень сатурации была одинакова в обеих возрастных группах.

Интересным являются данные по вкладу пневмонии в тяжесть течения COVID-19, которые показали, что наличие пневмонии при госпитализации связано с тяжелым течением COVID-19 в группе до 60 лет, при этом, пневмония у лиц старше 60 лет такой ассоциации не показала. Наши данные согласуются с исследованиями *Zelong Liu с соавторами*, которые предположили, что имеются различия в механизмах и основных причинах утяжеления течения COVID-19 у больных среднего и пожилого возраста. Так, авторами было показано, что основной причиной госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) у пациентов молодого и среднего возраста было нарастание воспалительного процесса, о чем свидетельствовали повышенные показатели С-реактивного белка (СРБ). При этом, у пожилых пациентов в критическом состоянии признаки острого инфекционного процесса уже снижались, а госпитализация в ОРИТ была связана с ухудшением сердечно-сосудистой функции [5]. Косвенно, эта гипотеза подтверждается полученными нами результатами по количеству лимфоцитов. Так, лимфопения ниже $0,9 \times 10^9/\text{л}$ была ассоциирована с тяжелым течением COVID-19 у пациентов в возрасте до 60 лет, в то время как, у пациентов старше 60 лет такая связь была выявлена в меньшей степени, и достоверных отличий выявлено не было. Одним из механизмов лимфопении при COVID-19 предполагается перераспределение лимфоцитов из кровеносного русла в воспалительные ткани, в первую очередь, в легкие [13].

Таким образом, полученные нами данные подтверждают гипотезу о превалировании иммуно-воспалительных механизмов в патогенезе заболевания у лиц среднего возраста. Также, несмотря на отсутствие связи в регрессионном анализе, можно упомянуть в пользу этой гипотезы достоверное отличие по Хи-квадрату Пирсона в уровне ЧСС выше 101 удара в минуту. Так, у лиц пожилого возраста тахикардия встречалась в 7,5 раз чаще у лиц пожилого возраста с тяжелым течением COVID-19 по сравнению с больными средней тяжести. При этом, отличий в частоте сердечных сокращений среди больных средней тяжести и тяжелыми больными, в возрасте до 60 лет, практически не было. Эти данные подтверждают роль

состояния сердечно-сосудистой системы в развитии тяжелого течения COVID-19 у лиц пожилого возраста.

Выявленные нами отличия в факторах, ассоциированных с развитием тяжелого течения COVID-19 в разных возрастных группах, будут способствовать разработке дифференцированных подходов ведения пациентов.

Что касается степени значимости выявленных факторов, то в нашем исследовании по результатам ROC-анализа было установлено, что одышка является фактором, предсказывающим тяжесть COVID-19 в наибольшей степени в обеих группах.

При этом, совокупность выявленных факторов демонстрирует максимальную прогностическую ценность, по сравнению с каждым фактором по отдельности, как в группе до 60 лет, так и в группе старше 60 лет.

Выводы:

1. Факторы, ассоциированные с развитием тяжелого течения COVID-19, у лиц пожилого и среднего возраста имеют некоторые отличия, связанные с особенностями патогенеза заболевания.

2. Для лиц до 60 лет факторами, ассоциированными с тяжелым течением COVID-19, являются сахарный диабет, наличие пневмонии при поступлении, одышка, низкая сатурация и лимфопения.

3. Для лиц старше 60 лет факторами, ассоциированными с тяжелым течением COVID-19, являются наличие сахарного диабета, одышка и низкая сатурация.

4. Совокупность всех изученных факторов значительно повышает риск формирования тяжелого течения COVID-19 в обеих возрастных группах.

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. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>. (Дата обращения: 16.05.2022).

2. Gao Y.D., Ding M., Dong X. et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review // *Allergy*. 2021. 76:428–455. <https://doi.org/10.1111/all.14657>.

3. Hariyanto T.I., Japar K.V., Kwenandar F. et al. Inflammatory and hematologic markers as predictors of severe outcomes in COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis // *Am J Emerg Med*. 2021. 41:110-119. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.12.076>.

4. Hayden M.R. Endothelial activation and dysfunction in metabolic syndrome, type 2 diabetes and coronavirus disease 2019 // *J Int Med Res*. 2020. 48(7):300060520939746. <https://doi.org/10.1177/0300060520939746>.

5. Liu Z., Wu D., Han X. et al. Different characteristics of critical COVID-19 and thinking of treatment strategies in non-elderly and elderly severe adult patients // *International Immunopharmacology*. 2021. 92:107343. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.107343>

6. Marin B.G., Aghagoli G., Lavine K. et al. Predictors of COVID-19 severity: A literature review // *Rev Med Virol*. 2021. 31(1):1-10. <https://doi.org/10.1002/rmv.2146>.

7. Malkova A., Kudlay D., Kudryavtsev I. et al. Immunogenetic Predictors of Severe COVID-19 // *Vaccines*. 2021. 9(3): 211-224. <https://doi.org/10.3390/vaccines9030211>.

8. Reported Cases and Deaths by Country or Territory. <https://www.worldometers.info/coronavirus/#countries>. [Дата обращения: 16.05.2022].

9. Ramos-Rincon J.M., Buonaiuto V., Ricci M. et al. Clinical Characteristics and Risk Factors for Mortality in Very Old Patients Hospitalized With COVID-19 in Spain // *The Journals of Gerontology: Series A*. 2021. 76(3):e28–e37. <https://doi.org/10.1093/geron/glaa243>.

10. Rajpal A., Rahimi L., Ismail-Beigi F. Factors leading to high morbidity and mortality of COVID-19 in patients with type 2 diabetes // *J Diabetes*. 2020. 12(12):895-908. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.13085>.

11. Tehrani S., Killander A., Åstrand P. et al. Risk factors for death in adult COVID-19 patients: Frailty predicts fatal outcome in older patients // *Int J Infect Dis*. 2021. 102:415-421. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.10.071>.

12. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention // *JAMA*. 2020. 323(13):1239-1242. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>.

13. Wang F., Nie J., Wang H. et al. Characteristics of peripheral lymphocyte subset alteration in COVID-19 Pneumonia // *J Infect Dis*. 2020. 221(11):1762- 1769. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa150>.

Контактная информация:

Абилябаева Арайлым, PhD, лектор, НАО «Казахский Национальный медицинский университет им.С.Д.Асфендиярова», Кафедра общей иммунологии, г. Алматы, Республика Казахстан.

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

e-mail: arailym2686@gmail.com

Mob.phone: 87083476277

Received: 18 August 2022 / Accepted: 19 Января 2023 / Published online: 28 Февраля 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.1.002

УДК 578.834.1:616-005.6:614.8.026.1

ОЦЕНКА ФАКТОРОВ РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ ТРОМБОЗА У РЕАНИМАЦИОННЫХ ПАЦИЕНТОВ С COVID 19

Раушан И. Рахимжанова¹, <https://orcid.org/0000-0001-9564-1609>

Жанар Ж. Кожаметова¹⁻², <https://orcid.org/0000-0002-7255-0955>

Агилан Озерман^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0002-0817-9282>

¹ НАО «Медицинский университет Астана», Кафедра радиологии имени академика Ж.Х. Хамзабаева, г. Астана, Республика Казахстан;

² Городская многопрофильная больница № 2, Отделение ультразвуковой диагностики и функциональной диагностики, г. Астана, Республика Казахстан;

³ Корпоративный Фонд University Medical Center, Отделение Диагностической Радиологии, г. Астана, Республика Казахстан.

Введение: По данным многочисленных научных исследований, известно о высокой частоте тромботических событий у госпитализированных пациентов с COVID-19. Менее 50% тромбозов легочной артерии (ТЭЛА) связаны с признаками тромбоза глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей.

Цель исследования: Выявить значимые факторы риска возникновения тромбоза глубоких вен (ТГВ) у реанимационных пациентов с COVID-19.

Материалы и методы: Нами проведено проспективное поперечное исследование, которое включало 465 взрослых пациентов с лабораторно подтвержденным диагнозом COVID-19, поступивших в отделение реанимации. Всем пациентам проводилась компьютерная томография органов грудной клетки, ультразвуковое ангиосканирование вен нижних конечностей, рассчитывался индекс массы тела, было учтено наличие сопутствующих заболеваний и показатели сатурации крови. Из лабораторных показателей в расчет брали уровень D-димера в плазме крови, показатели коагулограммы (фибриноген, VIII фактор).

Для подгрупп с 5 или меньше человек применяли критерий хи-квадрат и Точный тест Фишера. Для количественных переменных применен дисперсионный анализ (ANOVA) и коэффициент корреляции Пирсона и Спирмена. Для множественных переменных были построены упорядоченные логистические регрессионные модели, с проведением тестов отношения правдоподобия для сравнения моделей.

Результаты: У 435 (93.55%) пациентов было выявлено наличие сопутствующих заболеваний. Наиболее часто встречались артериальная гипертензия - 370 (79.57%), хроническая сердечная недостаточность - 196 (42.15%), ожирение - 161 (34.62%), сахарный диабет - 144 (30.97%), хроническая почечная недостаточность (ХПН) - 58 (12.47%) и онкологические заболевания - 25 (5.38%). Средний индекс массы тела составил 29,7 кг/м². У пациентов с ТГВ и веностазом индекс массы тела (ИМТ) был более 30 кг/м², чем без ТГВ (32.57±10.92 кг/м², и 30.24±6.85 кг/м², против 29.22±6.46 кг/м², соответственно). При ультразвуковом ангиосканировании (УЗАС) тромбоз глубоких вен был подтвержден у 60 пациентов (13,8%) и ассоциировался с более старшим возрастом (71.12±13.98 против 67.20±11.16, p<0,006), веностаз был выявлен у 56 пациентов (12%), у остальных исследуемых больных ТГВ выявлен не был. В большинстве процентов случаев ТГВ был выявлен в берцовом сегменте - 26 (43.33%), у 18 (30%) больных он был диагностирован в подколенных венах и в 14 (23.33%) случаев – в бедренном сегменте. Сахарный диабет (p=0.041), ожирение (p=0.01) и наличие ХПН (p=0.028) также являлись значимыми факторами риска для ТГВ.

Выводы: значимыми факторами риска возникновения тромбоза глубоких вен у реанимационных пациентов с COVID-19 являются высокий уровень D-димера (>=2,33 мкг/мл) и сопутствующие заболевания, такие как ожирение, хроническая почечная недостаточность, сахарный диабет.

Ключевые слова: COVID-19, тромбоз глубоких вен (ТГВ), тромбоз легочной артерии, ультразвуковая диагностика.

Abstract

ASSESSMENT OF RISK FACTORS FOR THROMBOSIS IN ICU PATIENTS WITH COVID-19

Raushan I. Rakhimzhanova¹, <https://orcid.org/0000-0001-9564-1609>

Zhanar J. Kozhakhmetova¹⁻², <https://orcid.org/0000-0002-7255-0955>

Agilan Ozerman^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0002-0817-9282>

¹ NJSC "Astana Medical University", Department of Radiology named after Academician Zh.Kh. Khamzabaev, Astana city, Republic of Kazakhstan;

² City Multidisciplinary Hospital No. 2, Department of Ultrasound Diagnostics and Functional Diagnostics, Astana city, Republic of Kazakhstan;

³ Cooperative Fond University Medical Center, Department Diagnostic Radiology, Astana city, Republic of Kazakhstan.

Introduction: According to scientific studies, a high incidence of thrombotic events is known in hospitalized patients with COVID-19. Less than 50% of pulmonary embolisms (PE) are associated with signs of deep vein thrombosis (DVT) of the lower extremities.

Objective: To identify significant risk factors for thrombotic events (DVT) in intensive care patients with COVID-19.

Materials and methods: We conducted a prospective cross-sectional study that included 465 adult patients with laboratory-confirmed COVID-19 admitted to the intensive care unit. All patients underwent computer tomography of the chest organs, ultrasound angioscanning of lower extremities, body mass index was calculated, the presence of comorbidity diseases and indicators of volumetric blood saturation were considered. The level of D-dimer in blood plasma, coagulation parameters (fibrinogen, factor VIII) were taken from laboratory parameters in calculations.

For subgroups with 5 or fewer people, the chi-square test and Fisher's exact test were used. For quantitative variables, analysis of variance (ANOVA) and the Pearson and Spearman correlation coefficient were used. For multiple variables, ordered logistic regression models were built, with likelihood ratio tests performed to compare the models.

Results: A total of 465 patients were included in the study. Comorbidities were present in 435 of 465 patients (93.55%) had at least one comorbidity. The most common was arterial hypertension - 370 (79.57%), followed by chronic heart failure - 196 (42.15%), obesity - 161 (34.62%), diabetes mellitus - 144 (30.97%), chronic renal failure (CRF) - 58 (12.47%) and oncological diseases - 25 (5.38%). The average body mass index was 29.7 kg/m². In patients with DVT and venostasis, the body mass index (BMI) was more than 30 kg/m² than without DVT (32.57±10.92 kg/m², and 30.24±6.85 kg/m², versus 29.22±6.46 kg/m², respectively). Ultrasound angioscanning (USAS) confirmed deep vein thrombosis in 60 patients (13.8%) and was associated with older age (71.12±13.98 versus 67.20±11.16, p<0.006), venous stasis was detected in 56 patients (12%) no DVT was detected in the rest of the studied patients. In the majority of cases, DVT was detected in the tibial segment - 26 (43.33%), in 18 (30%) patients it was diagnosed in the popliteal veins and in 14 (23.33%) cases in the femoral segment. Diabetes mellitus (p=0.041), obesity (p=0.01) and CRF (p=0.028) were also significant risk factors for DVT.

Conclusions: Significant risk factors for deep vein thrombosis in intensive care patients with COVID-19 are high levels of D-dimer (>=2.33 µg/ml) and comorbidities such as obesity, chronic kidney failure, and diabetes mellitus.

Keywords: COVID-19, deep vein thrombosis (DVT), thromboembolism, ultrasound diagnostics.

Түйіндеме

COVID-19 ЖҰҚТЫРҒАН ҚАРҚЫНДЫ ТЕРАПИЯ БӨЛІМ НАУҚАСЫНТАРДА ТРОМБОЗ ҚАУІП-ФАКТОРЛАРЫН БАҒАЛАУ

Раушан И. Рахимжанова¹, <https://orcid.org/0000-0001-9564-1609>

Жанар Ж. Кожаметова¹⁻², <https://orcid.org/0000-0002-7255-0955>

Агилан Озерман^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0002-0817-9282>

¹ «Астана медицина университеті» КеАҚ, академик Ж.Х. Хамзабаев атындағы радиология кафедрасы., Астана қ., Қазақстан Республикасы;

² № 2 қалалық көпсалалы ауруханасы, ультрадыбыстық диагностика және функционалдық диагностика бөлімі, Астана қ., Қазақстан Республикасы;

³ University Medical Center Корпоративтік қоры, Диагностикалық Радиология бөлімі, Астана қ., Қазақстан Республикасы.

Кіріспе: Тромботикалық құбылыстардың жоғары жиілігі COVID-19 жұқтырған ауруханаға жатқызылған науқастарда хабарланды. Өкпе эмболиясының (ӨЭ) 50%-дан азы төменгі аяқ терең вена тромбозының (ТВТ) белгілерімен байланысты.

Мақсаты: COVID-19 бар интенсивті терапия пациенттерінде терен вена тромбозының (DVT) маңызды қауіп факторларын анықтау.

Материалдар және әдістері: Біз реанимация бөліміне жатқызылған зертханалық жолмен расталған COVID-19 бар 465 ересек пациентті қамтитын перспективті көлденең зерттеу жүргіздік. Барлық науқастарға кеуде қуысының компьютерлік томографиясы жасалды, төменгі аяқ веналарына ультрадыбыстық ангиосканирлеуі жүргізілді, дене салмағының индексі есептелді, қатар жүретін ілеспелі аурулардың болуы және қанның сатурация көрсеткіштері қарастырылды. Қан плазмасындағы D-димер деңгейі, коагуляция көрсеткіштері (фибриноген, VIII фактор) есептеулерде зертханалық көрсеткіштерден алынды.

5 немесе одан аз адамы бар топшалар үшін хи-квадрат сынағы және Фишердің нақты сынағы қолданылды. Сандық айнымалылар үшін дисперсияны талдау (ANOVA) және Пирсон мен Спирман корреляция коэффициенті қолданылды. Бірнеше айнымалылар үшін үлгілерді салыстыру үшін ықтималдық арақатынасы сынақтары орындалатын реттелген логистикалық регрессия үлгілері жасалды.

Нәтижелері: Зерттеуге барлығы 465 науқас қатысты. 465 науқастың 435-інде (93,55%) кем дегенде бір ідеспеді аурулар болды. Ең жиі артериялық гипертензия – 370 (79,57%), одан кейін созылмалы жүрек жеткіліксіздігі – 196 (42,15%), семіздік – 161 (34,62%), қант диабеті – 144 (30,97%), созылмалы бүйрек жеткіліксіздігі (БЖЖ) – 58 (12,47%) және онкологиялық аурулар - 25 (5,38%) болды. Дене салмағының орташа индексі 29,7 кг/м² құрады. ТВТ және веностазбен ауыратын науқастарда дене салмағының индексі (BMI) ТВТ жоқтармен салыстырғанда 30 кг/м² артық

болды ($32,57 \pm 10,92$ кг/м² қарсы $30,24 \pm 6,85$ кг/м², $29,22 \pm 6,46$ кг/м²). Ультрадыбыстық ангиосканирлеу (УДАС) 60 науқаста терең тамыр тромбозын растады (13,8%) және егде жаспен байланысты болды ($67,20 \pm 11,16$ -ға қарсы $71,12 \pm 13,98$, $p < 0,006$), 56 науқаста (12%) веноздық тоқырау анықталды, зерттелген науқастардың қалған бөлігінде ТБТ анықталмады. Көп жағдайда ТБТ жіліншік сегментінде -26 (43,33%), 18 (30%) науқаста қалқанша веналарда және 14 (23,33%) жағдайда сан сүйегінің сегментінде анықталды. Қант диабеті ($p = 0,041$), семіздік ($p = 0,01$) және СБЖ ($p = 0,028$) ТБТ үшін маңызды қауіп факторлары болды.

Қорытынды: COVID-19 бар интенсивті терапия науқастарында терең тамыр тромбозының қауіп факторлары анықталды және бұл D-dimer жоғары деңгейімен ($> 2,33$ мкг/мл) және семіздік, созылмалы бүйрек ауруы және қант диабеті сияқты ілеспелі аурулармен байланысты.

Түйінді сөздер: COVID-19, терең вена тромбозы (ТБТ), тромбозмболия, ультрадыбыстық диагностика.

Библиографическая ссылка:

Рахимжанова Р.И., Кожакметова Ж.Ж., Озерман А. Оценка факторов риска возникновения тромбоза у реанимационных пациентов с COVID-19 // Наука и Здравоохранение. 2023. 1 (Т.25). С. 16-25. doi 10.34689/SH.2023.25.1.002

Rakhimzhanova R.I., Kozhakhmetova Zh.J., Ozerman A. Assessment of risk factors for thrombosis in ICU patients with COVID-19 // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 1, pp. 16-25. doi 10.34689/SH.2023.25.1.002

Рахимжанова Р.И., Кожакметова Ж.Ж., Озерман А. COVID-19 жұқтырған қарқынды терапия бөлім науқастарында тромбоздың қауіп факторларын бағалау // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2023. 1 (Т.25). Б. 16-25. doi 10.34689/SH.2023.25.1.002

Введение

После первого случая заболевания коронавирусом (COVID-19) в Ухане, Китай, в конце декабря 2019 года коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2) распространился более чем на 200 стран, примерно, за 3 месяца. 11 марта 2020 года Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила вспышку пандемией [5,21,6].

Авторами *Baccellieri D., Marone E.M., Ren B., Cattaneo M., Wichmann D. и Klok F.A. и др.* сообщалось о высокой частоте тромботических событий у госпитализированных пациентов с COVID-19 [9,27,7,14,37,34]. Большинство пациентов страдают венозными тромбозмболическими событиями, при этом тромбэмболия легочной артерий (ТЭЛА) играет основную роль и это оказывает влияние на исход заболевания [4,24,9,27,7,14,37,34].

Одна из гипотез состоит в том, что изолированный легочный микроциркуляторный тромбоз легкого может быть причиной тяжелых атипичных случаев острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) пневмонии COVID-19. Тем не менее, ТЭЛА может возникать у пациентов с COVID-19, особенно если клиническое подозрение подтверждается инструментальной диагностикой тромбоза глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей. В нескольких исследованиях специально изучалась частота ТГВ у пациентов с пневмонией, вызванной COVID-19, или роль анализов крови, таких как D-димер в выявлении ТГВ [26,30,40,4,38].

Несколько механизмов могут способствовать прокоагулянтному состоянию при тяжелом остром респираторном синдроме, вызванном коронавирусом 2 (SARS-CoV-2). Во-первых, было продемонстрировано, что во время COVID-19 возникает воспалительное состояние, которое вызывает дисфункцию эндотелиальных клеток и приводит к увеличению

образования тромбина и нарушению фибринолиза. Во-вторых, гипоксия может стимулировать тромбоз за счет повышения вязкости крови и индукции зависимых от транскрипционных факторов сигнальных путей [18, 19].

Цель исследования. Выявить значимые факторы риска возникновения тромбоза глубоких вен (ТГВ) у реанимационных пациентов с COVID-19.

Материал и методы. Нами было проведено проспективное поперечное исследование, в которое были включены все взрослые пациенты с лабораторно подтвержденным диагнозом COVID-19, поступившие в 3 отделения реанимации 3 больниц города Астана с ранее не диагностированным ТГВ или тромбэмболией легочной артерии (ТЭЛА). Всего в исследование было включено 465 пациентов, у которых развилась ТЭЛА с последовавшим за ней смертельным исходом. **Критериями включения** субъектов исследования явились, пациенты 18-98 лет с тромбозом глубоких вен при COVID-19, любой национальности, подписавшие информированное согласие на участие в данном исследовании, с наличием нескольких признаков и симптомов, свидетельствующих в пользу ТГВ при COVID-19 (отёчность нижних конечностей, синюшный оттенок кожи и наличие боли при движении нижними конечностями), с тяжелой и нестабильной сопутствующей соматической патологией (сахарный диабет (СД), артериальная гипертензия (АГ), ожирение, хроническая почечная недостаточность (ХПН), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и онкологические заболевания). Так же в исследование включались пациенты с COVID-19, с повышенным уровнем D-димера в плазме или изменений в коагулограмме (фибриноген, VIII фактор).

Критериями исключения явились пациенты младше 18 лет, беременные, пациенты после травмы, после

операции, пациенты с длительной иммобилизацией до инфекции COVID-19, а так же все другие пациенты без COVID-19 с тромбозом глубоких вен.

Период включения составил 22.04.2020-26.11.2020. Исследование одобрено Этическим комитетом НАО «Медицинский университет Астана» (Решение ЛКБ №14, 31.01.2020).

Мазки из ротоглотки брали при поступлении в больницу в соответствии с протоколом РК. Оценка состояния и мониторинг заболевания выполнялись вместе с серологическим тестированием на РНК ПЦР SARS-CoV-2 или выявлением антител против SARS-CoV-2, а также на основании результатов общего анализа крови, коагулограммы, Д-димера, фибриногена, определения сатурации.

При поступлении в отделение приемного покоя всем пациентам была проведена компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, на которой были выявлены двухстороннее поражение легких (синдром «матового стекла», интерстициальное поражение легких), соответствующее вирусной пневмонии. Степень поражения легких классифицировали как на $\leq 30\%$, 31–50% и $\geq 50\%$ от общей площади легких. КТ-ангиография легких выполнялись всем пациентам с высоким клиническим подозрением на легочную эмболию/тромбоз глубоких вен (ТЭЛА/ТГВ).

Все пациенты были обследованы с помощью ультразвукового дуплексного ангиосканирования (УЗДАС) в В-режиме и при необходимости с цветовым доплеровским картированием кровотока. Исследования проводили на аппарате LOGIQ - 6 и VOLUSON 730 EXPERT (GE Healthcare, США) с использованием линейных датчиков, работающих в диапазоне частот 5–10 МГц. Оценку состояния глубоких вен нижних конечностей проводили врачи ультразвуковой диагностики с опытом работы более 5 лет. Глубокие вены, включенные в исследование: бедренные, подколенные и дистальные вены (задняя большеберцовая, малоберцовая, икроножная и камбаловидная вены) нижней конечности. Исследованы поверхностные вены: большая и малая подкожные вены нижней конечности. Отсутствие сжимаемости или прямая идентификация в просвете

тромба использовались в качестве критериев для диагностики тромбоза. Компрессию выполняли в поперечной плоскости, чтобы избежать соскальзывания зонда со стенки сосуда по продольной оси, что может привести к ложноотрицательным результатам. Кроме того, обследование предполагалось или возможно повторялось в случае клинического подозрения на ТГВ.

При обследовании мы учитывали наличие у исследуемых пациентов хронических сопутствующих заболеваний, таких как артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, хроническая почечная недостаточность (ХПН), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и онкологические заболевания.

Для однозначных переменных для подгрупп с 5 или меньше человек применяли критерии хи-квадрат и Точный тест Фишера (к). Для количественных переменных применен дисперсионный анализ (ANOVA) и коэффициент корреляции Пирсона и коэффициент корреляции Спирмена. Для множественных переменных были построены упорядоченные логистические регрессионные модели, с проведением тестов отношения правдоподобия для сравнения моделей. Двусторонние значения р-значимости < 0.05 были представлены как статистически значимые. Все расчеты были совершены в ПО STATA MP 17.0 (StataCorp LLC).

Результаты

Средний возраст ($\pm SD$) всех обследованных пациентов составил 70.58 ± 11.84 года (диапазон от 25 до 98 лет), а соотношение полов составило 272 (58.49%): 193 (41.51%) (мужчины: женщины). Было отобрано 166 пациентов для проведения ROC анализа, которые были разделены на 3 группы (табл. 1).

По результатам полученных данных ультразвукового исследования все пациенты были поделены на 3 группы: с ТГВ - 60 пациентов (13,8%) (средний возраст 71.12 ± 13.98 лет), с группой без ТГВ – сколько пациентов (67.20 ± 11.16 лет), с веностазом – 56 больных (12%) (средний возраст). Необходимо отметить, что в группе с ТГВ средний возраст пациентов был достоверно старше, чем в группе без ТГВ ($p < 0,006$).

Таблица 1.

Связь количественных переменных с ТГВ (ср. \pm ст.откл. (мин; макс)).

(Table 1. Association of quantitative variables with DVT (mean \pm standard deviation (min; max)).

	Тромбоз			общий	р-знач.
	Нет тромбоза (кол-во больных)	Веностаз (кол-во больных)	Тромбоз (кол-во больных)		
Возраст	71.20 \pm 11.16 (25;100)	67.23 \pm 13.06 (31;91)	70.12 \pm 13.98 (36;94)	70.58 \pm 11.84 (25;100)	0.006
ИМТ кг/м ²	29.22 \pm 6.46 (12.30;60.55)	30.24 \pm 6.85 (12.80;49.13)	32.57 \pm 10.92 (15.10;70.86)	29.78 \pm 7.30 (12.30;70.86)	0.358
D-димер (мкг/мл)	3.24 \pm 3.88 (0.1;38.49)	2.96 \pm 2.60 (0.12;16)	6.46 \pm 3.66 (1;18.5)	3.62 \pm 3.87 (0.1;38.49)	0.088
Фибриноген (г/л)	5.13 \pm 1.75 (0.39;15.80)	4.83 \pm 1.41 (2.55;9.60)	5.36 \pm 2.38 (2.80;20.20)	5.12 \pm 1.80 (0.39;20.20)	0.733
SpO ₂ (%)	78.74 \pm 12.71 (34;98)	77.39 \pm 11.59 (34;93)	68.22 \pm 12.05 (30;94)	77.22 \pm 12.95 (30;98)	<0.001
КТ (%)	46.35 \pm 21.03 (4;98)	47.39 \pm 18.79 (13;90)	63.98 \pm 16.72 (25;95)	48.75 \pm 21.07 (4;98)	0.003

ИМТ - индекс масса тела, SpO₂ - сатурация, КТ - компьютерная томография.

В большинстве процентов случаев ТГВ был выявлен в берцовом сегменте 26 (43.33%), у 18 (30%) больных он был диагностирован в подколенных венах и в 14 (23.33%) случаев – в бедренном сегменте.

Средний индекс массы тела составил 29,7 кг/м². У 206 пациентов из 465 (44,3%) ИМТ был выше или равен 30. Из них у 34 (16,5%) пациентов был ТГВ.

При сравнении индекса массы тела в исследуемых группах оказалось, что у пациентов в группе с ТГВ и в группе с веностазом ИМТ был более 30 кг/м², чем в группе без ТГВ (32.57±10.92, 30.24±6.85 против 29.22±6.46) (табл. 1).

Анализ на коагуляцию показали, что в группе с ТГВ уровни D-димера были достоверно выше по сравнению с группой без ТГВ (6.46±3.66 против 3.24±3.88 мкг/мл, $p < 0,001$). Аналогичную разницу мы получили при оценке уровня фибриногена в группе с ТГВ и в группе без ТГВ (5.36±2.38 против 4.83±1.41 г/л, $p < 0,002$).

Уровни фибриногена (5,1 г/л; диапазон 4,5–7,2) и D-димера (3,6 мкг/л; диапазон 0,5<) были высокими.

Уровень D-димера колебалось от 0,1 мкг/мл до 38,49 мкг/мл при среднем значении 3.62±3.87 мкг/мл (табл. 1). Повышение D-димера ($\geq 0,50$ мг/л) наблюдалось у 90,75% (422/465) пациентов.

У всех пациентов при КТ сканировании органов грудной клетки были обнаружены двусторонние изменения по типу «матового стекла» и консолидации легочной ткани. В группе с ТГВ процент поражения легких был выше, чем в двух других исследуемых группах (63.98±16.72 против 46.35±21.03, 47.39±18.79).

На рисунке 1 показаны значения D-димера в соответствии со степенью поражения легких выявленных на КТ. Значения D-димера у пациентов с КТ-4 COVID-19 были в 4 раза выше, чем у пациентов с КТ1 COVID-19 (медиана 7.12±5.65 мкг/мл против 1.53±1.20 мкг/мл соответственно). В данном графике, повышенный D-димер ассоциируется с более высокими показателями КТ.

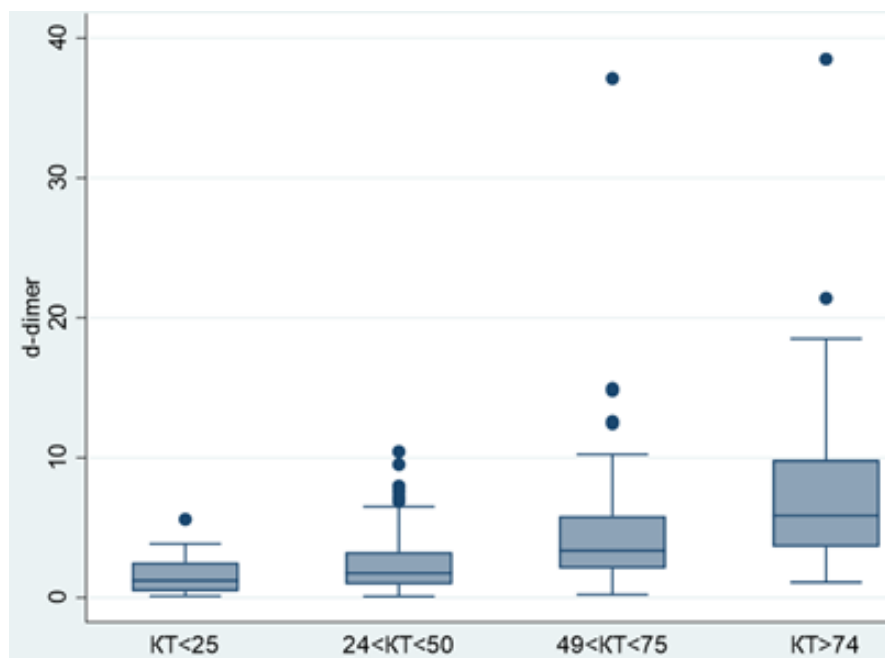


Рисунок-1. D-димер и КТ степени поражения.

(Figure 1. D-dimer and CT degree of lung damage).

Согласно полученным данным, значения для D-димера $\geq 2,33$ мкг/мл у исследованных больных с чувствительностью 87,76% и специфичностью 97,00% влияют на риск тромбообразования. Мы также обнаружили, что 55/60 (91.7%) пациентов с ТГВ уровень D-димера был $> 2,33$ мкг/мл, тогда как 5/60 больных (8.3%) с ТГВ уровень D-димера был $< 2,33$ мкг/мл. Значения для фибриногена $\geq 4,64$ г/л указывают на тромбообразование с чувствительностью 83,67% и специфичностью 83,00% (рис-2). Из двух изученных параметров D-димер (площадь AUC = 0,9458) является более точным, чем фибриноген (площадь AUC = 0,9024).

Сопутствующие заболевания имели 435 из 465 пациентов (93.55%) по крайней мере одно

сопутствующее заболевание. Наиболее часто встречались артериальная гипертензия у 370 (79.57%) больных, хроническая сердечная недостаточность у 196 пациентов (42.15%), ожирение у 161 пациентов (34.62%), сахарный диабет у 144 больных (30.97%), хроническая почечная недостаточность - у 58 больных (12.47%) и онкологические заболевания у 25 больных (5.38%) (табл. 2).

Логистический регрессионный анализ показал, что уровень D-димера может указывать на риск развития ТГВ. По данным нашего исследования D-димер являлся статистически значимым предиктором образования ТГВ ($p < 0,001$), увеличение его значения на одну единицу увеличивает риск образования ТГВ на 14%.

Таблица 2.

Связь качественных переменных с ТГВ (Table 2. Association of qualitative variables with DVT).

	УЗДГ вен			Всего	р-знач.
	Нет тромбоза	Веностаз	ТГВ		
Пол					0.809
Женский	202 (57.88%)	35 (62.50%)	35 (58.33%)	272 (58.49%)	
Мужской	147 (42.12%)	21 (37.54%)	25 (41.67%)	193 (41.51%)	
ПЦР					0.338*
Есть	343 (98.28%)	54 (96.43%)	58 (96.67%)	455 (97.85%)	
Нет	6 (1.72%)	2 (3.57%)	2 (3.33%)	10 (2.15%)	
Прививка					0.691
Есть	30 (8.6%)	6 (10.71%)	7 (11.67%)	43 (9.25%)	
Нет	319 (91.4%)	50 (89.29%)	53 (88.33%)	422 (90.75%)	
Рентген					0.813*
Двусторонняя пневмония	333 (95.42%)	53 (94.64%)	57 (95%)	443 (95.27%)	
Плеврит	16 (4.58%)	3 (5.36%)	3 (5%)	22 (4.73%)	
Гипертензия					0.289
Есть	278 (79.66%)	41 (73.21%)	51 (85%)	370 (79.57%)	
Нет	71 (20.34%)	15 (26.79%)	9 (15%)	95 (20.43%)	
Сахарный диабет					0.004
Есть	103 (29.51%)	12 (21.43%)	29 (48.33%)	144 (30.97%)	
Нет	246 (70.49%)	44 (78.57%)	31 (51.67%)	321 (69.03%)	
Ожирение					0.006
Есть	108 (30.95%)	22 (39.29%)	31 (51.67%)	161 (34.62%)	
Нет	241 (69.05%)	34 (60.71%)	29 (48.33%)	304 (65.38%)	
ХСН					0.424
Есть	153 (43.84%)	20 (35.71%)	23 (38.33%)	196 (42.15%)	
Нет	196 (56.16%)	36 (64.29%)	37 (61.67%)	269 (57.85%)	
ХОБЛ					0.581
Есть	36 (10.32%)	8 (14.29%)	8 (13.33%)	52 (11.18%)	
Нет	313 (89.68%)	48 (85.71%)	52 (86.67%)	413 (88.82%)	
ХПН					0.011*
Есть	51 (14.61%)	1 (1.79%)	6 (10%)	58 (12.47%)	
Нет	298 (85.39%)	55 (98.21%)	54 (90%)	407 (87.53%)	
Онкологическое заболевание					0.146
Есть	15 (4.3%)	4 (7.14%)	6 (10%)	25 (5.38%)	
Нет	334 (95.7%)	52 (92.86%)	54 (90%)	440 (94.62%)	

Примечание: ПЦР - полимеразная цепная реакция, ХСН - Хроническая сердечная недостаточность, ХОБЛ - Хроническая обструктивная болезнь легких, ХПН - Хроническая почечная недостаточность.

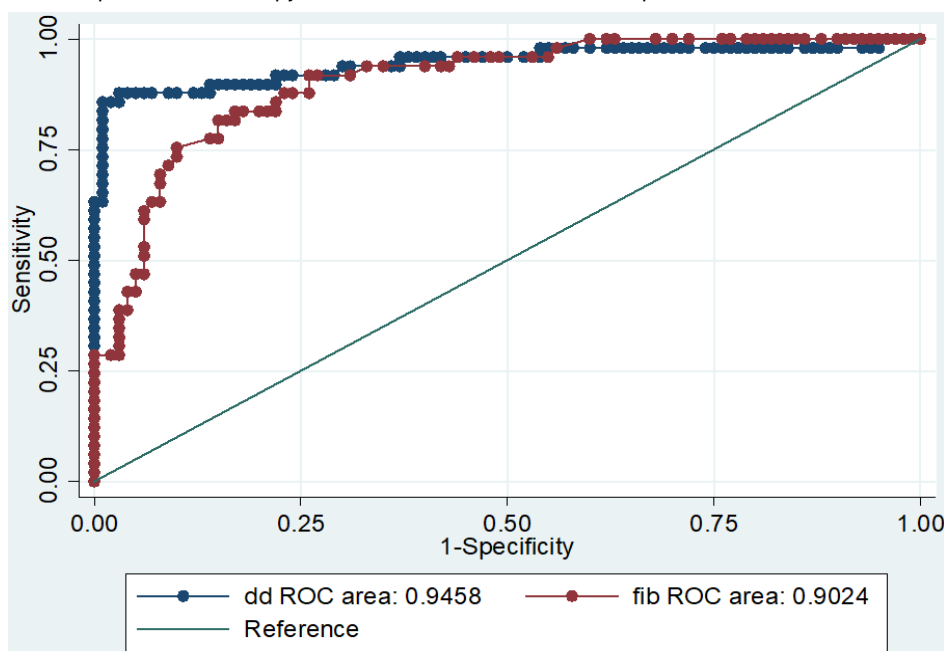


Рисунок 2. ROC анализ для статистически значимой переменной (Д-димер, Фибриноген). (Figure 2. ROC analysis for a statistically significant variable (D-dimer, Fibrinogen)).

Таблица 3.

Логистическая регрессия. Исход выбран как 2 – ТГВ, 1 – венозостаз, 0 – нет ТГВ.

(Table 3. Logistic regression. Outcome selected as 2 - DVT, 1 - venous stasis, 0 - no DVT).

	ОШ (95% ДИ)	p-знач.
Возраст	0.99 (0.97; 1.01)	0.176
D-димер	1.15 (1.08; 1.22)	<0.001
Пол		0.935
Женский	1	
Мужской	1.02 (0.64; 1.62)	
Гипертензия		0.225
Есть	1	
Нет	0.70 (0.39; 1.25)	
Сахарный диабет		0.041
Есть	1.64 (1.02; 2.62)	
Нет	1	
Ожирение		0.01
Есть	1.80 (1.15; 2.82)	
Нет	1	
ХСН		0.382
Есть	0.81 (0.51; 1.30)	
Нет	1	
ХОБЛ		0.108
Есть	1.70 (0.89; 3.26)	
Нет	1	
ХПН		0.028
Есть	0.39 (0.17; 0.90)	
Нет	1	
Онкологическое заболевание		0.081
Есть	2.15 (0.91; 5.07)	
Нет	1	

Примечание:

ХСН - Хроническая сердечная недостаточность,

ХОБЛ - Хроническая обструктивная болезнь легких,

ХПН - Хроническая почечная недостаточность.

Сахарный диабет ($p=0.041$) и ожирение ($p=0.01$) также являлись значимыми факторами риска для ТГВ. Сахарный диабет связан с повышением риска ТГВ на 64% (табл.3). Наличие ожирения увеличивает шанс появления ТГВ на 80%. Что же касается хронической почечной недостаточности, то в нашем случае, пациенты с ХПН с меньшей степенью вероятности (на 61%) могли пострадать от ТГВ, в сравнении с теми, кто не имел ХПН ($p=0.028$).

Обсуждение результатов

В этом исследовании мы выявили распространенность и факторы риска ТГВ у реанимационных больных с COVID-19. ТГВ является осложнением и одной из причин смерти у реанимационных пациентов с COVID-19. Пожилые пациенты, которые либо имеют сопутствующие заболевания (ожирение, артериальная гипертензия, сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), хроническая почечная недостаточность (ХПН)) либо находятся в реанимации (смертность 21,9% у пациентов старше 80 лет) подвергаются особенно высокому риску развития тромбэмболических осложнений [29.35]. В нашем исследовании ТГВ ассоциировалось с более старшим

возрастом по сравнению с пациентами без ТГВ (71.12 ± 13.98 против 67.20 ± 11.16 , $p < 0,006$).

По данным Zhou F. и соавт. [41] сопутствующие заболевания при ТГВ могут увеличить риск тромбэмболии легочной артерии, что согласуется с нашими результатами, где почти все пациенты (435 из 465 пациентов) (93.55%) имели по крайней мере одно сопутствующее заболевание. Это доказывает, что сопутствующие заболевания, такие как артериальная гипертензия, сахарный диабет, ХСН, ожирение которые имели высокую частоту в нашем исследовании, также играют роль в развитии ТГВ.

Несколько исследователей обратили внимание на потенциальную чрезмерную распространенность артериальной гипертензии среди пациентов с COVID-19 [22,25,24,23]. Более того, гипертензия, по-видимому, тесно связана с возрастом, что становится одним из самых сильных предикторов смерти связанной с COVID-19 [26]. В частности, обсервационные и ретроспективные исследования, проведенные вблизи района Ухань, фактически показали, что артериальная гипертензия является наиболее распространенным сопутствующим заболеванием, наблюдаемым у пациентов COVID-19, в диапазоне от 15% до более 30% [16,36]. В нашем исследовании у 370 больных (79.57%) с COVID-19 наиболее распространенным

сопутствующим заболеванием была артериальная гипертензия. Хотя она и наблюдалась у 51 пациента (85%) в группе с ТГВ, однако не являлась значимым фактором риска развития ТГВ в нашем случае. Но мы считаем, что на фоне артериальной гипертензии другие сопутствующие заболевания, такие как сахарный диабет и ожирение могут повышать риск венозных тромбозмобилических осложнений.

Сахарный диабет является частым сопутствующим заболеванием и причиной худшего прогноза у пациентов с COVID-19 [15,22,31]. У пациентов с COVID-19 заболеваемость диабетом в два раза выше в отделениях интенсивной терапии с больными в тяжелом состоянии [10,11,25,28]. Действительно, в нашем исследовании в группе с ТГВ у 51 больного (85%) наблюдался сахарный диабет, и он являлся значимым фактором риска для возникновения ТГВ. В нашем исследовании метод логистической регрессии доказал, что сахарный диабет ($p=0.041$) связан с повышением риска ТГВ на 64%.

Пациенты с ХСН также относятся к группе высокого риска смертности при COVID-19. По данным зарубежных исследователей, сердечная недостаточность изменяет систему свертывания крови, что приводит к отеку нижних конечностей [22,31]. Исходя из полученных результатов исследования, на втором месте по частоте встречаемости среди сопутствующих заболеваний, после артериальной гипертензии, наблюдалась ХСН (196/465 (42.15%) больных). Причем в группе без ТГВ, ХСН встречалась чаще, чем в группе с ТГВ и поэтому по нашим данным не является значимым фактором риска возникновения ТГВ ($p=0.424$).

По литературным данным известно, что если ИМТ человека более 30 см² или человек страдает ожирением, то он имеет повышенный риск тяжелого течения заболевания или смертности от инфекции SARS-CoV-2, а так же подвержен риску тромбоза [33]. Аналогичную связь мы выявили в нашем исследовании: в группе с ТГВ у 31/60 больных (51.67%) наблюдалось ожирение и являлось значимым фактором риска возникновения ТГВ. Это значит больше половины пациентов с тромбозом страдали ожирением, тогда как в группе без ТГВ ожирение наблюдалось только у трети пациентов ($p=0.006$).

В когортном исследовании, где были обследованы взрослые с COVID-19, госпитализированные в отделения интенсивной терапии в 68 медицинских центрах США, на момент поступления в отделение интенсивной терапии ХПН наблюдалась у 18,4% больных [34]. В нашем случае у 58 пациентов (12.47%) ХПН выступала в качестве сопутствующего заболевания и продемонстрировала обратную связь с тромбозом. В группе с ТГВ ХПН встречалась реже ($p=0.011$). А среди пациентов с венозостазом только один человек (1.79%) страдал ХПН, из 12,47% больных с ХПН среди всей выборки. Таким образом, ХПН являлся защищающим фактором от ТГВ, то есть пациенты с ХПН с меньшей вероятностью (на 61%) могли пострадать от ТГВ в сравнении с теми, кто не имел ХПН.

В одном из исследований сообщалось, что несмотря на проводимую профилактическую терапию

антикоагулянтами у 40% госпитализированных пациентов с COVID-19 был выявлен ТГВ, у тяжелых больных с COVID-19 частота ТГВ достигала 65% [3]. В других исследованиях частота ТГВ у реанимационных пациентов с COVID-19 составляла 27% [32]. Метаанализ показал, что совокупные показатели заболеваемости тромбозом легочной артерии (ТЭЛА) и тромбоза глубоких вен (ТГВ) у пациентов с COVID-19 составили 16,5% и 14,8% соответственно [18], несмотря на проводимую антикоагулянтную терапию.

В исследовании, проведенном в России при УЗАС вен нижних конечностей ТГВ был обнаружен у 15 пациентов (20%), эффект спонтанного эхоконтрастирования у 53 (70,7%) больных, что свидетельствовало о застое крови и выраженном снижении скорости венозного кровотока в общих бедренных венах. У большинства пациентов тромбы были обнаружены в берцовом сегменте 13 пациентов (86,7%) и у 2 пациентов (13,3%) в бедренном сегменте [18].

В нашем исследовании ТГВ был выявлен у 60 (13,8%) реанимационных пациентов, которым проводилось УЗАС нижних конечностей. В большинстве случаев ТГВ был выявлен на уровне берцового сегмента. А эффект спонтанного контрастирования, указывающий на наличие венозаза выявлены у 56 (12%) больных. Эффект спонтанного контрастирования просветов вен у больных коронавирусной болезнью связан с повышенной вязкостью, т. е. свертываемостью крови, увеличением частоты тромботических явлений и осложнений. Оценка наличия спонтанного эхоконтрастирования при УЗИ является многообещающей стратегией и может быть полезной альтернативой лабораторным измерениям [8].

Согласно результатам проведенных мета-анализов *Jean-François Lilijs et al. u Li J. u др.* высокий уровень D-димера оказался главным фактором риска ТГВ и что больные с высоким риском ТГВ чаще попадают в отделение интенсивной терапии и реанимации [17, 23]. Это могло быть связано с синдромом системной воспалительной реакции на активацию свертывания крови, определяемой как высокий уровень фибриногена. В нашем исследовании, у пациентов с COVID-19 с дыхательной недостаточностью был обнаружен высокий уровень фибриногена и D-димера как индикатора гиперкоагуляции. Эти показатели были достоверно выше в группе больных с тромбозом, поэтому необходимо учитывать их значение при назначении УЗАС даже тогда, когда нет клинической симптоматики ТГВ. Повышенные значения D-димера и УЗАС смогут своевременно выявить асимптомный ТГВ и предупредить тромбозмобилические осложнения у реанимационных пациентов с COVID-19 в дальнейшем. У пациентов же с низким риском ТГВ диагноз можно безопасно исключить если уровни D-димера в норме. С другой стороны, если у пациентов с высоким риском ТГВ анализ D-димера будет недостаточно и необходимы ультразвуковые исследования.

В нашем исследовании все пациенты находились в реанимации и, также, мы обнаружили пороговое значение D-димера, что указывает на тромбообразование с высокой чувствительностью и специфичностью. Поскольку клинические признаки не

позволяют оценить диагноз ТГВ, то анализ D-димера можно использовать в сочетании с другими оценками.

Иногда выявить ТГВ на основании клинических симптомов невозможно, поэтому анализы на D-димер сочетают с другими методами диагностики, такими как УЗАС.

Выводы

Наше исследование подтвердило высокую частоту тромбоза глубоких вен (13,8%) у реанимационных пациентов с COVID-19, а факторами риска возникновения ТГВ у таких больных являются: пожилой возраст, высокие уровни D-димера и сопутствующие заболевания, такие как ожирение, сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность. Мы определили пороговое значение D-димера ($>=2,33$ мкг/мл) и это является предиктором в повышенном риске ТГВ и рекомендовали назначение УЗИ при превышении порогового значения.

Литература:

- Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M., Haverich A., Welte T., Laenger F. et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19 // *N Engl J Med.* 2020. 383(2):120–8. Epub 2020/05/22. PMID: 32437596; PubMed Central PMCID: PMC7412750. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015432>. (Дата обращения на сайт: 13.10.2022)
- Baccellieri D., Apruzzi L., Ardita V. et al. The “venous perspective” in Lombardia (Italy) during the first weeks of the COVID-19 epidemic // *Phlebology* 2020. 35: 295–296.
- Brogan M., Ross M.J. The Impact of Chronic Kidney Disease on Outcomes of Patients with COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit // *Nephron.* 2022. 146:67-71. doi: 10.1159/000519530
- Cattaneo M., Bertinato E.M., Birocchi S. et al. Pulmonary embolism or pulmonary thrombosis in COVID-19? Is the recommendation to use high-dose heparin for thromboprophylaxis justified? // *Thromb Haemost.* Epub ahead of print, 2020. DOI: 10.1055/s-0040-1797.
- Chang M.C., Park D. How Should Rehabilitative Departments of Hospitals Prepare for Coronavirus Disease 2019. *American journal of physical medicine & rehabilitation,* 2020. 99(6), 475–476. <https://doi.org/10.1097/PHM.0000000000001428>
- Chang M.C., Seo W.S., Park D., Hur J. Analysis of SARS-CoV-2 Screening Clinic (Including Drive-Through System) Data at a Single University Hospital in South Korea from 27 January 2020 to 31 March 2020 during the COVID-19 Outbreak. *Healthcare (Basel, Switzerland),* 2020. 8(2), 145. <https://doi.org/10.3390/healthcare8020145>
- Chen J., Wang X., Zhang S. et al. Findings of acute pulmonary embolism in COVID-19 patients // *SSRN Electron J.* Epub ahead of print 2020. DOI: 10.2139/ssrn.3548771.
- Connor-Schuler R., Daniels L., Coleman C., Harris D., Herbst N., Fiza B. Presence of Spontaneous Echo Contrast on Point-of-Care Vascular Ultrasound and the Development of Major Clotting Events in Coronavirus Disease 2019 Patients. *Critical care explorations,* 2021. 3(1), e0320. <https://doi.org/10.1097/CCE.0000000000000320> (Дата обращения на сайт: 14.08.2022)
- Cui S., Chen S., Li X. et al. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia // *J Thromb Haemost,* 2020. 18: 1421–1424.
- Fadini G.P., Morieri M.L., Longato E., Avogaro A. Prevalence and impact of diabetes among people infected with SARS-CoV-2. *Journal of endocrinological investigation,* 2020. 43(6), 867–869. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01236-2>
- Gentile S., Strollo F., Ceriello A. COVID-19 Infection in Italian people with diabetes: Lessons learned for our future (an experience to be used) // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2020, 108137.
- Guan W.-J., Ni Z.-Y., Hu Y., Liang W.-H., Ou C.-Q., He J.-X., Liu L., Shan H., Lei C.-L., Hui D.S. et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China // *N. Engl. J. Med.* 2020, 382, 1708–1720
- Gupta N., Zhao Y.Y., Evans C.E. The stimulation of thrombosis by hypoxia // *Thromb Res.* 2019. 181:77– 83. Epub 2019. 08. 04. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2019.07.013> PMID: 31376606 (Дата обращения на сайт: 17.10.2022)
- Helms J., Tacquard C., Severac F. et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study // *Intensive Care Med* 2020. 46: 1089–1098.
- Ho Jamie S.Y. et al. Obesity in COVID-19: a systematic review and meta-analysis // *Ann Acad Med Singap* 49.12 (2020): 996-1008.
- Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Gu X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan // *China. Lancet* 2020, 395, 497–506.
- Jean-François Litijs, Maxime Leclerc, Camille Chochois, Jean-Michel Monsallier, Michel Ramakers, Malika Auvray, Karim Merouani. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients // *J. Thromb Haemost.* 2020. V.18(7). P.1743–1746
- Kerbikov O., Orekhov P., Borskaya E., Nosenko N. High incidence of venous thrombosis in patients with moderate-to-severe COVID-19 // *International journal of hematology,* 2021. 113(3), 344–347. <https://doi.org/10.1007/s12185-020-03061-y> (Дата обращения на сайт: 17.11.2022)
- Klok F.A., Kruip M.J., van der Meer N.J. et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19 // *Thromb Res.* Epub ahead of print 2020. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.04.013.
- Klok F.A., Kruip M.J., van der Meer N.J., Arbous M.S., Gommers D.A., Kant K.M., Kaptein F.H., Paassen J. Stals M.A., Huisman M.V., Endemane H. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19 // *Thromb Res.* 2020. V.191. P. 145–147.
- Kucharski A.J., Russell T.W., Diamond C., Liu Y., Edmunds J., Funk S., Eggo R.M. Centre for Mathematical Modelling of Infectious Diseases COVID-19 working group Early dynamics of transmission and control of COVID-19: a mathematical modelling study. *The Lancet. Infectious diseases,* 2020. 20(5), 553–558. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30144-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30144-4) (Дата обращения на сайт: 10.11.2022)
- Li B., Yang J., Zhao F., Zhi L., Wang X., Liu L., Bi Z., Zhao Y. Prevalence and impact of cardiovascular

metabolic diseases on COVID-19 in China // *Clin. Res. Cardiol.* 2020, 109, 531

23. Li J., Yan S., Zhang X. et al. Circulating D-Dimers Increase the Risk of Mortality and Venous Thromboembolism in Patients With Lung Cancer: A Systematic Analysis Combined With External Validation // *Front Med (Lausanne)*. 2022. 9:853941. Published 2022 Mar 2. doi:10.3389/fmed.2022.853941

24. Lodigiani C., Iapichino G., Carenzo L. et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy // *Thromb Res.* 2020. 191: 9–14.

25. Ma R.C., Holt R.I. COVID-19 and diabetes // *Diabet. Med.* 2020, 37, 723–725.

26. Marone E.M., Rinaldi L.F. Upsurge of deep venous thrombosis in patients affected by COVID-19: preliminary data and possible explanations // *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2020. 8: 694–695.

27. Middeldorp S., Coppens M., van Haaps T.F., et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19 // *J Thromb Haemost.* 2020. 18: 1995–2002.

28. Muniyappa R., Gubbi S. COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*, 2020. 318 (5), E736–E741. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00124.2020> (Дата обращения на сайт: 21.10.2022)

29. Onder G., Rezza G., Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy // *JAMA* 2020, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.4683> (Дата обращения на сайт: 19.09.2022)

30. Ren B., Yan F., Deng Z. et al. Extremely high incidence of lower extremity deep venous thrombosis in 48 patients with severe COVID-19 in Wuhan // *Circulation* 2020; 142: 181–183.

31. Rey Juan R et al. Heart failure in COVID-19 patients: prevalence, incidence and prognostic implications // *European journal of heart failure*, 2020. vol. 22, 12: 2205–2215. doi:10.1002/ejhf.1990

32. Spiezia L., Boscolo. A., Poletto. COVID-19-related severe hypercoagulability in patients admitted to intensive care unit for acute respiratory failure // *Thromb Haemost.* 2020. V. 120(6). P. 998–1000.

33. Suh Y.J., Hong H., Ohana M., Bompard F., Revel M. P., Valle C., Gervaise A. et al. Pulmonary Embolism and Deep Vein Thrombosis in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Radiology*, 2021. 298(2), E70–E80. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020203557>

34. Thomas W., Varley J., Johnston A. et al. Thrombotic complications of patients admitted to intensive care with COVID-19 at a teaching hospital in the United Kingdom // *Thromb Res.* 2020. 191: 76–77

35. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel Coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China // *JAMA* 2020. 323:1061-9.

36. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J., Wang B., Xiang H., Cheng Z., Xiong Y. et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China // *JAMA* 2020, 323, 1061.

37. Wang T., Chen R., Liu C. et al. Attention should be paid to venous thromboembolism prophylaxis in the management of COVID-19 // *Lancet Haematol* 2020. 7: e362–e363.

38. Wichmann D., Sperhake J.P., Lu'tgehetmann M. et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: a prospective cohort study // *Ann Intern Med* 2020. 173: 268–277.

39. Wu J.T., Leung K., Bushman M., Kishore N., Niehus R., De Salazar P.M., Cowling B.J., Lipsitch M., Leung G.M. Estimating clinical severity of COVID-19 from the transmission dynamics in Wuhan, China // *Nat. Med.* 2020, 26, 506–510.

40. Zhang L., Feng X., Zhang D., et al. Deep Vein Thrombosis in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China: Prevalence, Risk Factors, and Outcome // *Circulation.* 2020. 142: 114–128. Epub 2020 May 18. Erratum in: *Circulation.* 2020; 142: e33.

41. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z., Xiang J., Wang Y., Song, B., Gu X. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study // *Lancet* 2020, 395, 1054–1062.

Контактная информация:

Озерман Агилан, магистр медицинских наук, 7М10102 - «Медицина», НАО «Медицинский университет Астана», Кафедра радиологии имени академика Ж.Х. Хамзабаева, г. Нур-Султан, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 010000, г. Нур-Султан, ул. Абылай хана 15А.

e-mail: aglan.ozyerman@gmail.com

Mob.phone: 87024917726

Received: 19 January 2023 / Accepted: 22 February 2023 / Published online: 28 February 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.1.003

UDC 616-036.22:578.834.1(574.25)

ANALYSIS OF EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF COVID-19 IN PAVLODAR REGION

Yedil D. Omarbekov¹, <https://orcid.org/0000-0001-5736-4866>

Sholpan E. Tokanova¹, <http://orcid.org/0000-0003-0304-4976>

Assel Zh. Baibussinova¹, <http://orcid.org/0000-0003-3447-6245>

Erlan A. Ospanov¹, <http://orcid.org/0000-0002-1344-5477>

Ainur S. Krykpayeva¹, <http://orcid.org/0000-0001-7701-9832>

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

Introduction: Coronavirus infection (COVID-19), first reported at the end of 2019, which has spilled over into a worldwide pandemic and has affected all aspects of our modern lives.

The aim is to study and analyze the epidemiological features of COVID-19 in the Pavlodar region.

Materials and methods: Study design is a descriptive retrospective study analysis. The data were obtained from official sources of the Republican Center for e-Health of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan. The study includes patients from June 30, 2020 to October 31, 2021 who received outpatient and inpatient treatment for coronavirus infection in medical institutions of the Pavlodar region. Study materials – uploading reports from the Republican Center for e-Health of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan.

Results: This article presents epidemiological data on the incidence of coronavirus infection in the population of Pavlodar region. The number of detected cases of COVID-19 from June 30, 2020 to October 31, 2021 was 29,443. Distribution of patients by sex predominated women - 17,831 (60.56%), than men - 11,612 (39.44%). The majority of cases were in the age group from 61 to 70 years old, with a male to female ratio of 1:1.54. Statistical significance was found between duration of stay and type of inpatient care ($p < 0.001$, $VS-MPR^* = 2.135 \times 10^{+22}$).

Conclusion: The study showed that the number of women who fell ill prevailed over the number of men who fell ill, although the number of deaths among men prevailed over the number of deaths among women. In the study, there was no significant difference in the duration of stay for men and women in home care, compared to patients under 24-hour observation.

Keywords: COVID-19, coronavirus, Sex differences, morbidity, pandemic.

Резюме

АНАЛИЗ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ COVID-19 В ПАВЛОДАРСКОЙ ОБЛАСТИ

Едиль Д. Омарбеков¹, <https://orcid.org/0000-0001-5736-4866>

Шолпан Е. Токанова¹, <http://orcid.org/0000-0003-0304-4976>

Асель Ж. Байбусинова¹, <http://orcid.org/0000-0003-3447-6245>

Ерлан А. Оспанов¹, <http://orcid.org/0000-0002-1344-5477>

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

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

Введение. Коронавирусная инфекция (COVID-19), о которой впервые было сообщено в конце 2019 года, которая перетекла в пандемию мирового масштаба и затронула все аспекты нашей современной жизни.

Цель: изучить и проанализировать эпидемиологические особенности COVID-19 в Павлодарской области.

Материалы и методы исследования. Дизайн исследования – описательное ретроспективное исследование. Данные получены из официальных источников «Республиканского центра электронного здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан. В исследование включены пациенты за период с 30.06.2020 года по 31.10.2021 года, получавшие амбулаторное и стационарное лечение в медицинских учреждениях Павлодарской области по поводу коронавирусной инфекции. Материалы исследования – отчеты, предоставленные Республиканским центром электронного здравоохранения.

Результаты: В статье приведены эпидемиологические данные по заболеваемости коронавирусной инфекцией населения в Павлодарской области. Число выявленных случаев заболевания с 30 июня 2020 года по 31 октября 2021 года по поводу COVID-19 составило 29 443 человек. Распределение пациентов по полу преобладало женщин – 17 831 (60,56%), чем мужчин – 11 612 (39,44%). Основная часть случаев заболевания приходится на возрастную категорию от 61 до 70 лет, при этом соотношение мужчин и женщин составил 1:1.54. Была найдена статистическая значимость между продолжительностью пребывания и вида стационарной помощи ($p < 0.001$, $VS-MPR^* = 2.135 \times 10^{+22}$).

Вывод. Проведенное исследование показало, что количество заболевших женщин преобладало, над количеством заболевших мужчин, несмотря на это количество смертей среди мужского пола преобладало над количеством смертей женщин. В исследовании не было существенной разницы в продолжительности пребывания мужчин и женщин на домашнем лечении, по сравнению нахождения пациентов под круглосуточным наблюдением.

Ключевые слова: COVID-19, коронавирус, половые различия, заболеваемость, пандемия.

Түйіндеме

ПАВЛОДАР ОБЛЫСЫНДАҒЫ COVID-19 ЭПИДЕМИОЛОГИЯЛЫҚ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІН ТАЛДАУ

Едиль Д. Омарбеков¹, <https://orcid.org/0000-0001-5736-4866>

Шолпан Е. Токанова¹, <http://orcid.org/0000-0003-0304-4976>

Асель Ж. Байбусинова¹, <http://orcid.org/0000-0003-3447-6245>

Ерлан А. Оспанов¹, <http://orcid.org/0000-0002-1344-5477>

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

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

Кіріспе: Алғаш рет 2019 жылдың соңында хабарланған коронавирустық инфекция (COVID-19) әлемдік пандемияға ұласып, біздің қазіргі өміріміздің барлық аспектілеріне әсер етті.

Зерттеу мақсаты: Павлодар облысындағы COVID-19 эпидемиологиялық ерекшеліктерін зерделеу және талдау.

Материалдар мен әдістер. Зерттеу дизайны сипаттамалық ретроспективті зерттеу болып табылады. Мәліметтер Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігінің Республикалық электрондық денсаулық сақтау орталығының ресми көздерінен алынды. Зерттеуге 30.06.2020 және 31.10.2021 аралығындағы кезеңде коронавирустық инфекция бойынша Павлодар облысының емдеу мекемелерінде амбулаторлық және стационарлық ем қабылдаған науқастар таңдалды. Зерттеу материалдары Республикалық электрондық денсаулық сақтау орталығының есептері.

Нәтижелері. Мақалада Павлодар облысында халықтың коронавирустық инфекциясымен сырқаттануы бойынша эпидемиологиялық деректер келтірілген. 2020 жылғы 30 маусымнан 2021 жылғы 31 қазанға дейін COVID-19 ауруының анықталған жағдайларының саны 29 443 адамды құрады. Егер пациенттерді жынысы бойынша қарастыратын болсақ, әйелдер (17 831 (60,56%)) ер адамдардан (11 612 (39,44%)) қарағанда едәуір көп болды. Науқастардың негізгі бөлігі 61 жастан 70 жасқа дейінгі жас категориясына жатады, ал ерлер мен әйелдердің арақатынасы 1:1.54 құрады. Стационарда болу ұзақтығы мен көрсетілетін стационарлық көмек түрі арасында статистикалық маңыздылығы табылды ($p < 0.001$, $VS-MPR^* = 2.135 \times 10^{+22}$).

Қорытынды. Жүргізілген зерттеуде COVID-19 ауруына шалдыққан әйелдердің саны ер адамдардан қарағанда басым болды, осыған қарамастан, ерлер арасындағы өлім-жітім әйелдер өлімінің санынан басым болды. Зерттеуде пациенттердің тәулік бойы бақылауда болуымен салыстырғанда ерлер мен әйелдердің үйде емделу ұзақтығында айтарлықтай айырмашылықтар болған жоқ.

Түйінді сөздер: COVID-19, коронавирус, гендерлік айырмашылықтар, сырқаттанушылық, пандемия.

Bibliographic citation:

Omarbekov Ye.D., Tokanova Sh.E., Baibussinova A.Zh., Ospanov E.A., Krykpayeva A.S. Analysis of epidemiological features of COVID-19 in Pavlodar region // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 1, pp. 26-32. doi 10.34689/SH.2023.25.1.003

Омарбеков Е.Д., Токанова Ш.Е., Байбусинова А.Ж., Оспанов Е.А., Крыкпаева А.С. Анализ эпидемиологических особенностей COVID-19 в Павлодарской области // *Наука и Здравоохранение*. 2023. 1 (Т.25). С. 26-32. doi 10.34689/SH.2023.25.1.003

Омарбеков Е.Д., Токанова Ш.Е., Байбусинова А.Ж., Оспанов Е.А., Крыкпаева А.С. Павлодар облысындағы COVID-19 эпидемиологиялық ерекшеліктерін талдау // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2023. 1 (Т.25). Б. 26-32. doi 10.34689/SH.2023.25.1.003

Introduction

In today's world, humanity is faced with a new, rapidly spreading infection that has been causing worldwide unrest. For many decades the world has not seen such large-scale outbreaks of infectious disease [7].

According to the World Health Organization (WHO), a new coronavirus infection (COVID-19) was reported in Wuhan, Hubei Province, China, in December 2019. Despite the close proximity of China, the first cases in the Republic of Kazakhstan were registered on March 13, 2020, with two Kazakh citizens flying from Germany to the city of Almaty [1].

Since January 26, 2020, the country's leadership took preventive measures against coronavirus infection, including strengthened sanitary and epidemiological control in the border areas, provided medical monitoring of persons arriving from China, suspended the 72-hour visa-free stay for Chinese citizens in Kazakhstan [2].

To prevent the spread of the coronavirus infection, a state of emergency was declared in the country from March 16 to May 11, 2020. Restrictions were imposed on entry and exit from the country, quarantine or other restrictive measures were introduced in all regions, and activities of large non-food trade facilities, cinemas and other places with mass gatherings of people were suspended [3].

Aim: to study and analyze epidemiological features of COVID-19 in Pavlodar region.

Materials and methods of research. Based on data from the electronic registry of the "Republican Center for E-

Health" of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan, we conducted a retrospective study of morbidity and mortality from COVID-19 patients of Pavlodar region.

For statistical analysis of the data we took the period from June 30, 2020 to October 31, 2021. Case fatality rates (CFR, %) were calculated using the number of officially registered incidences. To describe the quantitative data, median and interquartile range (Quartiles) were used, and maximum Vovk-Sellke p-ratios (VS-MPR) were used to analyze quantitative variables: based on the p -value, the maximum possible odds in favor of H_1 over H_0 are $1/(e^{-p} \log(p))$ for $p \leq 0.37$, where \log is the natural logarithm and e is its constant base. The VS-MPR represents the highest probability in favor of the alternative hypothesis compared to the null hypothesis, which is consistent with the observed data, which helps to interpret the p -values. The data set was processed using JASP (Journal of Statistical Software) 0.16.4.0 statistical software. Differences were considered statistically significant at $p \leq 0.05$.

Results

The number of cases detected between June 30, 2020, and October 31, 2021, for COVID-19 was 29,443. Distribution of patients by sex: 17,831 (60.56%) were female and 11,612 (39.44%) were male. The mean age of all patients was 59 years (Q1=44, Q3=68), and the gender distribution is shown in Figure 1.

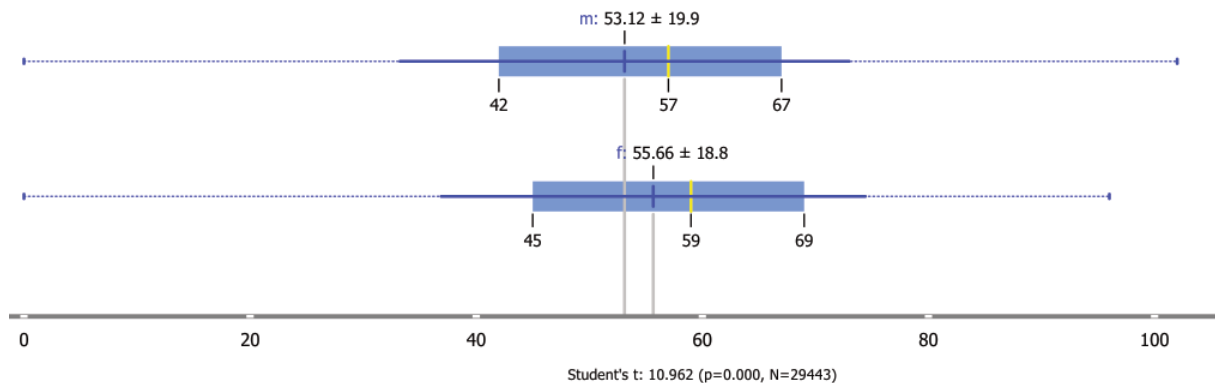


Figure 1 Average age of men and women with a diagnosed case of COVID-19.

As can be seen from Figure 1, the average age of women was 57 years and that of men was 59 years.

The majority of cases were in the age group from 61 to 70 years, with a male to female ratio of 1:1.54 (Figure 2).

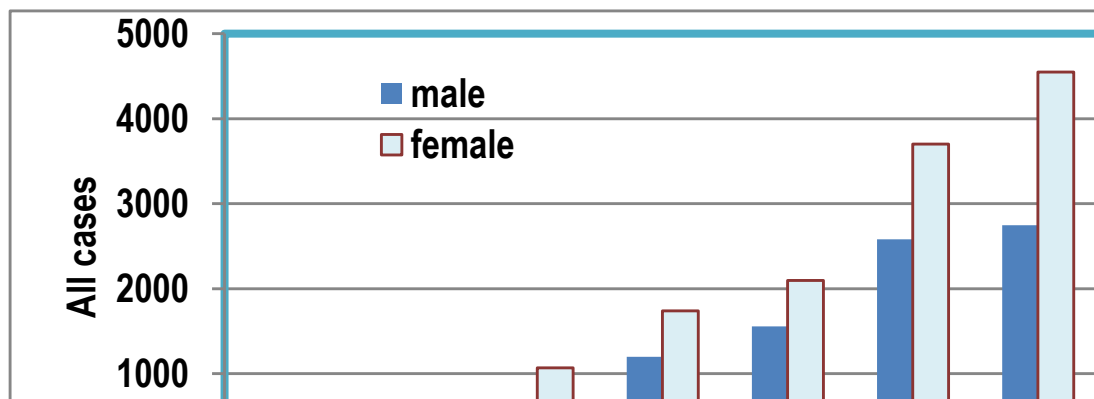


Figure 2. Distribution of cases among men and women in each age group.

Thus, the high frequency of COVID-19 infection among men and women was observed in the age group of 61-70 years (24.78%).

There were a total of 793 deaths during the study period. Our results showed that men died from COVID-19 in almost all age groups, CFR = 3.04%, while among women the mortality was not observed in all age groups, CFR = 2.47% (Table 1).

As shown in Table 1, only 0.6% of all deaths occurred in the first three age groups (0-10, 11-20, and 21-30 years).

Figure 3 clearly shows that the CFR increased with age in each of the four oldest age groups (51-60, 61-70, 71-80, 81-90 years), reaching 17.65% (140), 33.67% (267), 24.46% (194), and 13.62% (108), respectively.

Table 1.

COVID-19 fatality rate (CFR) among men and women of different age groups.

Variable	Subgroups	Male		Female		Total
		All cases N (% within row)	CFR, %	All cases N (% within row)	CFR, %	
Age	0-10	615 (55.16)	1 (1,16)	500 (44.84)	0 (0.00)	1115 (3.77)
	11-20	305 (44.33)	0 (0.00)	383 (55.67)	0 (0.00)	688 (2.34)
	21-30	579 (35.13)	3 (0.52)	1069 (64.87)	1 (0,09)	1648 (5.60)
	31-40	1199 (40.81)	14 (1,17)	1739 (59.19)	11 (0,63)	2938 (9.98)
	41-50	1555 (42.57)	21 (1,35)	2098 (57.43)	32 (1,53)	3653 (12.41)
	51-60	2581 (41.09)	73 (2,83)	3701 (58.91)	67 (1,81)	6282 (21.34)
	61-70	2748 (37.66)	115 (4,18)	4549 (62.34)	152 (3,34)	7297 (24.78)
	71-80	1466 (35.80)	82 (5,59)	2629 (64.20)	112 (4,26)	4095 (13.91)
	81-90	533 (32.56)	43 (8,07)	1104 (67.44)	65 (5,89)	1637 (5.56)
	91-100	30 (33.71)	1 (3,33)	59 (66.29)	0 (0.00)	89 (0.30)
≥100	1 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (100.00)	
Total	-	11612 (39.44)	353 (3.04)	17831 (60.56)	440 (2.47)	29443 (100)

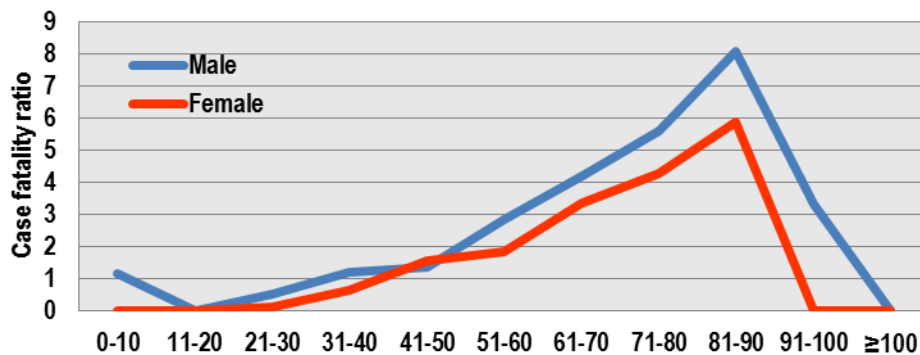


Figure 3. Distribution of deaths among men and women in each age group.

Thus, in this study, 89.41% (709/793) of all COVID-19-induced deaths occurred in the age group older than 50 years.

The next step of our study was to examine the duration of stay of patients from hospitalization to discharge or patient death according to gender (Table 2, 3).

Table 2.

Results of an analysis of the duration of stay from admission to discharge or death.

ANOVA - Day						
Cases	Sum of Squares	df	Mean Square	F	p	VS-MPR*
Gender	0.004	1	0.004	1.212×10 ⁻⁴	0.991	1.000
Type of inpatient care	3457.452	1	3457.452	107.947	<0.001	2.135×10 ⁺²²
Gender * Type of inpatient care	24.373	1	24.373	0.761	0.383	1.000
Residuals	942908.630	29439	32.029			
Note. Type III Sum of Squares						
* Vovk-Sellke Maximum p -Ratio: Based on the p -value, the maximum possible odds in favor of H ₁ over H ₀ equals 1/(-e p log(p)) for p ≤ .37 (Sellke, Bayarri, & Berger, 2001).						

Analysis of gender and duration of hospital stay showed no apparent difference (p=0.991, VS-MPR*=1.000), and there was also no significant difference between gender and type of

inpatient care (p=0.383, VS-MPR*=1.000). Statistical significance was found between duration of stay and type of inpatient care (p<0.001, VS-MPR*=2.135×10⁺²²).

Table 3.

Marginal Means - Gender * Type of inpatient care.

Gender	Type of inpatient care	Marginal Mean	95% CI for Mean Difference		SE
			Lower	Upper	
f	Hospital at Home	7.773	7.009	8.536	0.390
m		7.503	6.595	8.412	0.464
f	Round-the-clock hospital	10.672	10.589	10.756	0.043
m		10.935	10.831	11.039	0.053

Patients in home care had a significantly shorter duration of stay compared to patients in 24-hour inpatient care. In addition, there was no significant difference in duration of stay in home care (men, 7.773 days (95% CI:

7.009-8.536), women, 7.503 days (95% CI: 6.595-8.412), compared with patients being under 24-hour care (men, 10, 672 days (95% CI: 10.589-10.756), women, 10.935 days (95% CI: 10.831-11.039) (Table 3, Figure 4 A, B).

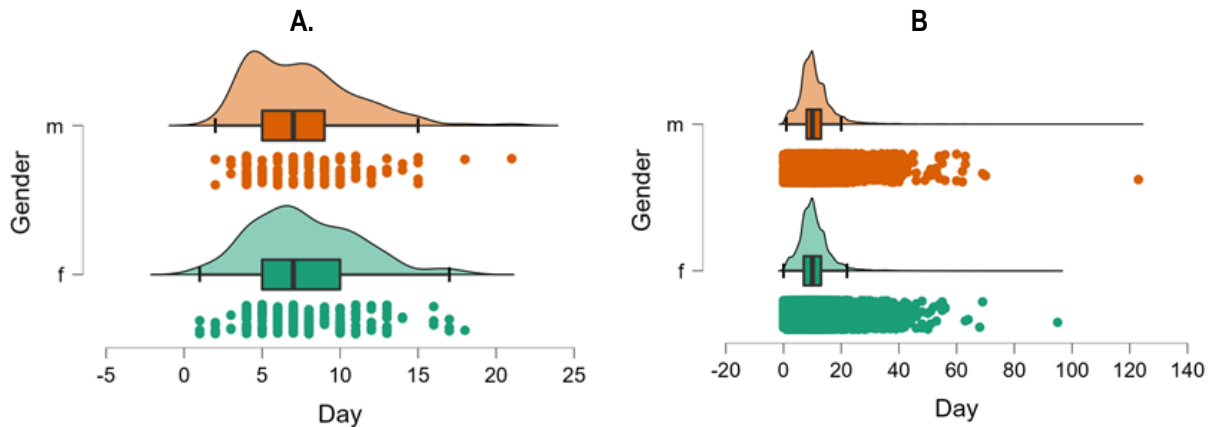


Figure 4. Duration of stay and type of inpatient care.

(A. Day: Type of inpatient care: Hospital at Home; B. Day: Type of inpatient care: Round-the-clock hospital).

As part of COVID-19 surveillance and notification of cases with positive laboratory results, PCR testing was organized to make the main diagnosis. Biomaterials were collected from patients admitted to an infectious disease

hospital and outpatients treated for COVID-19 with signs of acute respiratory infections and pneumonia. Table 4 shows the distribution of diagnosis results based on PCR testing.

Table 4.

Results of the analysis of patient outcomes depending on the main diagnosis.

Patient treatment outcome	The main diagnosis			Total	X ² , p	VS-MPR*
	COVID-19, virus identified (%)	COVID-19, virus not identified (%)	Coronavirus infection, unspecified (%)			
Death	646 (81.46)	147 (18.54)	0 (0.00)	793	180.579 < 0.001	2.746×10 ⁺³ ₀
Improvement	18964 (72.53)	7182 (27.47)	0 (0.00)	26146		
No change	1176 (83.17)	237 (16.76)	1 (0.07)	1414		
Recovery	841 (82.45)	179 (17.55)	0 (0.00)	1020		
Transferred to a 24-hour hospital	9 (90.00)	1 (10.00)	0 (0.00)	10		
Worsening	55 (91.67)	5 (8.33)	0 (0.00)	60		
Total	21691 (73.67)	7751 (26.32)	1 (0.003)	29443		

* Vovk-Sellke Maximum p -Ratio: Based the p -value, the maximum possible odds in favor of H₁ over H₀ equals 1/(-e p log(p)) for p ≤ .37 (Sellke, Bayarri, & Berger, 2001).

As shown in Table 4, the most frequent PCR results were positive (COVID-19, Virus identified (U07.1)) – 73.67% of the total number of patients registered (21691/29433), less frequently negative (COVID-19, Virus not identified (U07. 2)) – 26.32% (7751/29433), 1 case of coronavirus infection reported of unclear etiology (Coronavirus infection, unspecified (B34.2)) – 0.003%.

According to the table, the results of the analysis showed a statistically significant relationship between treatment outcome parameters and the incidence of coronavirus infection (p<0.001, VS-MPR=2.746). Improvement after treatment was observed in all PCR-

positive, PCR-negative, diagnosis unspecified groups – 18964 (72.53%), 7182 (27.47%), 0 (0.00%) respectively; no change in overall patient condition – 1176 (83.17%), 237 (16.76%), 1 (0.07%) respectively; recovered after treatment – 841 (82. 45%), 179 (17.55%), 0 (0.00%) respectively; transferred to a 24-hour hospital – 9 (90.00%), 1 (10.00%), 0 (0.00%) respectively; worsened – 55 (91.67%), 5 (8.33%), 0 (0.00%) respectively; fatal outcomes – 646 (81.46%), 147 (18.54%), 0 (0.00%) respectively.

Discussion of results

With the increasing negative impact of the COVID-19 pandemic, many authors have studied the biological and

clinical impact of coronavirus infection in men and women. Data in the literature on morbidity and mortality from COVID-19 show that males were the most frequent cases and deaths by gender. The results of our study are consistent with those of many authors [6, 10, 12, 15, 18].

According to the Global Health 50/50 project "The Sex, Gender and Covid-19", the ratio of morbidity and mortality among men and women corresponds to the results of our study. In 60.11% (110/183) of countries, there are more women than men ill, while in 86.43% (121/140) of countries, there are more men than women ill (Table 5) [11].

Table 5.

Incidence of COVID-19 illness and death by gender and age (Excerpt from The Sex, Gender and COVID-19 Project).

Country	Total (Confirmed cases/Mortality)	Male (Confirmed cases/Mortality, %)	Female (Confirmed cases/Mortality, %)
Turkey	13973559/88517	47,54/56,36	52,46/43,64
Iceland	413652/239	47,42/56,07	52,58/43,93
Chile	10280592/107257	47,42/55,46	52,58/44,54
Jersey	51792/131	47,4/59,54	52,6/40,46
Switzerland	8082294/27296	47,28/54,07	52,72/45,93
Netherlands	16780052/22769	47,13/54,65	52,87/45,35
Spain	26845868/226172	46,14/55,15	53,86/44,85
Italy	44358773/168220	46,9/55,8	53,1/44,2
Mexico	13801532/549392	46,86/61,52	53,14/38,48
Sweden	5110076/34849	46,85/54,93	53,15/45,07
Slovenia	2281632/16366	46,83/50,12	53,17/49,88
Colombia	6117847/139894	46,77/60,77	53,23/39,23
USA	75463792/845385	46,76/55,06	53,24/44,94
New Zealand	1253352/1294	46,73/52,86	53,27/47,14
Republic of Ireland	3218391/6799	46,71/53,64	53,29/46,36
Cyprus	1632383/1170	46,67/60,09	53,33/39,91
Finland	2523620/12696	46,62/50,93	53,38/49,07
Montenegro	442019/4943	46,56/62,05	53,44/37,95
Kosovo	495254/5454	46,45/59,92	53,55/40,08
Bahamas	32794/1007	46,45/49,75	53,55/50,25
Japan	12679398/1270760	46,16/57,86	53,84/42,14

A study in Canada showed similar results, the overall morbidity in women was higher than in men, particularly among patients aged 20 to 50 years and over 80 years [16]. The authors also studied the effect of estrogen on morbidity and obtained results that this sex hormone affects morbidity in women under 50 years of age, during fertile age, after menopause the hormone content decreases and morbidity in women increases, data are consistent with other studies [4, 5, 8, 10, 13].

The analysis also showed that men were more likely to die compared to women, despite the fact that women were more likely to be infected with COVID-19. Our data are consistent with studies in Germany, where the percent mortality rates in the age group 80 to 89 years were 3.5 times higher in women and 3.6 times higher in men than in the corresponding age group 30 to 39 years [14]. Our data are also consistent with other authors who have found that men are at higher risk of developing severe disease [17, 19].

According to our data, the average duration of stay in a 24-hour hospital was 10 days, which is comparable to the value reported in similar studies [9], but shorter than in a study conducted in China [20]. Differences in duration of stay between countries may be related to different strategies or methods used to control COVID-19, the type of medical facilities in different countries.

Conclusion: The study showed that from June 30, 2020, to October 31, 2021, COVID-19, the mean age of hospitalized women was higher than that of men. The

number of women hospitalized was higher than the number of men hospitalized, while the number of male deaths (CFR=3.03%) was higher than the number of female deaths (CFR=2.47%). There was no significant difference in the duration of stay in home care in the study compared to patients being under 24-hour observation. Further analysis based on other data, such as the effect of risk group on COVID-19, vaccination, and viral mutation, is needed to develop strategies to further reduce infection and mortality.

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

Conflict of interest: Not declared.

Funding: In carrying out this work funding was carried out in the grant funding of scientific start-up projects of scientific and pedagogical staff of the NCJSC «Semey Medical University», 2022-2025.

Литература:

1. *Новости Sputnik Казахстан. Два года пандемии COVID-19: хронология событий* [Электронный ресурс] <https://ru.sputnik.kz/20220311/dva-goda-pandemii-covid-19-khronologiya-sobytyy-23443376.html> (дата обращения 17.01.2023).
2. *Обзорно-аналитический портал Strategy 2050. Год пандемии: как Казахстан справлялся с коронавирусом* [Электронный ресурс] <https://strategy2050.kz/ru/news/god-pandemii-kak-kazakhstan-spravlyalsya-s-koronavirusom/> (дата обращения 17.01.2023).

3. Ситуация с коронавирусом официально [Электронный ресурс] <https://www.coronavirus2020.kz/> (дата обращения 17.01.2023).
4. Ahrenfeldt L.J., Otavova M., Christensen K., Lindahl-Jacobsen R. Sex and age differences in COVID-19 mortality in Europe // *Wien Klin Wochenschr.* 2021 Apr. 133(7-8):393-398. doi: 10.1007/s00508-020-01793-9. Epub 2020 Dec 22. PMID: 33351155; PMCID: PMC7755064.
5. Bauer P., Brugger J., König F. et al. An international comparison of age and sex dependency of COVID-19 deaths in 2020: a descriptive analysis // *Sci Rep.* 2021. 11. 19143. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-97711-8>.
6. Bienvenu L.A., Noonan J., Wang X., Peter K. Higher mortality of COVID-19 in males: sex differences in immune response and cardiovascular comorbidities. *Cardiovasc Res.* 2020 Dec 1. 116(14):2197-2206. doi: 10.1093/cvr/cvaa284. PMID: 33063089; PMCID: PMC7665363.
7. Chams N., Chams S., Badran R., Shams A., Araji A., Raad M., Mukhopadhyay S., Stroberg E., Duval E.J., Barton L.M., Hajj Hussein I. COVID-19: A Multidisciplinary Review // *Front Public Health.* 2020 Jul 29. 8:383. doi: 10.3389/fpubh.2020.00383.
8. Chanana N., Palmo T., Sharma K., Kumar R., Graham B.B., Pasha Q. Sex-derived attributes contributing to SARS-CoV-2 mortality // *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2020 Sep 1. 319(3):E562-E567. doi: 10.1152/ajpendo.00295.2020. Epub 2020 Jul 29. PMID: 32726128; PMCID: PMC7473885.
9. Chiam T., Subedi K., Chen D., Best E., Bianco F.B., Dobler G., Papas M. Hospital length of stay among COVID-19-positive patients // *J Clin Transl Res.* 2021 Jun 5;7(3):377-385. PMID: 34239994. PMCID: PMC8259605.
10. Gebhard C., Regitz-Zagrosek V., Neuhauser H.K., Morgan R, Klein S.L. Impact of sex and gender on COVID-19 outcomes in Europe // *Biol Sex Differ.* 2020. 11(1):29. doi: 10.1186/s13293-020-00304-9.
11. Global Health 50/50. The COVID-19 Sex-Disaggregated Data Tracker. <https://globalhealth5050.org/the-sex-gender-and-covid-19-project/> (Accessed September 20, 2022).
12. Jin J.M., Bai P., He W., Wu F. et al. Gender Differences in Patients With COVID-19: Focus on Severity and Mortality // *Front Public Health.* 2020 Apr 29. 8:152. doi: 10.3389/fpubh.2020.00152. PMID: 32411652; PMCID: PMC7201103.
13. Korean Society of Infectious Diseases; Korean Society of Pediatric Infectious Diseases; Korean Society of Epidemiology; Korean Society for Antimicrobial Therapy; Korean Society for Healthcare-associated Infection Control and Prevention; Korea Centers for Disease Control and Prevention. Report on the Epidemiological Features of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in the Republic of Korea from January 19 to March 2, 2020 // *J Korean Med Sci.* 2020 Mar 16. 35(10):e112. doi: 10.3346/jkms.2020.35.e112. PMID: 32174069; PMCID: PMC7073313.
14. Kremer H.J., Thurner W. Age Dependence in COVID-19 Mortality in Germany // *Dtsch Arztebl Int.* 2020 Jun 19. 117(25):432-433. doi: 10.3238/arztebl.2020.0432. PMID: 32885782; PMCID: PMC7490456.
15. Li Q., Guan X., Wu P., Wang X., Zhou L., Tong Y., Ren R., Leung K.S., et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia // *N Engl J Med.* 2020 Mar 26. 382(13):1199-1207. doi: 10.1056/NEJMoa2001316. Epub 2020 Jan 29. PMID: 31995857; PMCID: PMC7121484.
16. O'Brien J., Du K.Y., Peng C. Incidence, clinical features, and outcomes of COVID-19 in Canada: impact of sex and age // *J Ovarian Res.* 2020 Nov 24. 13(1):137. doi: 10.1186/s13048-020-00734-4. Erratum in: *J Ovarian Res.* 2021 Apr 27. 14(1):58. PMID: 33234144; PMCID: PMC7684854.
17. Takahashi T., Ellingson M.K., Wong P. et al. Sex differences in immune responses that underlie COVID-19 disease outcomes // *Nature.* 588, 315–320 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2700-3>.
18. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) - China, 2020. *China CDC Wkly.* 2020 Feb 21. 2(8):113-122. PMID: 34594836; PMCID: PMC8392929.
19. Tomáš Sobotka, Zuzanna Brzozowska, Raya Muttarak, Kryštof Zeman, Vanessa di Lego Age, gender and COVID-19 infections // *medRxiv* 2020.05.24.20111765; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.24.20111765>.
20. Zhuo Wang, John S. Ji, Yang Liu, Runyou Liu, Yuxin Zha, Xiaoyu Chang, Lun Zhang et al. Survival analysis of hospital length of stay of novel coronavirus (COVID-19) pneumonia patients in Sichuan // *China Xianping Wumed Rxiv* 2020.04.07.20057299. Now published in *PLOS ONE* doi: 10.1371/journal.pone.0261216.

References [1-3]:

1. *Novosti Sputnik Kazakhstan. Dva goda pandemii COVID-19: khronologiya sobytii* [Two Years of the COVID-19 Pandemic: A Chronology of Events] [e-resources] <https://ru.sputnik.kz/20220311/dva-goda-pandemii-covid-19-khronologija-sobyty-23443376.html> (accessed 01.17.2023).
2. *Obzorno-analiticheskii portal Strategy 2050. God pandemii: kak Kazakhstan spravlyalsya s koronavirusom.* [The Year of the Pandemic: How Kazakhstan Handled the Coronavirus] [e-resources] <https://strategy2050.kz/ru/neshhs/god-pandemii-kak-kazakhstan-spravljalsja-s-koronavirusom/> (accessed 01.17.2023).
3. *Situatsiya s koronavirusom ofitsial'no* [The Coronavirus Situation Officially] [e-resources] <https://www.coronavirus2020.kz/> (accessed 01.17.2023).

Corresponding author:

Yedil Omarbekov, Doctoral student of the third year in public health specialty, Semey Medical University, Semey, Kazakhstan;
Mailing Address: Republic of Kazakhstan, 071400, Semey, Abaya str. 103.
E-mail: edil.8601@mail.ru
Phone: +7 771 532 2150

Received: 11 January 2023 / Accepted: 22 February 2023 / Published online: 28 February 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.1.004

UDC 618.19-006.6:578.834.1

ВЛИЯНИЕ COVID-19 НА ПОКАЗАТЕЛИ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В КАЗАХСТАНЕ

Нұрбек С. Игісін^{1,2,3}, <https://orcid.org/0000-0002-2517-6315>

Асем Я. Тогузбаева⁴, <https://orcid.org/0000-0003-2937-0278>

Аида Ж. Байбусунова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-4460-0476>

Жансая Б. Тельманова^{1,2,3}, <https://orcid.org/0000-0002-2364-6520>

Гульнур С. Игисина^{4,1}, <https://orcid.org/0000-0001-6881-2257>

Зарина А. Билялова^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0002-0066-235X>

Даулет М. Байбосынов^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-9209-9463>

Жанерке Р. Ажетова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-8266-1720>

Серикбай Т. Орозбаев², <https://orcid.org/0000-0003-3895-0426>

Куаныш Т. Кулаев⁵, <https://orcid.org/0000-0002-3886-7238>

Ерлан К. Куандыков⁵, <https://orcid.org/0000-0002-7966-1471>

¹ Central Asian Institute for Medical Research, г. Астана, Республика Казахстан;

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

³ Eurasian Institute for Cancer Research, г. Бишкек, Кыргызская Республика;

⁴ НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, Республика Казахстан;

⁵ Международный казахско-турецкий университет имени Ходжи Ахмеда Ясави, Шымкентский кампус, г. Шымкент, Республика Казахстан.

Резюме

Введение. По прогнозам Международного агентства по изучению рака в 2040 году прогнозируется около 3 миллионов новых случаев рака молочной железы (РМЖ) и ожидается, что около 1 миллиона женщин погибнут от данной патологии.

Цель исследования: оценить влияние COVID-19 на показатели онкологической службы при РМЖ в Казахстане.

Материалы и методы. Материалом исследования послужили данные Министерства здравоохранения Республики Казахстан – годовая форма №7 и №35, касающиеся РМЖ (МКБ 10 – C50) за 2011-2020. В качестве основного метода использовалось ретроспективное исследование с применением дескриптивных и аналитических методов медико-биологической статистики.

Результаты. За 2011-2020 гг. в республике было зарегистрировано 42 376 новых случаев РМЖ и 12 914 смертей от данной патологии. Грубый показатель заболеваемости РМЖ составил $46,4 \pm 1,1^{1/0000}$ (95% ДИ=44,3-48,5), показатель в динамике вырос с $40,8 \pm 0,7^{1/0000}$ (2011 г.) до $51,3 \pm 0,7^{1/0000}$ в 2019 году и далее наблюдалось снижение до $44,2 \pm 0,7^{1/0000}$ в 2020 году, различие было статистически значимым ($p < 0,001$). В динамике смертность от РМЖ снижалась значимо ($p < 0,001$) с $16,1 \pm 0,4^{1/0000}$ (2009 г.) до $11,9 \pm 0,4^{1/0000}$ в 2019 году и $11,5 \pm 0,4^{1/0000}$ в 2020 году, а среднегодовой грубый показатель составил $14,2 \pm 0,6^{1/0000}$ (95% ДИ=13,1-15,3). Удельный вес больных с I-II стадией вырос с 73,4% (2011 г.) до 86,9% в 2019 году, и снизился до 84,2% в 2020 году. Снизился удельный вес больных с III стадией (с 20,9% в 2011 г. до 8,4% в 2019 г. и до 10,0% в 2020 г.) и IV стадией (с 5,6% до 4,2% и 5,0%, соответственно) за изучаемые годы. Показатели морфологической верификации при РМЖ всегда были высокими и за изучаемые годы улучшились с 95,7% до 99,4%.

Выводы. В результате анализа показателей онкологической службы при РМЖ установлены улучшение показателей морфологической верификации и ранней диагностики, снижение запущенности процесса и показателей смертности. Однако тенденции в 2011-2019 году значительно отличались от периода с 2011-2020 гг., что связано с влиянием пандемии COVID-19 на течение, учет и регистрацию РМЖ.

Ключевые слова: рак молочной железы, COVID-19, заболеваемость, смертность, ранняя диагностика.

Summary

THE IMPACT OF COVID-19 ON THE INDICATORS OF THE ONCOLOGICAL SERVICE FOR BREAST CANCER IN KAZAKHSTAN

Nurbek S. Igissin^{1,2,3}, <https://orcid.org/0000-0002-2517-6315>

Assem Ya. Toguzbayeva⁴, <https://orcid.org/0000-0003-2937-0278>

Aida Zh. Baibusunova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-4460-0476>

Zhansaya B. Telmanova^{1,2,3}, <https://orcid.org/0000-0002-2364-6520>

Gulnur S. Igissinova^{4,1}, <https://orcid.org/0000-0001-6881-2257>

Zarina A. Bilyalova^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0002-0066-235X>

Daulet M. Baibosynov^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-9209-9463>

Zhanerke R. Azhetova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-8266-1720>

Serikbay T. Orozbaev², <https://orcid.org/0000-0003-3895-0426>

Kuanysh T. Kulayev⁵, <https://orcid.org/0000-0002-3886-7238>

Yerlan K. Kuandykov⁵, <https://orcid.org/0000-0002-7966-1471>

¹ Central Asian Institute for Medical Research, Astana, the Republic of Kazakhstan;

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

³ Eurasian Institute for Cancer Research, Bishkek, the Kyrgyz Republic;

⁴ NCJSC «Asfendiyarov Kazakh National Medical University», Almaty, the Republic of Kazakhstan;

⁵ Khoja Akhmet Yassawi International Kazakh-Turkish University, Shymkent, the Republic of Kazakhstan.

Introduction. According to International Agency for Research on Cancer in 2040, about 3 million new cases of breast cancer (BC) are predicted and about 1 million women are expected to die from this pathology.

The aim of the study to assess the impact of COVID-19 on the indicators of the oncological service for breast cancer in Kazakhstan.

Material and research methods. The main method was a retrospective study using descriptive, analytical methods of biomedical statistics and data of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan – form No.7 and 35 regarding BC (ICD 10 - C50) for 2011-2020.

Results. For 2011-2020 42,376 new cases of BC and 12,914 deaths from this pathology were registered. The average annual crude incidence rate was $46.4 \pm 1.1\%_{/0000}$ (95%CI=44.3-48.5), and increased from $40.8 \pm 0.7\%_{/0000}$ (2011) to $51.3 \pm 0.7\%_{/0000}$ in 2019 and then decrease to $44.2 \pm 0.7\%_{/0000}$ in 2020 ($p < 0.001$). In dynamics, mortality rates tended to ($p < 0.001$) decrease from $16.1 \pm 0.4\%_{/0000}$ (2009) to $11.9 \pm 0.4\%_{/0000}$ in 2019 and $11.5 \pm 0.4\%_{/0000}$ in 2020, and the average annual crude mortality rate was $14.2 \pm 0.6\%_{/0000}$ (95%CI=13.1-15.3). Indicators of early diagnosis (stage I-II) improved from 73.4% (2011) to 86.9% in 2019, and decreased to 84.2% in 2020. Proportion of patients with stage III decreased (from 20.9% in 2011 to 8.4% in 2019 and to 10.0% in 2020) and stage IV (from 5.6% to 4.2% and 5.0%, respectively), i.e. neglect rates are declining. The indicators of morphological verification improved from 95.7% to 99.4% over the years.

Conclusions. As a result of the analysis, an improvement in the indicators of morphological verification, early diagnosis, a decrease in the neglect and mortality rates were established. The trends in 2011-2019 differed significantly from the period from 2011-2020, which is due to the COVID-19 pandemic on the registration of BC.

Key words: breast cancer, COVID-19, morbidity, mortality, early diagnosis.

Түйіндеме

ҚАЗАҚСТАНДАҒЫ СҮТ БЕЗІ ОБЫРЫ КЕЗІНДЕГІ ОНКОЛОГИЯЛЫҚ ҚЫЗМЕТ КӨРСЕТКІШТЕРІНЕ COVID-19 ӘСЕРІ

Нұрбек С. Игісін^{1,2,3}, <https://orcid.org/0000-0002-2517-6315>

Асем Я. Тоғузбаева⁴, <https://orcid.org/0000-0003-2937-0278>

Аида Ж. Байбусунова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-4460-0476>

Жансая Б. Тельманова^{1,2,3}, <https://orcid.org/0000-0002-2364-6520>

Гульнур С. Игисина^{4,1}, <https://orcid.org/0000-0001-6881-2257>

Зарина А. Билялова^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0002-0066-235X>

Даулет М. Байбосынов^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-9209-9463>

Жанерке Р. Ажетова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-8266-1720>

Серикбай Т. Орозбаев², <https://orcid.org/0000-0003-3895-0426>

Куаныш Т. Кулаев⁵, <https://orcid.org/0000-0002-3886-7238>

Ерлан К. Куандыков⁵, <https://orcid.org/0000-0002-7966-1471>

¹ Central Asian Cancer Institute for Medical Research, Астана қ., Қазақстан Республикасы;

² «Астана медицина университеті» КеАҚ, Астана қ., Қазақстан Республикасы;

³ Eurasian Institute for Cancer Research, Бішкек қ., Қырғыз Республикасы;

⁴ «Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КеАҚ, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

⁵ Халықаралық қазақ-түрік университеті, Шымкент қ., Қазақстан Республикасы.

Кіріспе. Қатерлі ісік ауруын зерттеу жөніндегі халықаралық агенттіктің болжамына сәйкес, 2040 жылы сүт безі қатерлі ісігінің (СБҚІ) 3 миллионға жуық жаңа жағдайы болжанып, осы патологиядан 1 миллионға жуық әйел қайтыс болады деп күтілуде.

Зерттеу мақсаты: Қазақстандағы сүт безі қатерлі ісігінің жанындағы онкологиялық қызметтің көрсеткіштеріне COVID-19 әсерін бағалау.

Зерттеу материалдары мен әдістері. Зерттеу материалы Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігінің 2011-2020 жж. арналған РМЖ (АХЖ 10 – С50) қатысты жылдық №7 және №35 нысаны болды. Негізгі әдіс ретінде биомедициналық статистиканың сипаттамалық және аналитикалық әдістерін қолдана отырып, ретроспективті зерттеу қолданылды.

Нәтижелері. 2011-2020 жылдары республикада алғаш рет 42 376 жаңа СБҚІ жағдайы және осы патологиядан 12 914 өлім тіркелді. СБҚІ-мен сырқаттанушылықтың орташа жылдық өрескел көрсеткіші $46,4 \pm 1,1^{0/0000}$ (95% ДИ=44,3-48,5) құрады, динамикадағы көрсеткіш $40,8 \pm 0,7^{0/0000}$ (2011 ж.)-ден 2019 жылы $51,3 \pm 0,7^{0/0000}$ -ға дейін өсті және одан әрі 2020 жылы $44,2 \pm 0,7^{0/0000}$ -ға дейін төмендеу байқалды ($p < 0,001$). Серпінінде СБҚІ өлім-жітім көрсеткіштері статистикалық маңызды ($p < 0,001$) төмендеу үрдісіне ие болды, $16,1 \pm 0,4^{0/0000}$ (2011 ж.)-дан $11,9 \pm 0,4^{0/0000}$ -ға (2019 ж.) дейін және 2020 жылы $11,5 \pm 0,4^{0/0000}$ -ға дейін, ал СБҚІ өлім-жітімінің орташа жылдық өрескел көрсеткіші $14,2 \pm 0,6^{0/0000}$ құрады (95% ДИ=13,1-15,3). Ерте диагностика көрсеткіштері (I-II сатысы бар науқастардың үлес салмағы) 73,4%-дан (2011 ж.) 86,9% - ға (2019 ж.) дейін жақсарды және 2020 жылда 84,2%-ға дейін төмендеді. III сатыдағы науқастардың үлес салмағы төмендеді (2011 жылғы 20,9%-дан 2019 жылы 8,4%-ға дейін) және IV сатыда (тисінше 5,6%-дан 4,2%-ға дейін), яғни елеусіздік көрсеткіштері төмендейді. СБҚІ кезінде морфологиялық верификация көрсеткіштері әрдайым жоғары болды және зерттелген жылдар ішінде 95,7%-дан 99,4%-ға дейін жақсарды.

Тұжырымдар. СБҚІ жанындағы онкологиялық қызмет көрсеткіштерін талдау нәтижесінде морфологиялық верификация және ерте диагностика көрсеткіштерін жақсарту, үдерістің қараусыздығы мен өлім көрсеткіштерін төмендету анықталды. Алайда, 2011-2019 жылдардағы тенденциялар 2011-2020 жж.кезеңдерінен айтарлықтай ерекшеленді, бұл COVID-19 пандемиясының СБҚІ ағымына, есебіне және тіркеуіне әсер етуімен байланысты.

Түйінді сөздер: сүт безі қатерлі ісігі, COVID-19, ауру, өлім, ерте диагноз.

Библиографическая ссылка:

Игісін Н.С., Тогузбаева А.Я., Байбусунова А.Ж., Тельманова Ж.Б., Игисина Г.С., Билялова З.А., Байбосынов Д.М., Ажетова Ж.Р., Орозбаев С.Т., Кулаев К.Т., Куандыков Е.К. Влияние COVID-19 на показатели онкологической службы при раке молочной железы в Казахстане // Наука и Здравоохранение. 2023. 1 (Т.25). С. 33-41. doi 10.34689/SH.2023.25.1.004

Igissin N.S., Toguzbayeva A.Ya., Baibusunova A.Zh., Telmanova Zh.B., Igissinova G.S., Bilyalova Z.A., Baibosynov D.M., Azhetova Zh.R., Orozbaev S.T., Kulayev K.T., Kuandykov Ye.K. The impact of COVID-19 on the indicators of the oncological service for breast cancer in Kazakhstan // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2023. (Vol.25) 1, pp. 33-41. doi 10.34689/SH.2023.25.1.004

Игісін Н.С., Тогузбаева А.Я., Байбусунова А.Ж., Тельманова Ж.Б., Игисина Г.С., Билялова З.А., Байбосынов Д.М., Ажетова Ж.Р., Орозбаев С.Т., Кулаев К.Т., Куандыков Е.К. Қазақстандағы сүт безі обыры кезіндегі онкологиялық қызмет көрсеткіштеріне COVID-19 әсері // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2023. 1 (Т.25). Б. 33-41. doi 10.34689/SH.2023.25.1.004

Введение

Онкологическая ситуация в мире остается неблагоприятной, рак становится причиной практически каждой шестой смерти в мире, поскольку в 2020 г. от данной группы заболеваний в мире погибло 10 млн человек. [21] По состоянию на 2018 год число новых случаев онкологических заболеваний составляет 175,2 на 100000 мужчин и женщин в год. [10, 20, 21]. Пандемия COVID-19 оказала большое влияние на предоставление медицинских услуг по всему миру, инициировав перераспределение медицинского персонала и перестановку приоритетов в диагностике и терапии ряда заболеваний [26, 30]. Коморбидные состояния являются основным патогенетическим фактором неблагоприятного исхода COVID-19 [18].

Во всем мире заболеваемость раком молочной железы (РМЖ) растет, по оценке экспертов установлено, что эта тенденция сохранится. Ожидается, что к 2030 году число установленных диагнозов РМЖ во

всем мире увеличится почти до 3,2 миллионов. [21] Несмотря на этот пугающий рост заболеваемости, за последнее время был достигнут значительный прогресс, который проявляется в благоприятном прогнозе, высоких показателях безрецидивного течения и выживаемости. Относительная выживаемость женщин с диагнозом рак молочной железы составляет 89% в первые 5 лет после постановки диагноза, 83% в течение 10 лет и 78% в течение 15 лет. [13] Пятилетняя выживаемость была самой высокой у женщин, с локализованным заболеванием и, у женщин, с небольшим размером опухоли (т.е. меньше или равным 2,0 см), на момент постановки диагноза. [32] При этом, ранняя диагностика и лечение, с учетом биологических особенностей опухоли, обеспечивают полноценную социальную реабилитацию больных.

Ранняя диагностика РМЖ у контингента, с высоким риском заболевания, может привести к улучшению исходов, уменьшить частоту проявления заболевания

на поздних стадиях и снизить смертность от данной патологии в популяции [2-4]. Пандемия COVID-19 бросила вызов медицинскому сообществу на многих фронтах, значительно повлияв на доступ к диагностике и лечению рака. [34] Страх заразиться во время посещения медицинских учреждений, подпитываемый растущим числом инфицированных лиц, является одним из основных факторов, которые задерживали диагностику и лечение рака. [7, 11, 33] Причем, значительное снижение наблюдается в терапии рака, которое составило до 51,8% для всех потенциальных пациентов. [24]

Однако, пандемия COVID-19 и, связанные с ней ограничения, повлияли на посещение женщинами маммологического скрининга, согласно исследованию Американского онкологического общества (American Cancer Society), проведенному в 32 медицинских учреждениях, из ожидаемых 63,3% женщин, что должны были пройти скрининг, его посетило только 49,6%. [9] Рост безработицы среди женщин в социально-уязвимых районах препятствовал обеспечению их медицинским страхованием, таким образом, экономически повлияв на прохождение диагностики [19]. В мета-анализе *H. Zhang и соавт.* установили, что уровень смертности среди населения, в целом составил 22,5%, по сравнению с 34,2% среди пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями и COVID-19 [40].

Таким образом, изучение показателей онкологической службы при РМЖ позволяет оценивать эффективность маммологического скрининга в стране и особый научный и практический интерес вызывает влияние пандемии COVID-19 на данный процесс.

Цель исследования: оценить влияние COVID-19 на показатели онкологической службы при РМЖ в Казахстане.

Материалы и методы

Ретроспективное описательное исследование.

В исследовании были использованы данные, предоставленные Министерством здравоохранения Республики Казахстан – учетно-отчетная форма 35, касающаяся РМЖ (МКБ 10 – C50) за 2011-2020 гг. Данная форма включает информацию о ранней диагностике, заболеваемости, запущенности, морфологической верификации и смертности. В качестве основного метода использовалось ретроспективное исследование с применением дескриптивных и аналитических методов медико-биологической статистики.

Экстенсивный, грубый и по возрастной коэффициенту заболеваемости и смертности определяли по общепринятым методам, используемым в современной медико-санитарной статистике [1, 5]. Были рассчитаны среднее значение (M), средняя ошибка (m), 95% доверительный интервал (95% CI) и среднегодовые темпы роста/снижения ($T\%$). Динамика показателей изучалась за 10 лет, при этом тенденции определялись методом наименьших квадратов.

Использовали среднегодовой темп роста и темп роста динамического ряда, среднее геометрическое, равное корню из степени n из произведения показателей годового темпа роста. Просмотр и обработку полученных материалов осуществляли с

помощью пакетов программ Microsoft 365 (Excel, Word, PowerPoint), кроме того, использовались статистические онлайн-калькуляторы [31], где при сравнении средних значений рассчитывался критерий Стьюдента. Анализ данных проводился в статистическом пакете SPSS Statistics версии 28.0.1.0.

Поскольку это исследование включало анализ общедоступных административных данных и не предусматривало контактов с отдельными лицами, рассмотрения и утверждения советом по этике не требовалось. При этом данные использованы в соответствии с Законом Республики Казахстан от 19 марта 2010 года № 257-IV «О государственной статистике» [36], информация в сводном отчете является конфиденциальной и может использоваться для статистических целей в соответствии с Принципами Хельсинской декларации [38].

Результаты

Было зарегистрировано 42 376 новых случаев РМЖ и 12 914 женщин умерли от данной болезни в Республике Казахстан за 2011-2020 годы.

Среднегодовой грубый показатель заболеваемости РМЖ составил $46,4 \pm 1,1^{0/0000}$ (95% ДИ=44,3-48,5). Данный показатель в динамике составил $40,8 \pm 0,7^{0/0000}$ в 2011 году и вырос до $51,3 \pm 0,7^{0/0000}$ в 2019 году. После чего наблюдалось снижение до $44,2 \pm 0,7^{0/0000}$ в 2020 году, различие было статистически значимым ($p < 0,001$). Показатели смертности от РМЖ имели тенденцию ($p < 0,001$) к снижению с $16,1 \pm 0,4^{0/0000}$ (2009 г.) до $11,9 \pm 0,4^{0/0000}$ в 2019 году и далее до $11,5 \pm 0,4^{0/0000}$ в 2020 году, а среднегодовой грубый показатель смертности от РМЖ составил $14,2 \pm 0,6^{0/0000}$ (95% ДИ=13,1-15,3).

Проведенный анализ трендов выравненных грубых показателей заболеваемости РМЖ (рисунок 1) в Казахстане показал, что среднегодовые темпы прироста выравненных показателей заболеваемости до 2019 года составили $T = +2,3\%$ ($R^2 = 0,7766$), а с учетом 2020 года были $T = +1,4\%$ ($R^2 = 0,3683$). Среднегодовые темпы убыли выравненных показателей смертности (рисунок 2) составили до 2019 года $T = -3,5\%$ ($R^2 = 0,9257$), а с учетом до 2020 года $T = -3,8\%$ ($R^2 = 0,9444$).

Среднегодовые темпы прироста выравненных показателей заболеваемости I-II стадией до 2019 года составили $T = +4,8\%$ ($R^2 = 0,9285$), а с учетом 2020 года были $T = +2,5\%$ ($R^2 = 0,6347$). При этом установленные темп прироста и убыли были выраженными. Темпы прироста выравненных показателей заболеваемости III стадией до 2019 года составили $T = +4,8\%$ ($R^2 = 0,9688$), а с учетом 2020 года были $T = -2,5\%$ ($R^2 = 0,9531$).

В динамике удельный вес больных РМЖ на I-II стадиях увеличился с 73,4% в 2011 году до 86,9% в 2019 году и наблюдалось снижение до 84,2% в 2020 году (рисунок 3), при этом среднегодовой темп прироста выравненного показателя составил $T = +1,5\%$. Удельный вес больных с III стадией заболевания упал в 2,5 раза – с 20,9% (2011 г.) до 8,4% в 2019 году и повысился до 10,0% в 2020 году (рисунок 4), а среднегодовой темп убыли при выравнивании составил $T = -7,9\%$. В динамике удельный вес РМЖ с IV стадией снизился в 1,8 раза – с 5,6% (2011 г.) до 4,2% в 2019 году и имел

тенденцию к повышению до 5,0% в 2020 году (рисунок 5), а среднегодовой темп убыли при выравнивании составил $T = -1,3\%$.

При РМЖ всегда были лучшие показатели

морфологической верификации по сравнению с другими локализациями, так за изучаемый период данный показатель вырос с 95,7% в 2011 году до 99,4% в 2020 году.

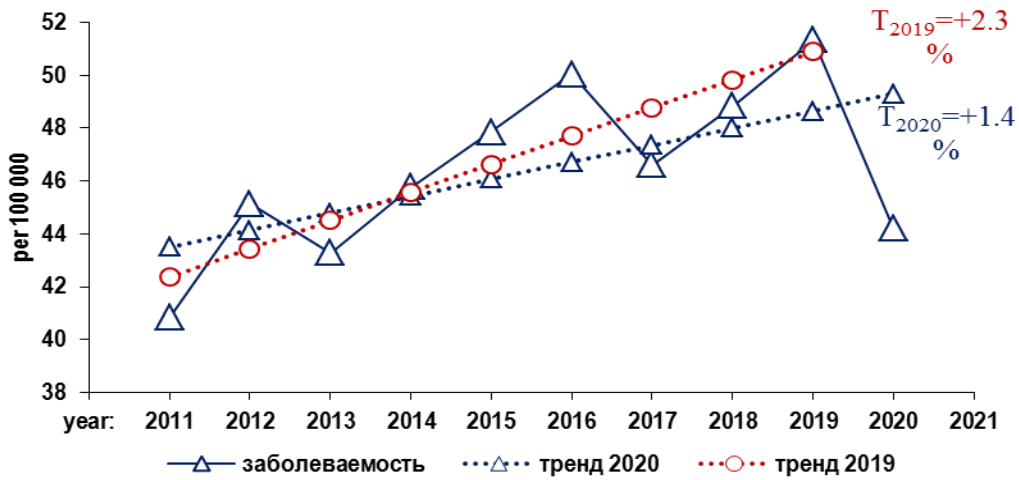


Рисунок 1. Тренды показателей заболеваемости РМЖ в Казахстане за 2011-2020 гг. (Figure 1. Trends in breast cancer incidence in Kazakhstan for 2011-2020.)

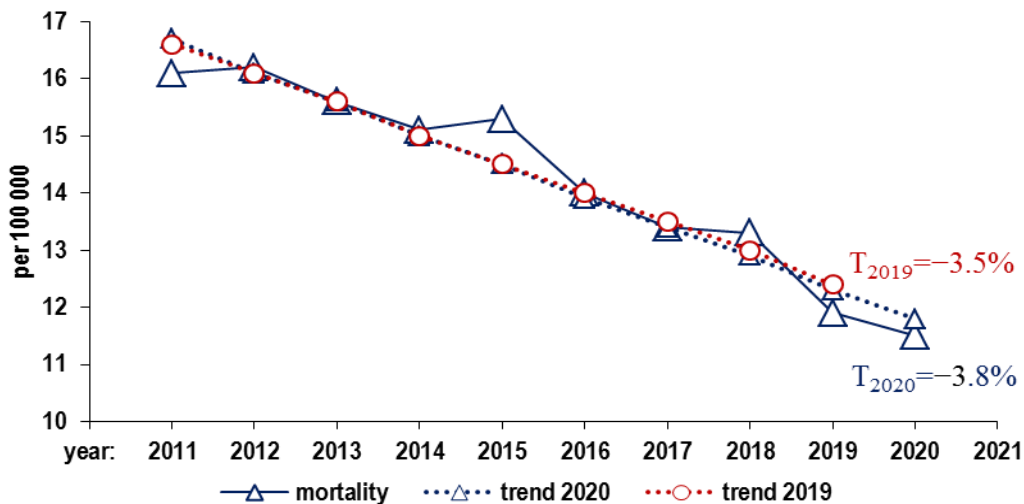


Рисунок 2. Тренды показателей смертности от РМЖ в Казахстане за 2011-2020 гг. (Figure 2. Trends in breast cancer mortality rates in Kazakhstan for 2011-2020.)

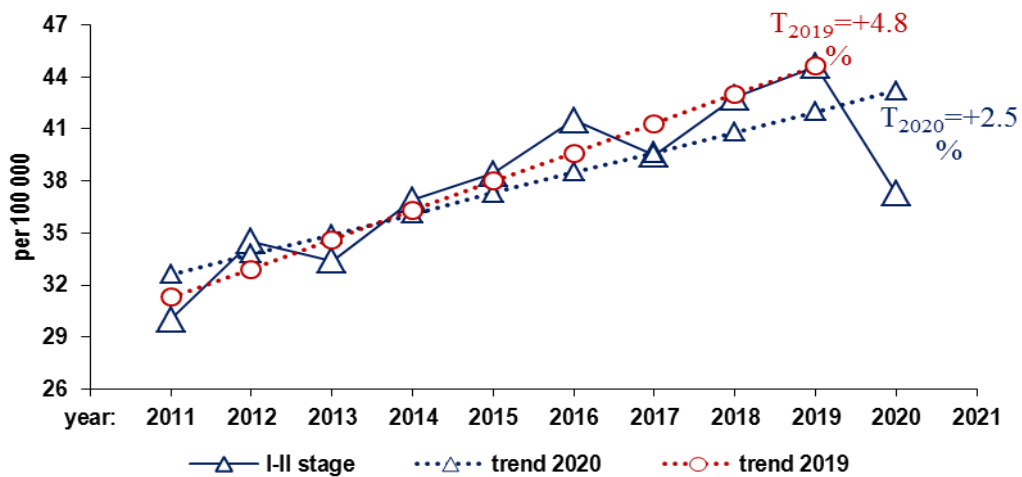


Рисунок 3. Тренды показателей заболеваемости РМЖ с I-II стадией заболевания в Казахстане за 2011-2020 гг. (Figure 3. Trends in the incidence of breast cancer with stage I-II of the disease in Kazakhstan for 2011-2020.)

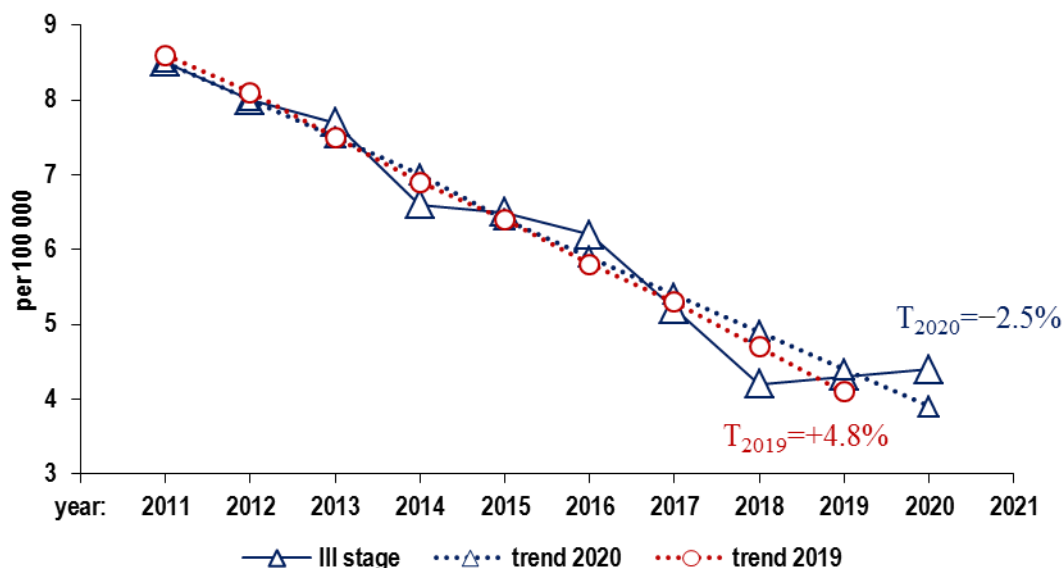


Рисунок 4. Тренды выравненных показателей заболеваемости РМЖ с учетом III стадии заболевания в Казахстане за 2011-2020 гг.

(Figure 4. Trends of equalized rates of breast cancer incidence taking into account the III stage of the disease in Kazakhstan for 2011-2020).

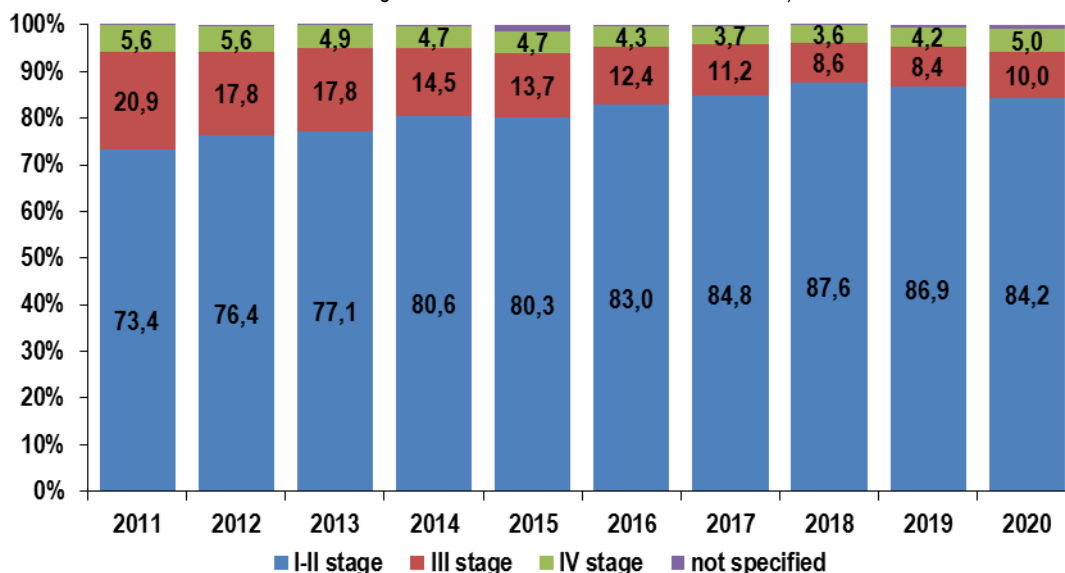


Рисунок 5. Динамика показателей ранней диагностики (I-II стадия) и запущенности (III и IV стадия) при РМЖ в Казахстане за 2011–2020 гг.

(Figure 5. Dynamics of indicators of early diagnosis (stage I-II) and neglect (stage III and IV) in breast cancer in Kazakhstan for 2011-2020).

Обсуждение результатов

На ранних этапах пандемии количество новых случаев рака сократилось. [25] Падение, безусловно, было вторичным и обусловлено снижением пациентов, которые не проходили процедуры ранней диагностики и лечения, а не истинным снижением заболеваемости. Опрос Американского колледжа врачей неотложной помощи показал, что почти треть пациентов (29%) избегали обращения в отделения неотложной помощи в начале пандемии, во избежание инфицирования COVID-19. [23]

Снижение обращения пациентов с РМЖ также подтверждают данные 55 центров, специализирующихся на патологиях молочной железы в 27 штатах США, из которых следует, что среднее

снижение числа направлений в клиники по поводу хирургии РМЖ составило 21%. [39]

Долгосрочные физические и психосоциальные последствия задержек в диагностике и лечении еще предстоит определить. Согласно исследованию, проведенному в Великобритании, задержки в выдаче направлений на прием к онкологу приведут к 181 дополнительной смерти и потерям в количестве 3316 лет. [35]

Другое исследование из Великобритании подтвердило объем дополнительных смертей в течение следующих 10 лет, обусловленных паузами при проведении скрининга, количество которых колеблется в диапазоне от 148 до 687 смертей. [22] Это подтверждают и мировые исследования: С.Maringe и

соавт. выявили влияние пандемии на смертность от опухолевых заболеваний, что связано с непосещением диагностики, согласно авторам, в следующие 5 лет будет насчитываться от 266 до 358 дополнительных смертей [27]. В одном из крупнейших исследований США установлены высокие показатели смертности среди пациентов с COVID-19 и злокачественными новообразованиями по сравнению с людьми без опухолей (14,9% против 5,26%) [37]. Национальное бельгийское исследование показало, что 30-дневная смертность в стационаре для пациентов с опухолевыми заболеваниями выше, чем у пациентов без рака (31,7% против 20%) [14].

Однако три независимые модели показали, что кумулятивное воздействие первоначальных сбоях пандемии на скрининг, диагностику симптоматических случаев и лечение химиотерапией будет составлять менее 1% увеличения совокупной смертности от РМЖ к 2030 году [8]. Этот результат, вероятно, связан с быстрой реакцией медицинских работников на возобновление скрининга и предположением о том, что женщины, у которых диагностирован рак на поздних стадиях, не испытывали каких-либо задержек в получении химиотерапии. Быстрая адаптация медицинских учреждений к разработке стратегий возобновления скрининга, диагностики и лечения рака молочной железы в течение 6-месячного периода значительно смягчила потенциальное влияние на смертность от рака молочной железы [8].

Телемедицина и технологии дистанционного здравоохранения могут быть использованы для обеспечения проактивных мер и реагирования на пациентов с раком, находящихся в бедственном положении, и активного определения приоритетности пациентов, которые нуждаются в срочной поддержке. [29] Это согласуется с исследованием Консорциума по эпиднадзору за раком молочной железы, которое показало, что в периоды ограниченных возможностей сортировка лиц с высоким риском, включая женщин с симптомами, может привести к выявлению РМЖ при выполнении наименьшего количества обследований [15].

Оценивая полученные данные, можно отметить, что в Казахстане наблюдается глобальная тенденция роста РМЖ. Анализируя период до пандемии и после можно заключить, что абсолютное число лиц с впервые установленным диагнозом РМЖ увеличилось на 39,9% до 2019 года, однако с учетом периода пандемии показатель составил 22,1%, соответственно, наблюдается снижение данного показателя. Такая же ситуация наблюдается и в Англии [16], Нидерландах [17], Тайване [12]. Заболеваемость РМЖ на 100 тысяч женского населения за 2020 год выросла на 8,3%, в то же время за 2019 год показатель составил 25,7%. При этом прослеживается растущая тенденция ранней выявляемости РМЖ с I стадией, и соответственно снижение заболеваемости с III-IV стадией.

Абсолютное число лиц умерших от РМЖ в Казахстане за 2011-2019 г. уменьшилось на 17,6%, показатель за 2011-2020 г. уменьшился на 19,5%. В связи с этим, закономерно предполагать, что на данный показатель повлияла смертность от COVID-19 и

коморбидные состояния. Наблюдается существенное снижение показателя смертности от РМЖ на 100 тысяч женского населения за 2011-2019 г. – 26%, за 2011-2020 г. – 28,5%.

Количество больных диагностированных с I-II стадией за 2011-2019 г. увеличилось на 65,7%, с III стадией уменьшилось на 43,8%, а с IV стадией увеличилось до 5,6%. Однако, за период с 2011 по 2020 год количество больных диагностированных с I-II стадией увеличилось на 40,1%, с III стадией уменьшилось на 41,5%, а с IV стадией увеличилось до 8,7%.

Данная тенденция, несомненно, связана с регулярно проводимым маммологическим скринингом в Казахстане по выявлению данной патологии. Во время которого прослеживается значительно улучшающиеся положительные изменения в показателях онкологической службы таких как: увеличивающиеся показатели морфологической верификации и ранней диагностики, снижающаяся доля пациентов с III-IV стадии, кроме этого, параллельно уменьшающиеся показатели смертности от РМЖ.

Согласно Национальному исследованию Великобритании, когда женщина посещает хотя бы один маммографический скрининг, в целом риск смерти от рака молочной железы для женщин снижается на 38%. [28] Маммографический скрининг будет иметь значимый эффект, если будет охватывать большой сегмент целевой популяции, а положительный эффект будет отражаться в эпидемиологических показателях более 10 лет. [25] Однако пандемия COVID-19 внесла коррективы в учет и регистрацию заболеваемости и смертности от РМЖ. Учитывая высокие уровни аппроксимации в исследовании, можно предполагать, что пандемия повлияет на показатели онкологической службы в следующие несколько лет.

Наше исследование имеет ограничения. Наше исследование охватывало вторичную информацию, полученную из административных данных. Однако смертность при РМЖ может быть обусловлена другими причинами, например острым коронарным синдромом, сопутствующими хроническими заболеваниями, поэтому важно дифференцировать смертность пациентов от других причин и от РМЖ при жизни. Это подтвердилось в популяционном исследовании в США, так как болезни сердца составили 10%, затем цереброваскулярные заболевания 2,4% и хроническая обструктивная болезнь легких 2%, кроме этих причин – септицемия, болезнь Альцгеймера, суицид и другие онкологические заболевания стали причинами смерти через год после постановки диагноза рака молочной железы [6]. С другой стороны, мы провели комплексную стандартизованную оценку показателей онкологической службы при РМЖ.

Таким образом, дальнейшее изучение влияния COVID-19 на показатели онкологической службы при РМЖ с учётом возрастного состава женского населения и региональных особенностей будет приоритетом наших будущих исследований.

Выводы:

1. В Республике Казахстан за изучаемые годы было

зарегистрировано 42 376 пациента с впервые в жизни установленным диагнозом РМЖ. При этом прослеживается позитивная тенденция повышения ранней выявляемости РМЖ с I-II стадией, и соответственно, снижение удельного веса больных с III-IV стадией.

2. Заболеваемость РМЖ на 100 тысяч населения за 9 лет выросла на 25,7%, а за 10 лет выросла на 8,3%.

3. За 2011-2019 гг. абсолютное число лиц умерших от РМЖ в Казахстане уменьшилось на 17,6%, показатель за 2011-2020 гг. уменьшился на 19,5%. Показатель смертности от РМЖ на 100 тысяч населения за изучаемые годы имеет тенденцию к снижению при выравнивании (-3.5% до 2019 г. и -3.8% до 2020 г.).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарность. Авторы благодарны Министерству здравоохранения Республики Казахстан за данные, предоставленные для текущего исследования.

Финансирование. Это исследование не было профинансировано.

Вклад авторов.

Игісін Н.С., Ажетова Ж.Р., Игисина Г.С. - концепция и дизайн исследования, одобрение окончательной версии статьи.

Байбусунова А.Ж., Тельманова Ж.Б., Орозбаев С.Т. – первичная обработка материала, написание текста статьи.

Байбосынов Д.М., Билялова З.А., Тогузбаева А.Я. – редактирование, одобрение окончательной версии статьи.

Кулаев К.Т., Куандыков Е.К., Байбусунова А.Ж. – свод, статистическая обработка материала, написание текста статьи.

Данный материал для опубликования в другие издательства не подавался.

Литература:

1. Мерков А.М., Поляков Л.Е. Санитарная статистика. М.: Медицина. 1974. 384 с.
2. Пак Д.Д., Рассказова Е.А., Ермощенко М.В. Рак молочной железы: учебник. М.: Триада-Х, 2010. 162 с.
3. Рассказова Е.А., Рожкова Н.И. Скрининг для ранней диагностики рака молочной железы // Исследования и практика в медицине. 2014. № 1. С. 45-51.
4. Семиглазов В.Ф., Нургазиев К.Ш., Арзуманов А.С. Опухоли молочной железы (лечение и профилактика): учебник. М.: Алма-Ата, 2001. 88 с.
5. Стентон Гланц. Медико-биологическая статистика. М.; 1999. 460 с.
6. Affifi A.M., Saad A.M., Al-Husseini M.J., et al. Causes of death after breast cancer diagnosis: A US population-based analysis // *Cancer*. 2020. N 126. P. 1559-1567. <https://doi.org/10.1002/cncr.32648>.
7. Aguiar S., Baiocchi G., Duprat J.P., et al. Value of preoperative testing for SARS-CoV-2 for elective surgeries in a cancer center during the peak of pandemic in Brazil // *J Surg Oncol*. 2020. N 122. P. 1293-1295.
8. Alagoz O., Lowry K.P., Kurian A.W., et al. Impact of the COVID-19 Pandemic on Breast Cancer Mortality in the US: Estimates From Collaborative Simulation Modeling // *Journal of the National Cancer Institute*. 2021. N 113(11). P. 1484-1494. <https://doi.org/10.1093/jnci/djab097>

9. American Cancer Society. Breast Cancer Early Detection and Diagnosis. URL: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/screening-tests-and-early-detection.html> accessed 26 April 2022.

10. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // *CA Cancer J Clin*. 2008. N 68(6). P. 394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>

11. Cavalcante F.P., Novita G.G., Millen E.C., et al. Management of early breast cancer during the COVID-19 pandemic in Brazil // *Breast Cancer Res Treat*. 2020. N 184. P. 637-647.

12. Chou C.P., Lin H.S. Delayed Breast Cancer Detection in an Asian Country (Taiwan) with Low COVID-19 Incidence // *Cancer Manag. Res*. 2021. N 13. P. 5899-5906. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S314282>

13. DeSantis C.E., Fedewa S.A., Goding Sauer A., et al. Breast cancer statistics, 2015: Convergence of incidence rates between black and white women // *CA: a cancer journal for clinicians*. 2016. N 66(1). P. 31-42. <https://doi.org/10.3322/caac.21320>

14. de Azambuja E., Brandão M., Wildiers H. et al; Belgian Collaborative Group on COVID-19 Hospital Surveillance and the Belgian Society of Medical Oncology (BSMO). Impact of solid cancer on in-hospital mortality overall and among different subgroups of patients with COVID-19: a nationwide, population-based analysis // *ESMO Open*. 2020. N 5(5). P. e000947. <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2020-000947>

15. Dietz J.R., Moran M.S., Isakoff S.J. Recommendations for prioritization, treatment, and triage of breast cancer patients during the COVID-19 pandemic // *Breast Cancer Res Treat*. 2020. doi:10.1007/s10549-020-05644-z.

16. Duffy S.W., Seedat F., Kearins O., et al. The projected impact of the COVID-19 lockdown on breast cancer deaths in England due to the cessation of population screening: a national estimation // *Br. J Cancer*. 2022. N 1. P. 1-7. <https://doi.org/10.1038/s41416-022-01714-9>

17. Eijkelboom A.H., de Munck L., Vrancken Peeters M.J.T.F.D., et al. Impact of the COVID-19 pandemic on diagnosis, stage, and initial treatment of breast cancer in the Netherlands: a population-based study // *J Hematol. Oncol*. 2021. N 14. P. 64. <https://doi.org/10.1186/s13045-021-01073-7>

18. Ejaz H., Alsrhani A., Zafar A., et al. COVID-19 and comorbidities: Deleterious impact on infected patients // *Journal of infection and public health*. 2020. N 13(12). P. 1833-1839. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.07.014>

19. Fedewa S.A., Cotter M.M., Wehling K.A., et al. Changes in breast cancer screening rates among 32 community health centers during the COVID-19 pandemic // *Cancer*. 2021. N 127 (23). P. 4512-4515. <https://doi.org/10.1002/cncr.33859>

20. Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I., et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods // *Int. J Cancer*. 2019. N 144(8). P. 1941-1953. <https://doi.org/10.1002/ijc.31937>

21. Ferlay J., Ervik M., Lam F., et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International

Agency for Research on Cancer. URL: <https://gco.iarc.fr/today>, 2018, accessed 27 February 2022.

22. *Figueroa J.D., Gray E., Pashayan N., et al.* Breast Screening Working Group (WG2) of the Covid-19 and Cancer Global Modelling Consortium. The impact of the Covid-19 pandemic on breast cancer early detection and screening // *Preventive medicine*. 2021. N 151. P. 106585. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2021.106585>

23. *Freer P. E.* The Impact of the COVID-19 Pandemic on Breast Imaging // *Radiologic clinics of North America* 2021. N 59(1). P. 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.rcl.2020.09.008>

24. *Kaufman H.W., Chen Z., Niles J., et al.* Changes in the number of US patients with newly identified cancer before and during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic // *JAMA Netw Open*. 2020. N 3:e2017267.

25. *Klabunde C.N., Ballard-Barbash R.* Evaluating Population-Based Screening Mammography Programs Internationally // *Seminars in breast disease*. 2021. N 10(2). P. 102–107. <https://doi.org/10.1053/j.sembd.2007.09.007>

26. *London J.W., Fazio-Eynullayeva E., Palchuk M.B., et al.* Effects of the COVID-19 pandemic on cancer-related patient encounters // *JCO clinical cancer informatics*. 2020. N 4. P. 657–665. <https://doi.org/10.1200/CCI.20.00068>

27. *Maringe C., Spicer J., Morris M., Purushotham A., et al.* The impact of the COVID-19 pandemic on cancer deaths due to delays in diagnosis in England, UK: a national, population-based, modelling study // *The Lancet. Oncology*. 2020. N 21(8). P. 1023–1034. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30388-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30388-0)

28. *Maroni R., Massat N.J., Parmar D., et al.* A case-control study to evaluate the impact of the breast screening programme on mortality in England // *British journal of cancer*. 2021. N 124(4). P. 736–743. <https://doi.org/10.1038/s41416-020-01163-2>

29. *Moraliyage H., De Silva D., Ranasinghe W., et al.* Cancer in Lockdown: Impact of the COVID-19 Pandemic on Patients with Cancer // *The oncologist*. 2021. N 26(2). P. e342–e344. <https://doi.org/10.1002/onco.13604>

30. *Naidich J.J., Boltyenkov A., Wang J.J., et al.* Impact of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic on imaging case volumes // *Journal of the American College of Radiology*. 2020. N 17. P. 865–872. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2020.05.004>

31. Online Statistical Calculator. <https://medstatistic.ru/calculators/averagestudent.html>

32. *Rosenberg P.S., Barker K.A., Anderson W.F.* Estrogen Receptor Status and the Future Burden of Invasive and In Situ Breast Cancers in the United States

// *Journal of the National Cancer Institute*. 2015. N 107(9). <https://doi.org/10.1093/jnci/djv159>

33. *Papautsky E.L., Hamlish T.* Patient-reported treatment delays in breast cancer care during the COVID-19 pandemic // *Breast Cancer Res Treat*. 2020. N 184. P.249–254.

34. *Siegel R.L., Miller K.D., Fuchs H.E., et al.* Cancer statistics, 2021 // *CA Cancer J Clin*. 2021. N 71. P. 7–33.

35. *Sud A., Torr B., Jones M.E.* Effect of delays in the 2-week-wait cancer referral pathway during the COVID-19 pandemic on cancer survival in the UK: a modelling study // *Lancet Oncol*. 2020. doi:10.1016/s1470-2045(20)30392-2.

36. The Law of the Republic of Kazakhstan No. 257-IV of March 19, 2010 "About State statistics". https://adilet.zan.kz/rus/docs/Z100000257_

37. *Wang Q., Berger N.A., Xu R.* Analyses of risk, racial disparity, and outcomes among US patients with cancer and COVID-19 infection // *JAMA Oncol*. 2021. N 7(2). P. 220–227. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.6178>

38. WMA Declaration of Helsinki, 2013 – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. <https://www.wma.net/>

39. *Yin K., Singh P., Drohan B.* Breast imaging, breast surgery, and cancer genetics in the age of COVID-19 // *Cancer*. 2020. doi:0.1002/cncr.33113.

40. *Zhang H., Han H., He T., et al.* Clinical characteristics and outcomes of COVID-19-infected cancer patients: a systematic review and meta-analysis // *J Natl Cancer Inst*. 2021. N 113(4). P. 371–380. <https://doi.org/10.1093/jnci/djaa168>

References:[1-5]

1. Merkov A.M., Polyakov L.E. *Sanitarnaya statistika* [Sanitary statistics]. M. Meditsina, 1974. 384 p. [in Russian]

2. Pak D.D., Rasskazova E.A., Ermoshchenkova M.V. *Rak molochnoi zhelezy: uchebnik*. [Breast Cancer: textbook]. Triada-X, 2010, 162 p. [in Russian]

3. Rasskazova E.A., Rozhkova N.I. *Skrining dlya rannei diagnostiki raka molochnoi zhelezy* [Screening for early diagnosis of breast cancer]. *Issledovaniya i praktika v meditsine* [Research and practice in medicine]. 2014, 1, pp. 45–51. [in Russian]

4. Semiglazov V.F., Nurgaziev K.Sh., Arzumanov A.C. *Opukholi molochnoi zhelezy (lechenie i profilaktika): uchebnik* [Breast tumors (treatment and prevention): textbook]. Alma-Ata, 2001, 88 p. [in Russian]

5. Stenton Glants. *Mediko-biologicheskaya statistika* [Biomedical statistics]. M.; 1999, 460 p. [in Russian]

Контактная информация:

Игісін Нұрбек Сағынбекұлы – профессор, доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургических болезней с курсами кардиоторакальной хирургии и челюстно-лицевой хирургии, НАО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 010000, г. Астана, ул. Бейбітшілік, 49а.

E-mail: n.igissinov@gmail.com

Телефон: +7 702 429 34 21

Получена: 28 августа 2022 / Принята: 18 февраля 2023 / Опубликовано online: 28 февраля 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.1.005

УДК 616.9:578.384.1:616-084/085.371

ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА COVID-19 В СИСТЕМЕ ПРОТИВОЭПИДЕМИЧЕСКИХ И ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

Гульнур Б. Токтасынова¹, <https://orcid.org/0000-0001-7439-942>

Шолпан Е. Токанова¹, <https://orcid.org/0000-0003-0304-4976>

Ерлан А. Оспанов¹, <https://orcid.org/0000-0002-1344-5477>

Айжан Т. Шаханова¹, <http://orcid.org/0000-0001-8214-8575>

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

Резюме

Актуальность. Несмотря на несомненные успехи, достигнутые в борьбе с инфекционными болезнями, значимость возбудителей в патологии человека не только не снижается, но и проявляет тенденцию к нарастанию.

Ежегодно от осложнений погибают тысячи человек. Это связано с тем, что вирусы, прежде всего вирусы гриппа и коронавирусы обладают способностью менять свою структуру и мутировавший вирус, способен поражать человека вновь. Так, переболевший гриппом человек имеет хороший иммунный барьер, но, тем не менее, новый измененный вирус, способен легко проникать через него, так как иммунитета против этого вида вируса организм пока не выработал. На сегодняшний день наиболее эффективной мерой защиты от вирусных инфекций является вакцинация.

Цель: Анализ данных литературы о роли вакцинопрофилактики в системе противоэпидемических и профилактических мероприятий в борьбе с вирусными инфекциями, в том числе COVID-19.

Стратегия поиска: Поиск научных публикаций был произведен в следующих базах данных: PubMed, Medline, e-Library, при помощи научной поисковой системы Google Scholar. Глубина поиска – 3 года. *Критерии включения в обзор:* публикации на русском и английском языках по тематическим запросам: вакцинопрофилактика, COVID-19, пандемия; публикации, включенные в базы PubMed, Medline, e-Library; публикации за последние 3 года. *Критерии исключения:* статьи с платным доступом; тезисы. Всего было найдено 168 источника. Алгоритм отбора прошли 62 источника, принятые для анализа.

Результаты: Анализ литературных данных показал, что на сегодняшний день вакцинопрофилактика является эффективной и выгодной мерой против различных инфекций во всем мире. Ежегодно вакцины спасают миллионы жизней. Разработка безопасных и эффективных вакцин против COVID-19 - это огромный шаг вперед на пути к прекращению пандемии и возвращению к привычному образу жизни.

Выводы: На основании проведенного литературного обзора стало известно, что с помощью вакцин человечеству удалось избавиться от ряда опасных инфекций, и сегодня в противостоянии коронавирусной пандемии на них возлагается большая надежда. В поиски надежной вакцины включилось множество научных коллективов в разных странах.

Ключевые слова: вакцинопрофилактика, COVID-19, пандемия.

Abstract

VACCINE PREVENTION OF COVID-19 IN THE SYSTEM OF ANTI- EPIDEMIC AND PREVENTIVE MEASURES. LITERATURE REVIEW.

Gulnur B. Toktassynova¹, <https://orcid.org/0000-0001-7439-942>

Sholpan E. Tokanova¹, <https://orcid.org/0000-0003-0304-4976>

Erlan A. Ospanov¹, <https://orcid.org/0000-0002-1344-5477>

Aizhan T. Shakhanova¹, <http://orcid.org/0000-0001-8214-8575>

¹ NJSC «Semey Medical University»,
Semey, Republic of Kazakhstan.

Relevance. Despite the undoubted successes achieved in the fight against infectious diseases, the importance of pathogens in human pathology not only does not decrease, but also shows a tendency to increase.

Thousands of people die from complications every year. This is due to the fact that viruses, primarily influenza viruses and coronaviruses, have the ability to change their structure and the mutated virus is able to infect a person again. So, a person who has had the flu has a good immune barrier, but nevertheless a new modified virus is able to easily penetrate it, since the body has not yet developed immunity against this type of virus. To date, the most effective measure of protection against viral infections is vaccination.

Aim: Analysis of literature data on the role of vaccination in the system of anti-epidemic and preventive measures in the fight against viral infections, including COVID-19.

Search strategy: Scientific publications were searched in the following databases: PubMed, Medline, e-Library, using the Google Scholar scientific search engine. The search depth is 3 years. *Criteria for inclusion:* publications in Russian and English by thematic requests: vaccination, COVID-19, pandemic; publications included in the PubMed, Medline, e-Library databases; publications for the last 3 years. *Criteria for excluding:* articles with paid access; abstracts. A total of 168 sources were found. 62 articles passed the selection algorithm, accepted for analysis.

Results: Analysis of the literature data has shown that today vaccination is an effective and beneficial measure against various infections worldwide. Vaccines save millions of lives every year. The development of safe and effective vaccines against COVID-19 is a huge step forward towards ending the pandemic and returning to a normal lifestyle.

Conclusions: Based on the literature review, it became known that with the help of vaccines, humanity managed to get rid of a number of dangerous infections, and today, in the confrontation with the coronavirus pandemic, great hope is placed on them. A lot of research teams in different countries have joined in the search for a reliable vaccine.

Keywords: vaccination, COVID-19, pandemic.

Түйіндеме

ЭПИДЕМИЯҒА ҚАРСЫ ЖӘНЕ АЛДЫН АЛУ ШАРАЛАРЫ ЖҮЙЕСІНДЕГІ COVID-19 ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКАСЫ. ӘДЕБИ ШОЛУ.

Гүлнұр Б. Тоқтасынова¹, <https://orcid.org/0000-0001-7439-942>

Шолпан Е. Токанова¹, <https://orcid.org/0000-0003-0304-4976>

Ерлан А. Оспанов¹, <https://orcid.org/0000-0002-1344-5477>

Айжан Т. Шаханова¹, <http://orcid.org/0000-0001-8214-8575>

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

Өзектілігі: Жұқпалы аурулармен күресте қол жеткізілген сөзсіз жетістіктерге қарамастан, патогендердің адам патологиясындағы маңыздылығы төмендеп қана қоймай, сонымен қатар өсу тенденциясын көрсетуде.

Жыл сайын асқынулардан мыңдаған адам қайтыс болады. Себебі вирустар, ең алдымен тұмау вирустары мен коронавирустар құрылымын өзгерту қабілетіне ие және мутацияланған вирус адамға қайтадан өсер етуі мүмкін. Сонымен, тұмаумен ауыратын адамның иммундық тосқауылы жақсы, бірақ соған қарамастан жаңа өзгертілген вирус ол арқылы оңай ене алады, өйткені организм вирустың осы түріне қарсы иммунитетті әлі дамытқан жоқ. Бүгінгі таңда вирустық инфекциялардан қорғаудың ең тиімді шарасы вакцинация болып табылады.

Мақсаты: Вирустық инфекциялармен, соның ішінде COVID-19-мен күресте эпидемияға қарсы және профилактикалық іс-шаралар жүйесіндегі вакцинопрофилактиканың рөлі туралы әдеби деректерді талдау.

Іздеу стратегиясы: Ғылыми басылымдар келесі мәліметтер базасында іздестірілді: PubMed, Medline, e-Library, Google Scholar ғылыми іздеу жүйесі арқылы. Іздеу тереңдігі – 3 жыл. *Енгізу критерийлері:* вакцинаның алдын алу, COVID-19, пандемия тақырыптық сұраныстар бойынша, орыс және ағылшын тілдеріндегі басылымдар; PubMed, Medline, e-Library дерекқорларына енгізілген басылымдар; соңғы 10 жылдағы жарияланымдар. *Алынып тасталатын критерийлері:* ақылы мақалалар; тезистер. Барлығы 168 дереккөз табылды. Таңдау алгоритмін талдауға қабылданған 62 дереккөз тапсырды.

Нәтиже: Әдеби деректерді талдау бүгінгі таңда вакцинопрофилактика бүкіл әлемде әртүрлі инфекцияларға қарсы тиімді және тиімді шара екенін көрсетті. Вакциналар жыл сайын миллиондаған адамдардың өмірін сақтайды. Қауіпсіз және тиімді COVID-19 вакциналарын жасау - бұл пандемияны тоқтату және әдеттегі өмір салтына оралу жолындағы үлкен қадам.

Қорытынды: Жүргізілген әдеби шолудың негізінде вакциналардың көмегімен адамзат бірқатар қауіпті инфекциялардан арыла алғаны белгілі болды және бүгінде коронавирустық пандемияға қарсы тұруда оларға үлкен үміт артылды. Сенімді вакцинаны іздеуге әртүрлі елдерде көптеген ғылыми орталықтар атсалысуда.

Түйінді сөздер: вакцинопрофилактика, COVID-19, пандемия.

Библиографическая ссылка:

Тоқтасынова Г.Б., Токанова Ш.Е., Оспанов Е.А., Шаханова А.Т. Вакцинопрофилактика COVID-19 в системе противоэпидемических и профилактических мероприятий. Обзор литературы // Наука и Здравоохранение. 2023. 1(Т.25). С. 42-49. doi 10.34689/SH.2023.25.1.005

Toqtassynova G.B., Tokanova Sh.E., Ospanov E.A., Shakhanova A.T. Vaccine prevention of COVID-19 in the system of anti-epidemic and preventive measures. Literature review // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 1, pp. 42-49. doi 10.34689/SH.2023.25.1.005

Тоқтасынова Г.Б., Токанова Ш.Е., Оспанов Е.А., Шаханова А.Т. Эпидемияға қарсы және алдын алу шаралары жүйесіндегі COVID-19 вакцинопрофилактикасы. Әдеби шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2023. 1 (Т.25). Б. 42-49. doi 10.34689/SH.2023.25.1.005

Актуальность работы.

2020-й год – время распространения коронавируса SARS-CoV-2 по всему миру – бросил вызов целым государствам. В ежедневный обиход вошли слова «карантин», «локдаун», «чрезвычайное положение» «всему человечеству». Пандемия затронула все стороны общественной и частной жизни людей, «эпидемия», «пандемия», «коллективный иммунитет» и другие смежные понятия. Мы стали пользоваться масками, проводить дезинфекцию, мыть чаще руки и физически дистанцироваться друг от друга. COVID-19 повлиял на глобальную экономику, мировую политику, международные отношения и изменил ценности и установки обществ, привычки и повседневные реалии.

Пандемия COVID-19 в очередной раз напомнила об уязвимости человечества перед инфекционными болезнями и необходимости массовой вакцинопрофилактики.

Вакцина против COVID-19 стала важнейшим инструментом, который в сочетании с эффективным тестированием и существующими профилактическими мерами помог взять пандемию под контроль. Эксперты во всем мире напряженно работали над ускорением темпов разработки и производства безопасной и эффективной вакцины.

Первая вакцина против COVID-19 была доставлена вне условий клинических испытаний 8 декабря 2020 года [33]. По состоянию на 8 декабря 2021 г., по оценкам, 55,9% населения мира получили, по крайней мере, одну дозу вакцины против COVID-19, 45,5% получили две дозы и 4,3%, по оценкам, получили вакцину против COVID-19 бустерную дозу [31]. Несмотря на невероятную скорость, с которой вакцины против COVID-19 были разработаны в 2020 году и впоследствии распространены в течение 2021 года, с момента введения первой вакцины во всем мире было зарегистрировано более 3,5 миллионов смертей от COVID-19 [46].

Понимание глобального воздействия вакцинации на ход пандемии COVID-19 является сложной задачей, учитывая неоднородный доступ к вакцинам в сочетании с разными уровнями передачи и продолжающимися нефармацевтическими вмешательствами в разных странах. В первые месяцы 2021 года влияние вакцинации было бы минимальным из-за задержки в развитии инфраструктуры для широкомасштабной кампании вакцинации, необходимости отсроченного введения двух доз в некоторых юрисдикциях для обеспечения максимальной защиты [34], и задержка выработки антител после вакцинации.

Таким образом, актуальность наших исследований продиктована большой научной и практической значимостью. Учитывая роль вакцинации в борьбе с глобальной пандемией коронавируса 2020 года, возникает необходимость улучшения мер по организации процесса вакцинации.

Цель: Анализ данных литературы о роли вакцинопрофилактики в системе противоэпидемических и профилактических мероприятий в борьбе с вирусными инфекциями, в том числе COVID-19.

Стратегия поиска: Поиск научных публикаций был произведен в следующих базах данных: PubMed,

Medline, e-Library, при помощи научной поисковой системы Google Scholar. Глубина поиска – 3 года. *Критерии включения:* публикации на русском и английском языках по тематическим запросам: вакцинопрофилактика, COVID-19, пандемия; публикации, включенные в базы PubMed, Medline, e-Library; публикации за последние 3 года. *Критерии исключения:* статьи с платным доступом; тезисы. Всего было найдено 168 источника. Алгоритм отбора прошли 62 источника, принятые для анализа.

Результаты исследования.

С тех пор, как в 2019 году в Ухане, Китае, были зарегистрированы первые случаи заболевания COVID-19, мир стал свидетелем разрушительной глобальной пандемии, в ходе которой было зарегистрировано более 238 миллионов случаев заболевания, почти 5 миллионов погибших, а ежедневное число инфицированных быстро растет [22].

Коронавирус (CoV) — это большое семейство вирусов, которые, как известно, вызывают заболевания, начиная от обычной простуды и заканчивая острой инфекцией дыхательных путей. Тяжесть инфекции может проявляться в виде пневмонии, острого респираторного синдрома и даже смерти. Эти вирусы также могут заражать животных [1,13]. Вплоть до 2003 года коронавирус (CoV) вызывал ограниченный интерес исследователей. Однако после вспышки атипичной пневмонии (тяжелого острого респираторного синдрома), вызванной SARS-CoV, к коронавирусу стали относиться с новым интересом [12,38]. Почти 10 лет спустя в 2012 году произошла вспышка MERS (ближневосточного респираторного синдрома), вызванная MERS-CoV [61,62]. И SARS, и MERS имеют зоонозное происхождение и произошли от летучих мышей. Уникальной особенностью этих вирусов является способность быстро мутировать и адаптироваться к новому хозяину. Зоонозное происхождение этих вирусов позволяет им переходить от хозяина к хозяину. Известно, что коронавирусы используют рецептор ангиотензинпревращающего фермента-2 (ACE-2) или белок дипептидилпептидазы IV (DPP-4), чтобы проникнуть в клетки для репликации [55,17,29,40].

Глобальное распространение SARS-CoV-2 показывает, насколько быстро новый патоген может достичь географически разрозненных стран [5,27]. Две отдельные фазы передачи SARS-CoV-2 при международном экспорте были выявлены на ранней стадии пандемии [59]. На первом этапе многие пассажиры международных авиалиний вылетели из Уханя в сотни пунктов назначения по всему миру в течение двух недель до закрытия Уханя. Города в Азии, Европе и Северной Америке были основными пунктами назначения, и в них было зарегистрировано несколько завозных случаев на ранней стадии вспышки COVID-19 [44], а 30 января 2020 г. ВОЗ объявила чрезвычайную ситуацию в области общественного здравоохранения, имеющую международное значение. Сдерживание вспышки в Китае и, в частности, введение ограничений на поездки с конца января 2020 г. значительно сократили дальнейшее распространение SARS-CoV-2 за пределы Китая [53,57].

Однако международные поездки за пределы Китая с середины февраля до конца марта 2020 г. способствовали второй фазе международного распространения SARS-CoV-2 и последующей передачи [47], при этом эпицентр быстро сместился на Ближний Восток [10] и Европу. Хотя Франция была первой страной, выявившей случаи COVID-19 в Европе, Италия вскоре стала первой крупной горячей точкой на континенте [18,48], тогда как Испания, Бельгия и Великобритания сообщили о самом высоком количестве смертей в Европе во время пандемии первой волны [15]. Вирус, завезенный из Европы, стал основным источником глобального распространения, а 11 марта 2020 г. ВОЗ в конечном итоге объявила пандемию. Страны быстро ввели ограничения на полеты из Европы, в период с марта по апрель 2020 г., хотя эти меры не смогли полностью предотвратить завезенную передачу.

Такие ограничения, как на поездки, изоляция заболевших и отслеживание контактов, физическое дистанцирование, закрытие лица, мытье рук и даже закрытие предприятий и школ, широко применялись для снижения передачи SARS-CoV-2 [37,6]. Полные или частичные блокировки в определенные периоды также были введены во многих странах. Хотя эффективность различных вмешательств и их комбинаций различалась, эти меры сыграли важную роль в реагировании на первую волну пандемии [19,9].

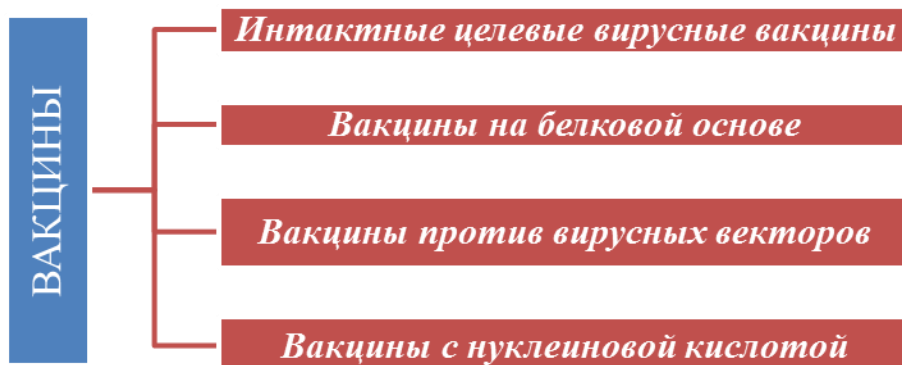
К сожалению, после ослабления этих вмешательств, увеличения перемещений населения и распространения новых вариантов с более высокой трансмиссивностью с октября 2020 г. по многим странам прокатилась новая волна инфекций [2,4,23]. Первая волна в США в 2020 г. в основном затронула северо-восток США [39], тогда как вторая волна летом 2020 г. в основном затронула юг и запад, и почти в каждом штате наблюдался всплеск заболеваемости во время третьей волны с октября 2020 г. [7]. Бразилия пережила крупную вторую волну с ноября 2020 года, и в начале 2021 года число погибших уступало только США

[37]. Новые варианты SARS-CoV-2 также распространились по Европе после возобновления поездок летом 2020 г. [30,20], при этом наибольшее ежедневное число случаев заболевания было зарегистрировано во многих странах в период с октября 2020 г. по март 2021 г. После введения ограничительных мероприятий вместе со второй или третьей блокировкой, и в сочетании с текущими и широкомасштабными усилиями по вакцинации многие страны преодолели вторую волну к концу мая 2021 года. Это снизило нагрузку на системы здравоохранения и дало странам время для вакцинации людей, подверженных наибольшему риску тяжелого заболевания [11].

Однако появление и быстрое распространение различных летучих органических соединений SARS-CoV-2 и представляющих интерес вариантов (VOI), которые являются более заразными и/или потенциально невосприимчивыми, вызвало новые волны во многих странах. Например, в Индии с марта по июнь 2021 года произошла крупная вторая волна, в основном из-за варианта «Дельта». По состоянию на 10 августа 2021 года в общей сложности 142 страны, территории и области по всему миру сообщили о дельта-варианте, включая страны с массовой вакцинацией своего населения, такие как Великобритания и Израиль [26]. В частности, во многих странах сообщалось о передаче этого варианта среди населения. В середине июня 2021 года ВОЗ заявила, что вариант Delta вытеснил большинство других вариантов вируса и стал доминирующей линией во всем мире [58].

Для борьбы с всемирной пандемией COVID-19 срочно требуется разработка эффективных и безопасных вакцин против SARS-CoV-2. Многие фармацевтические компании и исследователи разрабатывают вакцины против SARS-CoV-2, в том числе вакцины на основе инактивированного целевого вируса или вирусных белков, аденовирусных векторов и РНК/ДНК SARS-CoV-2 [8,16,24,49,60,21,56].

Классификация на основе технологии вакцины



Интактные целевые вирусные вакцины.

Вакцины с интактными целевыми вирусами включают инактивированные и аттенуированные вирусы, которые широко используются в качестве профилактических вакцин против инфекционных заболеваний. По сути, этот тип вакцин подвергает

организм воздействию вирусов, которые не вызывают заболевания, но вызывают эффективный иммунный ответ, который может ингибировать вирусную инфекцию. Эти вирусы производятся путем пассажа в клетках человека или животных, что может вызывать благоприятные мутации для использования в

ослабленных или инактивированных вакцинах. В последнее время стало возможным изменять генетический код для внесения благоприятных мутаций в ослабленные или инактивированные вакцины. Китайская компания быстро разработала инактивированную вирусную вакцину против SARS-CoV-2 [45] и провели клинические испытания фазы 3.

Вакцины на белковой основе

Этот тип вакцины включает целые белки, фрагмент белка или внешнюю оболочку, имитирующую коронавирус, например, вирусоподобные частицы (ВПЧ). Этот подход пытается синтезировать только необходимую часть белка в качестве антигена, такую как шиповидный гликопротеин. Важно отметить, что этот тип вакцины может потребовать одновременного введения адъювантов для стимуляции врожденного иммунитета, что приводит к активации эффективного приобретенного иммунного ответа. Компания Novavax сообщила о многообещающих результатах клинических испытаний фазы 1/2 с использованием рекомбинантного белка и адъювантов [33]. Их вакцина NVX-CoV2373 представляет собой рекомбинантную вакцину на основе наночастиц, состоящую из тримерных полноразмерных гликопротеинов SARS-CoV-2 и адъюванта.

Вакцины против вирусных векторов

Вирусные векторы — это инструменты для эффективной доставки генетического материала в клетки. Как вирусные векторы, вирусы генетически модифицированы для эффективного производства некоторых белков коронавируса [52].

Исследователи из Оксфордского университета совместно с AstraZeneca разработали вакцину путем генной инженерии аденовируса, который обычно заражает шимпанзе. В начале пандемии они начали испытание фазы 1/2. Результаты не показали серьезных побочных эффектов в ходе испытания, но были индуцированы антитела против коронавируса, а также другие защитные механизмы иммунной системы [54].

Вакцины с нуклеиновой кислотой

В эту группу входят вакцины, использующие вирусную ДНК или РНК. На основе геномной информации в клетки организма доставляют ДНК или РНК гена коронавируса или модифицированного гена, чтобы спровоцировать иммунный ответ. Эти типы вакцин можно легко разработать, чтобы использовать только генетический материал, а не вирусы, и потенциально активировать клеточный иммунитет, а также гуморальный иммунитет. Однако одной из проблем, которую необходимо решить для клинических исследований, является низкая эффективность трансфекции нуклеиновых кислот в организме.

BioNTech и Pfizer быстро приступили к разработке вакцин на основе матричной РНК (мРНК). РНК обычно хрупкая и расщепляется на кусочки, если ее вводят непосредственно в организм. Поэтому они модифицировали нуклеиновую кислоту и завернули мРНК спайкового белка в липидные наночастицы. После инъекции частицы вакцины могут сливаться с клетками и высвобождать мРНК. Белок спайка может

быть получен на основе перенесенной РНК и функционирует как антиген.

BioNTech и Pfizer очень быстро представили первые результаты клинических испытаний [3,41].

Точно так же Moderna разработала собственную вакцину mRNA-1273 на основе технологии РНК-вакцины. Они представили первоначальные результаты клинического исследования по увеличению дозы [25]. Симптоматическое заболевание COVID-19 было подтверждено у 185 участников в группе плацебо (56,5 на 1000 человеко-лет) и у 11 участников в группе мРНК-1273 (3,3 на 1000 человеко-лет); эффективность вакцины составила 94,1% [32]. Вакцина Moderna является второй вакциной, одобренной FDA, причем одобрение получено через 1 неделю после вакцины, произведенной Pfizer и BioNTech. Эта вакцина была одобрена для использования в экстренных случаях в Канаде, Европейском Союзе, Исландии, Норвегии, Сингапуре, Великобритании, США, Вьетнаме и т. д.

Что касается ДНК-вакцин, то было проведено несколько проектов по вакцинам против COVID-19, но до сих пор ни одна вакцина на основе ДНК не была одобрена. ДНК-вакцины можно вводить внутримышечно или внутрикожно, что в первую очередь индуцирует экспрессию антигена в миоцитах или кератиноцитах соответственно, а также в антигенпрезентирующих клетках вблизи места инъекции [42,50,28]. Таким образом, ДНК-вакцины теоретически могут активировать клеточный иммунитет, а также гуморальный иммунитет, а также быть стабильными, экономичными, простыми в производстве и безопасными в обращении.

Новая коронавирусная инфекция существенно добавила нагрузку на экономику во всех странах мира.

Одной из первоочередных задач организации противоэпидемических мероприятий является обеспечение безопасности при осуществлении медицинской помощи.

Эпидемиологическая безопасность включает в себя несколько направлений:

- обеспечение эпидемиологической безопасности медицинских технологий;
- обеспечение эпидемиологической безопасности медицинского персонала;
- обеспечение эпидемиологической безопасности больничной среды;
- обеспечение эффективного микробиологического мониторинга;
- обеспечение эпидемиологической диагностики;
- подготовка квалифицированных кадров [2].

Разработанные нормативные документы обновлялись по мере накопления данных о возбудителе COVID-19.

Очевидно, что для успешной борьбы с эпидемией необходимы анализ получаемых результатов в каждом отдельном регионе и их синтез по имеющимся итогам. Опыт, накопленный в России в борьбе с эпидемией COVID-19, безусловно, мог быть полезен при организации противоэпидемических мероприятий в других странах [43].

Главным направлением предотвращения распространения опасного инфекционного заболевания и защиты населения является организация и проведение мероприятий по санитарной охране территории страны. Национальный план по предупреждению завоза и распространения новой коронавирусной инфекции на территории Республики Казахстан включает мониторинг эпидемической ситуации в стране и в мире. Принимаются беспрецедентные карантинные меры: усиленный двойной контроль в пунктах пропуска через Государственную границу и закрытие границ; изоляция больных и подозрительных на заболевание, всех граждан из групп риска тяжелого течения инфекции; отмена массовых мероприятий и др. Разработаны и применяются алгоритмы лабораторной диагностики коронавирусной инфекции. Большое внимание уделяется санитарно-просветительской работе с населением. С этой целью идет постоянное информирование населения в режиме on-line в СМИ, в сети Интернет о рисках инфицирования и о мерах профилактики с целью затормозить распространение инфекции [14].

Введен запрет на проведение спортивных, зрелищных, публичных и иных массовых мероприятий, на проведение досуговых мероприятий, приостанавливается работа кружков и секций, приостанавливается посещение обучающимися образовательных организаций, предоставляющих общее, дополнительное образование, осуществляющих спортивную подготовку. Для всех жителей страны независимо от возраста установлен домашний режим самоизоляции, находясь на улицах и в общественных местах граждане обязаны соблюдать социальное дистанцирование. Очень важным разделом подготовки специалистов здравоохранения является отработка алгоритма действий медицинских работников при оказании помощи пациенту с подозрением на COVID-19, в том числе соблюдение правил инфекционной безопасности и проведение мероприятий по недопущению внутрибольничного распространения инфекции. От компетентности медицинских работников в вопросах эпидемиологии и профилактики COVID-19, навыков использования средств индивидуальной защиты зависит, насколько эффективными будут меры борьбы с инфекцией. Мероприятия в отношении источника коронавирусной инфекции включают изоляцию больных в боксированные помещения/палаты инфекционного стационара и назначение этиотропной терапии [52].

Заключение.

На основании вышеизложенного, можно сделать следующее заключение: на данный момент вакцинация от COVID-19 является единственным способом полностью обезопасить себя от воздействия данного вируса и создать устойчивый иммунитет.

Приобретенный в результате вакцинации иммунитет надежно защищает от заболевания. Многие серьезные инфекции, такие как полиомиелит, дифтерия, корь были практически полностью ликвидированы в результате массовой вакцинации. Цель вакцинации — не полная ликвидация коронавируса, как инфекции, а снижение

заболеваемости и смертности особенно, от его осложнений, от обострения и отягощения сердечно-сосудистых, легочных заболеваний и другой хронической патологии. В связи с вышеизложенным во всем мире остро стоит вопрос внедрения вакцины от коронавируса как обязательная ежегодная вакцина и улучшения организации коллективного иммунитета.

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

Конфликт интересов - не заявлен.

Финансирование – При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представителями.

Литература:

1. Approved by the National Association of Specialists in the Fight against Infections Associated with the Provision of Medical Care, and agreed with the relevant Commission of the Ministry of Health of the Russian Federation on Epidemiology.
2. *Badr H.S. et al.* The relationship between mobility models and COVID-19 transmission in the USA: a study using mathematical modeling // *Infection with the lancet.* 2020. Dis. 20, 1247-1254
3. *Bailey R., Swanson K.A., Lee P. et al.* Safety and immunogenicity of two candidates for an RNA-based vaccine against COVID-19 // *N. Engl. J. Med.* 2020. 383:2439.
4. *Baker R.E., Young V.K., Vecchi G.A., Metcalf K. J.E., Grenfell B.T.* A susceptible supply limits the role of climate in the early SARS-CoV-2 pandemic // *Nauka.* 2020. 369, 315-319
5. *Bogoch I.I. et al.* The potential for global spread of a new coronavirus from China // *J. Travel Med.* 27, taaa0111 2020.
6. *Brauner J. M. et al.* Conclusion on the effectiveness of government measures against COVID-19 // *Science.* 2020. 371, eabd9338.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Tracking COVID data. https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#cases_casesper100klast7days (CDC USA, 2020).
8. *Corbett K.S., Edwards D.K., Leist S.R. et al.* The development of a vaccine with SARS-CoV-2 mRNA became possible due to the readiness of the prototype for the pathogen // *Nature.* 2020. 586:567.
9. *Denning J. et al.* Determining the points of change in the spread of COVID-19 shows the effectiveness of interventions // *Nauka.* 2020. 369, eabb9789.
10. *Devi S.* The revival of COVID-19 in Iran // *Lancet.* 2020. 395, 1896.
11. European Center for Disease Prevention and Control. COVID-19. <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19-pandemic> (ECDC, 2021).
12. *Erased K.* Multicenter collaboration to investigate the causes of severe acute respiratory syndrome // *The Lancet.* 2003. 361:1730-3. doi: 10.1016/S0140-6736(03)13376-4
13. *Esper F., Vibel S., Ferguson D., Landry Jr., Kahn J.S.* Evidence of a new human coronavirus that is associated with respiratory diseases in infants and young

children // *J Infect Dis.* 2005. 191:492-8. doi: 10.1086/428138

14. Interim Guidelines "Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)", version 6 is available at: https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/122/original/28042020_%D0%9CR_COVID-19_v6.pdf (Accessed May 4, 2020).

15. *Flaxman S. et al.* Assessment of the impact of non-drug interventions on COVID-19 in Europe // *Nature.* 2020. 584, 257-261

16. *Gao K., Bao L., Mao H. et al.* 2020. Development of an inactivated candidate vaccine against SARS-CoV-2 // *Science* 369:77.

17. *Ge X.U., Li J.-L., Yang X.-L., Chmura A.A., Zhu G., Epstein J.H. et al.* Isolation and characterization of a coronavirus similar to SARS in bats that uses the ACE2 receptor // *Nature.* 2013. 503:535-8. doi: 10.1038/nature12711

18. *Giordano G. et al.* Simulation of the COVID-19 epidemic and implementation of national measures in Italy // *Nat. Med.* 2020. 26, 855-860.

19. *Haug N. et al.* Ranking the effectiveness of government measures to combat COVID-19 worldwide. *Natural. Hum. Vol.* 2020. 4, 1303-1312.

20. *Hodcroft E.B. et al.* The spread of the SARS-CoV-2 variant across Europe in the summer of 2020 // *Nature.* 2021. 595, 707-712.

21. *Hoffman M., Kleine-Weber H., Schroeder S. et al.* The penetration of SARS-CoV-2 into cells depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor // *Cell.* 2020.181:271.

22. *Imai N., Hogan A.B., Williams L. et al.* Interpretation of the efficacy estimates of the 2019 coronavirus disease vaccine (COVID-19) to justify simulation studies of vaccine exposure: a systematic review // *Wellcome Open Res.* 2021. 6: 185.

23. *Khan E. et al.* Lessons learned from the easing of restrictions related to COVID-19: an analysis of countries and regions in the Asia-Pacific region and Europe // *Lancet.* 2020. 396, 1525-1534.

24. *Krammer F.* Vaccines against SARS-CoV-2 are under development // *Nature.* 2020. 586: 516.

25. *Kremzner P., Mann P., Bosch J. et al.* Phase 1 evaluation of the safety and immunogenicity of a candidate vaccine based on mRNA-lipid nanoparticles against SARS-CoV-2 in human volunteers. // *medRxiv*, 2020. doi: 10.1101/2020.11.09.20228551, published on November 9, preprint: not reviewed.

26. *Kupferschmidt K., Vadman M.* Delta variant launches a new phase of the pandemic // *Science* 372, 1375-1376 (2021).

27. *Lai S., Bogoch I.I., Watts A., Khan K., Tatem A.* Preliminary risk analysis of the spread of the new coronavirus 2019 in China and beyond // *World pop* 2020. <https://www.worldpop.org/events/china>

28. *Lazzaro S., Giovani S., Mangiacchi S. et al.* Priming of CD8 T cells during mRNA vaccination is limited to antigen-presenting cells derived from bone marrow and may include antigen transfer from myocytes // *Immunology.* 2015. 146:312.

29. *Lee U., Moore M.J., Vaslieva N., Sui J., Wong K.K., Bern M.A. et al.* Angiotensin converting enzyme 2 is a functional receptor of the SARS coronavirus // *Nature.* 2003. 426:450-4. doi: 10.1038/nature02145

30. *Lemay P. et al.* Unraveling the introduction and perseverance in reviving COVID-19 in Europe // *Nature.* 2021. 595, 713-717.

31. *Li J., Li S., Gao G.F., Shi V.* The emergence, genomic diversity and global spread of SARS-CoV-2. *Nature.* December 2021. 600(7889): 408-418. doi: 10.1038/s41586-021-04188-6. Epub 2021, December 8th. Identification number: 34880490.

32. *Marino M., Scuderi F., Provenzano S. et al.* Skeletal muscle cells: from local inflammatory response to active immunity // *Gen Ter.* 2011. 18: 109.

33. *Matz K.M., Marzi A., Feldman H.* Ebola vaccine trials: progress in vaccine safety and immunogenicity // *Vaccine Expert Rev.* 2019. 18: 1229

34. *McIntosh K., Diz J. H., Becker V.B., Kapikyan A.Z., Chanok R.M.* Isolation of new viruses in tracheal organ cultures in patients with respiratory diseases // *Proc Natl Acad Sci USA.* 1967. 57:933-40. doi: 10.1073/pnas.57.4.933

35. *Ministry of Health of Brazil.* Coronavirus, Brazil. 2021. <https://covid.saude.gov.br/> (Accessed May 4, 2021).

36. National Health Service. A significant moment: the first patient of the National Health Service receives vaccination against COVID-19. <https://www.england.nhs.uk/2020/12/landmark-moment-as-first-nhs-patient-receives-covid-19-vaccination/> / Date: December 8, 2020, (accessed: December 1, 2021)

37. *Pei S., Kandula S., Shaman J.* Differential effect of intervention timing on the spread of COVID-19 in the United States. *Sci. Adv.* 6, eabd6370 (2020).

38. *Peiris J.S.M., Lai S.T., Poon L.L.M., Guan Y., Yam L.Y.C., Lim W., et al.* Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome // *The Lancet.* 2003 361:1319-25. doi: 10.1016/S0140-6736(03)13077-2

39. *Perkins T.A. et al.* Assessment of unobserved cases of SARS-CoV-2 infection in the United States // *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 117, 22597-22602 (2020).

40. *Perlman S., Netland J.* Coronaviruses after SARS: the latest data on replication and pathogenesis // *Nat Rev Microbiol.* 2009. 7:439-50. doi: 10.1038/nrmicro2147

41. *Polak F.P., Thomas S.J., Kitchin N. et al.* Clinical Trial Group C4591001. 2020. Safety and efficacy of the vaccine against COVID-19 with BNT162b2 mRNA // *N. Engl. J. Med.* 383:2603.

42. *Porgador A., Irwin K. R., Iwasaki A. et al.* The predominant role of directly transfected dendritic cells in the presentation of CD8+ antigen to T cells after immunization with gene weapons // *J. Exp. Med.* 1998. 188:1075.

43. Preliminary recommendations for preventing the spread of a new coronavirus infection (2019-nCoV) in medical organizations (Rosпотребнадзор letter No. 25.01.2020 02/847-2020-27) Available on: https://rospotrebнадzor.ru/region/korono_virus/ / punkt.php (Accessed April 2, 2020).

44. *Pullano G. et al.* Risk of import of a new coronavirus (2019-nCoV) at an early stage to Europe, January 2020. *Euro Surveill.* 2020. 25, 2000057

45. Reiches E., Krishna M., Harsh J. et al. Safety and immunogenicity testing of inactivated vaccine against SARS-CoV-2 -BBV152: Phase 1, double-blind randomized control trial // *The Lancet. Infect. Dis.* 2021. 21: S1473-3099(20)30942-7.
46. Richie H., Mathieu E., Rhodes-Girao L. et al. Coronavirus pandemic (COVID-19). Our world is in data. <https://ourworldindata.org/coronavirus> Date: 2020, Accessed: December 1, 2021
47. Russell T.U. et al. The impact of cases of international importation on the domestic spread of COVID-19: a study using mathematical modeling // *Lancet Public Health* 6, e12–e20 (2021).
48. Salye H. and others. Assessment of the burden of SARS-CoV-2 in France. *Science*. 2020. 369, 208-211.
49. Smith T.R.F., Patel A., Ramos S. et al. Immunogenicity of the candidate DNA vaccine against COVID-19 // *Nat. Commune*. 2020. 11: 2601.
50. Sudove S., Dominicki S., Montermann E. et al. Absorption and presentation of exogenous antigen and presentation of endogenously produced antigen by dendritic skin cells are equivalent pathways for initiating cellular immune responses after immunization with biological DNA // *Immunology*. 2009.128 (supplement. 1): e193.
51. Suranova T.G. Assessment of the readiness of medical organizations to prevent the introduction and spread of infectious diseases that pose a threat of an emergency of a sanitary and epidemiological nature. A textbook for doctors. Moscow, 2017. Ser. library of the All-Russian Service of Disaster Medicine.
52. Tapia M.D., Sou S.O., Ndiaye B.P. et al. The group of the Ebola Research Alliance in Zaire. Safety, reactogenicity and immunogenicity of the chimpanzee adenovirus-borne Ebola vaccine in adults in Africa: a randomized, blind, placebo-controlled phase 2 trial // *Infection with the lancet. Dis.* 2020. 20:707.
53. Tian X. and others. Investigation of measures to combat transmission of infection during the first 50 days of the COVID-19 epidemic in China // *Science*. 2020. 368, 638-642
54. Voisi M., Clemens S. A. S., Madhi S. A. et al. Oxford COVID Vaccine Trial Team. The year is 2021. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomized controlled trials in Brazil, South Africa and the United Kingdom // *Lancet*. 2021. 397:99.
55. Wang M., Hu Z. Bats as reservoir animals for the SARS coronavirus: the hypothesis is proven after 10 years of hunting for the virus // *Virolog Sin.* 2013. 28:315-7. doi: 10.1007/s12250-013-3402-x
56. Wang H., Zhang Y., Huang B. et al. Development of an inactivated candidate vaccine, BBIP-CorV, with powerful protection against SARS-CoV-2 // *Cell*. 2020. 182:713.
57. Wells K.R. et al. The impact of international travel and border control measures on the global spread of the new 2019 coronavirus outbreak // *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2020.117, 7504-7509.
58. World Health Organization. Weekly epidemiological reports on COVID-19 – 29 June 2021. <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---29-june-2021> (WHO, 2021). (Accessed May 4, 2020).
59. Yang, J. et al. Disclosure of two phases of early dynamics of intercontinental transmission of COVID-19 // *J. Travel Med.* 2020. 27, taaa200.
60. Yu J., Tostanoski L. H., Peter L. et al. DNA vaccine to protect against SARS-CoV-2 in rhesus monkeys // *Science*. 2020. 369:806.
61. Zaki A.M., van Bohemen S., Bestebroer T.M., Osterhaus A.D., Fouchier R.A. Isolation of a new coronavirus in a man with pneumonia in Saudi Arabia // *N Engl J Med*. 2012. 367:1814-20. doi: 10.1056/NEJMoa1211721
62. Zumla A., Hui D.S., Perlman S. Middle East respiratory syndrome // *The Lancet*. 2015. 386:995-1007. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60454-8

Контактная информация:

Тоқтасынова Гүлнұр Бауыржанқызы – магистрант 2 года обучения специальности «Медико-профилактическое дело», НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 010000, г. Астана, ул. Улы Дала 1/1.

E-mail: gulnurt0707@gmail.com

Телефон: 8775 369 92 77

Получена: 30 января 2022 / Принята: 20 февраля 2023 / Опубликовано online: 28 февраля 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.1.006

УДК 614.2 (048)

ОПЫТ СТРАН ПО ВНЕДРЕНИЮ ПРИНЦИПОВ «ЕДИНОЕ ЗДОРОВЬЕ». СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ОБЗОР.

Тогжан Ж. Акпанова¹⁻², <https://orcid.org/0000-0002-9041-1983>

Толбай К. Рахыпбеков³, <https://orcid.org/0000-0002-5699-3086>

¹ Министерство здравоохранения Республики Казахстан, г. Астана, Республика Казахстан;

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

³ Национальная ассоциация «Primary Health Care», г. Астана, Республика Казахстан.

Резюме

Актуальность: Глобальные последствия пандемии COVID-19 подчеркивают сегодня важность концепции «Единое здоровье» для системы здравоохранения, предусматривающей применение скоординированного, совместного, междисциплинарного и межсекторального подхода для устранения потенциальных или существующих рисков, возникающих на стыке «окружающая среда-животное-человек-экосистемы».

Целью работы является изучение опыта стран по внедрению концепции «Единое здоровье».

Стратегия поиска: сравнительный анализ публикаций по теме исследования, источников индексируемых в базах данных электронной библиотеки e-Library, Google Академия, Pubmed, Web of Science, Scopus. Анализу подлежал опыт внедрения принципов «Единое здоровье» в 26 странах из числа Европейского Союза, Южной Америки и Африки. Были рассмотрены такие темы, как: институциональная основа; механизмы межсекторального взаимодействия и программы/инструменты по внедрению концепции «Единое здоровье».

Результаты: В обзоре литературы проведен сравнительный анализ опыта внедрения концепции «Единое здоровье» в 26 странах. Осознавая важность «Единого здоровья» в общей концепции безопасности населения в последнее десятилетие странами начата активная политика по ее продвижению. Характерными чертами для страновых политик отмечается межсекторальность подхода с соответствующей поддержкой со стороны правительства страны, активность всех участников в продвижении инициативы и их инвестирование.

Ключевые слова: единое здоровье, зоонозные заболевания.

Summary

THE EXPERIENCE OF COUNTRIES IN IMPLEMENTING THE PRINCIPLES OF «ONE HEALTH». COMPARATIVE REVIEW.

Togzhan Zh. Akpanova¹⁻², <https://orcid.org/0000-0002-9041-1983>

Tolebay K. Pakhyrbekov³, <https://orcid.org/0000-0002-5699-3086>

¹ Ministry of Healthcare of Republic of Kazakhstan, Astana, Republic of Kazakhstan;

² NJSC "Astana Medical University", Astana, Republic of Kazakhstan;

³ «Primary Health Care» National Association, Astana, Republic of Kazakhstan.

Relevance: The global consequences of the COVID-19 pandemic emphasize today the importance of the concept of «One Health» for the health system, which provides for the use of a coordinated, joint, interdisciplinary and intersectoral approach to eliminate potential or existing risks arising at the interface of the «environment-animal-human-ecosystem».

The aim of the work is to study the experience of countries in implementing the concept of «One Health».

Search strategy: comparative analysis of publications on the research topic, sources indexed in the databases of the electronic library e-Library, Google Academy, Pubmed, Web of Science, Scopus. 26 countries from the European Union, South America and Africa were subject to analysis. The criteria defined are: institutional framework; mechanisms of intersectoral interaction and programs/tools for the implementation of the concept of «One Health».

Results: The literature review provides a comparative analysis of the experience of implementing the concept of «One Health» in 26 countries. Realizing the importance of «One Health» in the general concept of public safety, countries have launched an active policy to promote it in the last decade. Characteristic features of country policies are the intersectoral approach with appropriate support from the government of the country, the activity of all participants in promoting the initiative and their investment.

Keywords: one health, zoonotic diseases.

Түйіндеме

«БІРЫҢҒАЙ ДЕНСАУЛЫҚ» ҚАҒИДАТТАРЫН ЕНГІЗУ БОЙЫНША ЕЛДЕРДІҢ ТӘЖІРИБЕСІ. САЛЫСТЫРМАЛЫ ТАЛДАУ.

Тоғжан Ж. Ақпанова¹⁻², <https://orcid.org/0000-0002-9041-1983>Телебай К. Рахыпбеков³, <https://orcid.org/0000-0002-5699-3086>¹ Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі, Астана қ., Қазақстан Республикасы;² «Астана медицина университеті» КеАҚ, Астана қ., Қазақстан Республикасы;³ «Primary Health Care» халықтық ассоциация, Астана қ., Қазақстан Республикасы.

Өзектілігі: COVID-19 пандемиясының жаһандық салдары бүгінде «Қоршаған орта-жануарлар-адам-экожүйелер» түйіскен жерінде пайда болатын ықтимал немесе бар қауіптерді жою үшін үйлестірілген, бірлескен, пәнаралық және сектораралық тәсілді қолдануды көздейтін Денсаулық сақтау жүйесі үшін «Бірыңғай денсаулық» тұжырымдамасының маңыздылығын көрсетеді.

Жұмыстың мақсаты «Бірыңғай денсаулық» тұжырымдамасын енгізу бойынша елдердің тәжірибесін зерделеу болып табылады.

Іздеу стратегиясы: Зерттеу тақырыбы бойынша жарияланымдарды, e-Library, Google Academy, PubMed, Web of Science, Scopus электрондық кітапханасының дерекқорларында индекстелген дереккөздерді салыстырмалы талдау. Еуропалық Одақтың, Оңтүстік Американың және Африканың 26 елінде «Бірыңғай денсаулық» қағидаттарын енгізу тәжірибесі талдауға алынды. Институционалдық негіз; сектораралық өзара іс-қимыл тетіктері және «Бірыңғай денсаулық» тұжырымдамасын енгізу жөніндегі бағдарламалар/ құралдар сияқты тақырыптар қаралды.

Нәтижелері: Әдебиеттерге шолу 26 елде «Бірыңғай денсаулық» тұжырымдамасын енгізу тәжірибесіне салыстырмалы талдау жүргізді. Халық қауіпсіздігінің жалпы тұжырымдамасындағы «Бірыңғай денсаулықтың» маңыздылығын түсіне отырып, соңғы онжылдықта елдер оны ілгерілету бойынша белсенді саясатты бастады. Ел саясатына тән белгілер ел үкіметі тарапынан тиісті қолдаумен тәсілдің сектораралық сипаты, бастаманы ілгерілетудегі барлық қатысушылардың белсенділігі және оларды инвестициялау болып табылады.

Түйінді сөздер: бірыңғай денсаулық, зооноздық аурулар.

Библиографическая ссылка:

Ақпанова Т.Ж., Рахыпбеков Т.К. Опыт стран по внедрению принципов «единое здоровье». Сравнительный обзор // Наука и Здравоохранение. 2023. 1(Т.25). С. 50-58. doi 10.34689/SH.2023.25.1.006

Akpanova T.Zh., Pakhyrbekov T.K. The experience of countries in implementing the principles of «One health» Comparative review // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 1, pp. 50-58. doi 10.34689/SH.2023.25.1.006

Ақпанова Т.Ж., Рахыпбеков Т.К. «Бірыңғай денсаулық» қағидаттарын енгізу бойынша елдердің тәжірибесі. Салыстырмалы талдау // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2023. 1 (Т.25). Б. 50-58. doi 10.34689/SH.2023.25.1.006

Актуальность.

Люди, животные и окружающая среда играют значительную роль в возникновении и передаче различных инфекционных заболеваний [6].

Ежегодно миллионы людей и животных во всем мире поражаются зоонозными заболеваниями.[11]

Еще в 2010 году в отчете «Азиатско-Тихоокеанская стратегия по возникающим заболеваниям» было подсчитано, что около 60% возникающих человеческих инфекций носят зоонозный характер, и среди этих патогенов более 70% происходят от видов дикой природы [11, 14, 33]. Вновь возникшие заболевания у людей в последние десятилетия имели животное происхождение и были непосредственно связаны с продуктами животного происхождения [3].

Зоонозные заболевания представляют собой серьезную проблему для общественного здравоохранения и прямую опасность для здоровья человека, которая может даже привести к смерти [43]. Во всем мире 13 наиболее распространенных зоонозных инфекций оказали наибольшее влияние на

работников животноводства в странах с низким и средним уровнем дохода и, согласно отчету 2012 года «Составление карт очагов бедности и вероятных зоонозов» зоонозы стали причиной 2,4 миллиарда случаев заболеваний и 2,7 миллиона смертей среди людей в год в дополнение к их негативному воздействию на здоровье человека [21].

Глобальные последствия пандемии COVID-19 подчеркивают сегодня важность концепции «Единое здоровье» для системы здравоохранения, предусматривающей применение скоординированного, совместного, междисциплинарного и межсекторального подхода для устранения потенциальных или существующих рисков, возникающих на стыке «окружающая среда-животное-человек-экосистемы». Понятие «Единое здоровье» можно определить как «обобщенный и гибкий термин, который отражает стремление решать проблемы и взаимосвязи, существующие между здоровьем человека, животных и окружающей среды» [12].

Сегодня на все отрасли возложена большая

ответственность по предотвращению и снижению бремени от воздействия факторов окружающей среды, от построения продуктивного диалога между которыми зависит эффективность реализации концепции «Единое здоровье». Политики стран, осознавая роль межсекторального подхода, сегодня создают открытые площадки для всех стейкхолдеров и общественности для усиления своих действий по предотвращению зоонозных заболеваний.

Однако, как демонстрирует казахстанская практика, отсутствие структурированного подхода и низкая приверженность принципам «Единое здоровье» во всех отраслях, отсутствие институциональной основы и регулирующих норм, низкий уровень информированности специалистов отраслей, не позволяет трансформировать в должной мере концепцию «Единое здоровье» в страну.

В соответствии с рекомендациями ВОЗ, концепция «Единое здоровье», ориентированная на достижение 16 Целей в области устойчивого развития ООН, должна быть оптимизирована с учетом 10 основных оперативных функций службы общественного здравоохранения (СОЗ). Данный подход позволит структурированно подойти к определению ролей и границ профессиональной деятельности специалистов СОЗ и других секторов в реализации концепции «Единое здоровье».

Цель исследования: изучение опыта стран по внедрению концепции «Единое здоровье».

Стратегия поиска включала поиск публикации по теме исследования, индексируемых в базах данных электронной библиотеки e-Library, Google Академия, Pubmed, Web of Science, Scopus.

Были проанализированы 614 обзорных статей за период 2012-2022 года, определенные по поиску ключевых слов «зоонозные заболевания», «единое здоровье». *Критерии включения:* систематические обзоры, статьи на английском и русском языках. *Критерии исключения:* статьи, не имеющие доказательной базы, тезисы, личные сообщения. Для окончательного анализа было отобрано 52 источника.

Аналізу подлежал опыт внедрения 26 стран из числа Европейского Союза, Южной Америки и Африки. Критериями для сравнительного анализа были определены:

- I) институциональная основа для реализации инициатив;
- II) механизмы межсекторального взаимодействия и
- III) программы / инструменты по внедрению концепции «Единое здоровье».

Результаты.

Важность концепции «Единое здоровье»

Одной из проблем, стоящих в настоящее время перед человечеством, является распространение возникающих или вновь возникающих инфекционных заболеваний. Около 75% возникающих и повторно возникающих болезней являются либо зоонозными (распространяются между людьми и животными), либо трансмиссивными (передаются от инфицированных животных другим через насекомых) [45].

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) выделяет важную роль концепции «Единое здоровье»

для систем здравоохранения и определила как «подход к разработке и осуществлению программ, политики, законодательства и исследований, в рамках которого различные секторы взаимодействуют и работают вместе для достижения лучших результатов в области общественного здравоохранения» [9,49].

Подход «Единое здоровье» представляет собой беспрецедентно сложную глобальную задачу для сотрудничества между широким кругом заинтересованных сторон [38]. Подход «Единое здоровье» поддерживает глобальную безопасность в области здравоохранения за счет улучшения координации, сотрудничество и общение на интерфейсе человек-животное-окружающая среда для устранения общих угроз для здоровья, таких как зоонозные заболевания, противомикробная устойчивость, безопасность пищевых продуктов и другие [32, 42].

В качестве глобальной стратегии «Единое здоровье» признает взаимосвязь здоровья людей, животных, растений и окружающей среды на локальном и глобальном уровнях и использует целостный подход, поощряющий и расширяющий междисциплинарное сотрудничество, комплексные исследования, наращивание потенциала, клиническую практику, политики и коммуникации между многими заинтересованными сторонами [5,20,37,44,52].

Взгляд на здоровье с ракурса «единое целое» позволил рассмотреть понятие как «неразделимость и взаимное влияние сфер жизни человека, животных и окружающей среды» [29].

В связи с тем, что мир сталкивается с повторяющимися эпидемиями и другими проблемами общественного здравоохранения, подход «Единое здоровье» определяет в своей основе прогнозирование, обнаружение, профилактику и борьбу с инфекциями и другими проблемами, влияющими на здоровье и благополучие в интерфейсе человека, животных и экосистемы, что приведет к достижению Целей в области устойчивого развития ООН [19].

В своем исследовании А.А. Aguirre, из Университета Джорджа Мейсона при исследовании токсоплазмоза (разновидности зоонозной инфекции) подчеркивает важность междисциплинарного подхода, связывающего здоровье человека, здоровье животных и здоровье экосистемы и требует комплексных подходов, нарушающих дисциплинарные границы [5].

Интеграция между человеком-животным-окружающей средой необходима для разработки новых подходов к контролю зоонозных заболеваний [30].

С момента своего начала в 2020 году пандемия COVID-19 показала, что даже самые высокоразвитые и (по крайней мере, теоретически) лучше всего подготовленные системы здравоохранения во всем мире сталкиваются с трудностями при столкновении с ранее неизвестным вирусным инфекционным заболеванием зоонозного происхождения [28].

Пандемия COVID-19 напомнила нам о важности концепции «Единого здоровья», предполагая потенциально эффективное и скоординированное сотрудничество органов власти в смежных областях для достижения наиболее выгодных результатов в

отношении здоровья на благо животных, людей и окружающей среды на местном и глобальном уровне [39].

Вирус, вызывающий COVID-19, SARS-CoV-2, является зоонозным вирусом, что означает, что он может распространяться между людьми и животными, это означает подход «Единое здоровье» имеет решающее значение для устранения новых угроз заболеваниям, которые затрагивают как людей, так и животных. Один из уроков, извлеченных из COVID-19, заключается в том, что возникающие зоонозные инфекционные заболевания никуда не денутся, и борьба с новыми угрозами заболеваний, такими как COVID-19, Эбола и Зика, требует единого сотрудничества в области здравоохранения между организациями по охране здоровья людей, животных и окружающей среды [8].

По словам Генерального директора Всемирной организации здоровья Моники Елуа: «...Использование подхода «Единое здоровье», объединяющего все соответствующие секторы, имеет решающее значение для борьбы с глобальными угрозами здоровью, такими как обезьянья оспа, COVID-19 и вирус Эбола...» [4].

Пандемия COVID-19 нанесла огромный ущерб мировой экономике и продолжает угрожать жизни людей во всем мире. Незнание принципов подхода «Единое здоровье» в существующей системе здравоохранения оказалось уязвимым местом нашей политики в области здравоохранения. Социальное дистанцирование, изоляция и гигиена рук — это краткосрочные профилактические меры, введенные странами во всем мире, но их трудно поддерживать в долгосрочной перспективе. Таким образом, давно пора изменить наш одномерный подход к контролю и профилактике заболеваний. Рациональное применение стратегии «Единое здоровье» должно быть главным приоритетом для контроля над продолжающейся серьезной ситуацией [25].

Данная пандемия усилила актуальность подхода «Единое здоровье» в глобальном управлении инфекционными заболеваниями, в частности в международных усилиях по профилактике зоонозных инфекций. Риск появления инфекционных агентов, способных преодолеть видовой барьер, возрастает, поскольку новые инфекционные агенты способны быстро распространяться по всему миру из-за увеличения путешествий и торговли [24]. Зоонозные инфекции могут оказывать разрушительное воздействие на системы здравоохранения и экономику, приводя к многолетним социально-экономическим восстановлениям [16]. Возникновение и распространение зоонозного агента можно рассматривать как результат различных проблем в местных, национальных и глобальных механизмах управления [13].

Пандемия COVID-19 является глобальной проблемой общественного здравоохранения и оказывает разрушительное воздействие на здоровье, социальную жизнь и экономику во всем мире. Данная болезнь была зарегистрирована в более 200 странах мира, что привело к 50 миллионам случаев заболевания и 1,25 миллионам смертей во всем мире

[36]. Указанная проблема COVID-19 продемонстрировала ситуацию, в которой число новых и эндемичных заболеваний может нанести угрозу на все человечество [17,43]. Подход «Единое здоровье» имеет решающее значение для принятия решений по предотвращению, подготовке и реагированию на предстоящие угрозы здоровью [7].

«Единое здоровье» должно быть реализовано в качестве институционального инструмента общественного здравоохранения, особенно подходящего для установления приоритетов на основе фактических данных и поддержки принятия решений [22, 41].

Опыт стран, применяющих концепцию «Единое здоровье»

Для эффективного обеспечения готовности, выявления, оценки и реагирования в связи с возникающими зоонозами требуется многопрофильное и межотраслевое сотрудничество на основе подхода «Единое Здоровье» между Продовольственной и сельскохозяйственной организацией Объединенных Наций, Всемирной организацией охраны здоровья животных и Всемирной организацией здравоохранения было подготовлено трехстороннее руководство по решению проблем зоонозов в странах «Межотраслевой подход «Единое Здоровье» [3].

Трехстороннее руководство по зоонозам направлено на преимущества внедрения концепции «Единое здоровье», в документе описаны принципы, функции необходимые для внедрения данной концепции, примеры стран, применяющие инструменты «Единое здоровье» [41, 50].

Развивающиеся страны более подвержены высокому риску зоонозных заболеваний, учитывая характер контактов между животными и людьми, ограниченные возможности эпидемиологического надзора и ограниченные ресурсы. Имеющиеся системы здравоохранения все еще недостаточно подготовлены к эффективному реагированию на эпидемию в силу отсутствия закрепления данного подхода на страновом уровне [10].

Ключевыми аспектами успешного подхода «Единое здоровье» являются профилактическая медицина, активное наблюдение, передача знаний и многочисленные междисциплинарные совместные усилия [15,48].

Разработка и поддержка многосекторальной инициативы «Единое здоровье» требует рутинного, скоординированного и целенаправленного сотрудничества со стороны всех участников процесса [6,34,51].

Осознавая важность «Единого здоровья» в общей концепции безопасности населения в последнее десятилетие странами начата активная политика по ее продвижению путем принятия лучшего опыта и адаптации подходов и инструментов. Проведенное исследование в Иордании по снижению бремени от зоонозных заболеваний определило первостепенную важность концепции, рекомендуя создать единую платформу здравоохранения и эпидемиологического надзора для своевременности реагирования на вспышки, консолидацию усилий для быстрого решения инфекции

и снижения риска их повторного возникновения [27]. Многие исследователи придерживаются мнения, что для раннего и точного выявления зоонозов необходимо осуществлять надежный активный эпидемиологический надзор, охватывающий все компоненты подхода «Единое здоровье», с тем чтобы можно было принимать эффективные меры борьбы с ними [40]. «Единое здоровье» Для улучшения глобальной подготовки и реагирования на зоонозные заболевания признается подготовка и обучение к подходам «Единое здоровье» [46].

Согласно опыту стран, применяющих концепцию «Единое здоровье», описанных в трехстороннем руководстве по решению проблем зоонозов в странах «Межотраслевой подход «Единое Здоровье» можно сгруппировать страны с национальным и субсекторальным механизмом закрепления принципов концепции «Единое здоровье».

На национальном уровне в ряде стран институциональная основа закреплена путем создания национальной структуры в виде межотраслевых комитетов/комиссий/секретариата под руководством Правительства стран (Великобритания, Бангладеш, Коста-Рика, Мавритания, Монголия, Тайланд, Бутан и др.), или рабочих/технических групп (Канада, Камбоджи, Гана, Египет и др.). Деятельность данных структур закрепляется межсекторальным планом взаимодействия и поддерживается со стороны государства (продвижение инициатив и выделение субсидирования для реализации концепции). [3]

Некоторые страны координирующую функцию по реализации концепции «Единое здоровье» возлагают на академическую среду – образовательные организации (к примеру, университетская сеть Vietnam One Health University Network (VOHUN) во Вьетнаме и Малайзии), или создают соответствующую организационную структуру при каком-либо уполномоченном органе, зачастую в области здравоохранения (к примеру, в Иордании создан Центр коммуникации и информирования по вопросам здоровья, или подразделение при Национальном институте здравоохранения Пакистана). В других она формируется при каком-либо уполномоченном органе (субсекторальный механизм) в качестве структурной единицы (Управление ветеринарных служб при Министерстве здравоохранения Италии; в Индонезии национальный комитет перешел в Министерство развития человеческого потенциала и культуры) или в качестве партнерских взаимоотношений нескольких государственных органов с официальным признанием их сотрудничества (к примеру, в Малайзии и Коста-Рике объединяется служба здравоохранения и ветеринарная служба). [12]

Осознавая роль общества в эффективном внедрении концепции «Единое здоровье», в Колумбии консорциум состоит из частных и государственных организаций секторов здравоохранения и охраны здоровья животных (ветеринарии), в Намибии (министерства здравоохранения и социальных служб, ветеринарная ассоциация, министерство окружающей среды и туризма, министерство образования, местные органы власти и др.) и США (United States- The Centers for

Disease Control and Prevention-US-CDC), Департамент сельского хозяйства и Департамент внутренних дел) к работе привлекаются международные организации, профессиональные сообщества, средства массовой информации и др. [3]

Как показывает анализ, институциональная основа влияет на эффективность реализации концепции «Единое здоровье» в стране. Официально закреплённые структуры, осуществляющие реализацию и мониторинг за инициативами концепции «Единое здоровье», позволяют системно выстраивать работу на национальном уровне (к примеру, Бангладеш, Египет, Тайланд, Индонезия и др.). К примеру, в Катаре функционирует постоянно действующая межминистерская платформа для координации политики и практических мероприятий по борьбе с зоонозами, поддерживаемая государством. Отмечается и «спонтанный» подход, когда службы и другие организации сотрудничают только в случае возникновения чрезвычайной ситуации (к примеру, вспышка птичьего гриппа, COVID-19 и др), о чем свидетельствует опыт Иордании, Ганы, Пакистана, Египта и других. С одной стороны, первый подход – требует значительных инвестиций на создание и содержание структуры и реализацию его инициатив, с другой стороны – «решение проблем по мере их возникновения» не позволяет своевременности выявления вспышек зоонозных заболеваний и реагирования на них. Ориентируясь на передовые страны, демонстрирующие наилучший опыт внедрения концепции «Единое здоровье», которые свидетельствуют об официальном закреплении позиций организаций / подразделений с четким регламентированием их ответственности и полномочий. [6]

Работа структур, осуществляющих деятельность в рамках концепции, выстраивается в странах по горизонтальному и вертикальному принципу. Горизонтальный уровень предполагает равнозначное участие служб с распределением ответственности и вклада между участниками межсекторального координационного механизма в реализацию концепции. Данный принцип предполагает определение координатора, призванного решать организационные вопросы (инициировать совместные совещания, выстраивать коммуникационную стратегию между участниками) и проводить мониторинг реализации мероприятий концепции. Вертикальный принцип предполагает 3-х уровневый административный подход к реализации концепции: межминистерский (межсекторальный под руководством Правительства страны), межучрежденческий (локальный) и организационный (на уровне 1 организации или даже министерства). Однако, как показывает практика, данный принцип без осознания участниками важности концепции «Единое здоровье» не позволяет эффективной реализации инициатив и достижения ожидаемых результатов. Некоторыми странами в основе механизма взаимодействия используется инструмент ротации между службами, и предполагает наделением главенствующей роли (координатора) одного из участника по той или иной проблеме (к

примеру, птичий грипп - ветеринарная служба, COVID – служба здравоохранения и др.). При этом координатор или техническая группа на национальном уровне зачастую выполняет политическую функцию (определение идеологии, инвестиции и др.) и делегирует функцию координатора для сопровождения и проведения мониторинга инициатив по определенным направлениям и оценки их эффективности. [7]

Механизм взаимодействия между структурами регламентируется меморандумом о взаимопонимании, однако, данный документ несет зачастую «номинальный» характер, не закрепляет ответственность каждого участника (отсутствует стандартизация процедур).

Методологическая основа реализации концепции «Единое здоровье» в большинстве стран представлена планами действий по зоонозным заболеваниям в целом (к примеру, Египет, Индонезия, Камбоджи, США, Тайланд и др.) или по нозологиям в частности (к примеру, в Италии Комплексный план надзора за лихорадкой Западного Нила и другими зоонозными арбовирусными инфекциями, в Канаде, Малайзия, Гана и Колумбии - Программа по вопросам устойчивости к противомикробным препаратам и их применению; в Намибии – Национальная межотраслевая стратегия борьбы с бешенством), или на период решения проблемы (к примеру, Иордания, Египет и др.). Только в десятке странах, реализуется стратегия/программа/платформа «Единое здоровье», таких как Камерун, Танзания, Эфиопия и др. В Коста-Рике и Катаре деятельность выстроена на основе совместных протоколов служб, призванных реализовать эффективность системы. [5,22]

Внедрение межсекторального координационного механизма в США путем создания соответствующей координационной структуры и реализации программы по борьбе с пятнистой лихорадкой, позволили в 2002 году стране снизить ее вспышку. В Канаде с внедрением данного механизма и реализацией инициативы по созданию совместных лабораторий, консолидирующих ветеринарные и медицинские лабораторий, была отмечена положительная динамика по снижению зоонозных инфекций за счет своевременности выявления и предотвращения их распространения. Интересным является опыт Монголии и Уганды, в которых формализованы подходы к единому здоровью через разработку национальной платформы, позволяющей консолидировать информацию всех служб, быстрому формированию «групп реагирования» по выявленной вспышке, проведения профилактических мероприятий [12,8]. В Руанде это проявилось в развитии Единой рабочей силы здравоохранения, направленной на мобилизацию экспертов различных специальностей для управления вспышками инфекционных заболеваний, координации ответных мер и повышения потенциала специалистов отрасли. Национальная сеть единого здравоохранения (ReNOH), объединявшая все группы Единого здравоохранения, позволила выстроить активную информационную политики за счет работы академической среды (обучающиеся среднего и высшего образования, научно-педагогический

потенциал), практики (специалисты всех служб) и гражданского общества (местное общество и др.) во всех регионах страны [35].

По словам Генерального директора Всемирной организации здоровья *Tedros Adhanom Ghebreyesus* концепция «Единое здоровье» является одним из руководящих принципов нового международного соглашения о профилактике пандемий, обеспечении готовности к ним и реагирования на них. [10]

Успех программ «Единое здоровье» зависит от готовности ответственных органов за основные направления деятельности, требуется интеграция между организациями, а программы, основанные на подходе «Единое здоровье», должны быть расставлены по приоритетам, спланированы и реализованы [18].

Самый главный принцип в концепции «Единое здоровье» постоянная коммуникация между специалистами для принятия совместных мер по профилактике и борьбе с зоонозными заболеваниями. Более того, университеты и научно-исследовательские институты должны взять на себя инициативу по изменению мышления молодых ученых, чтобы уменьшить изолированность, когда речь идет о борьбе с инфекционными заболеваниями, имеющими значение для общественного здравоохранения [26,31].

В образовательных программах Америки, Великобритании, Италии, Турции есть курсы и дисциплины, изучающие принципы «Единого здоровья», где изучаются вопросы от возникновения зоонозных инфекций, устойчивости к противомикробным препаратам до изменения климата и создания устойчивой призм здорового сосуществования людей, животных в устойчивых экосистемах. Например, в Вашингтонском университете существует Департамент наук об окружающей среде и гигиене труда, где изучаются как факторы окружающей среды и рабочего места влияют на здоровье людей, Мичиганский университет, также имеет факультет глобального здоровья, где изучаются вопросы «Единого здоровья» [23,46].

Опыт изучения концепции «Единое здоровье» в Мельбурнском университете предполагает изучение «Единого здоровья» на уровне додипломного образования. Также, предполагается, что включение концепции «Единое здоровье» в учебные программы может помочь обучающимся усилить свое критическое мышление [47].

Подход «Единое здоровье» имеет решающее значение для решений по предотвращению, подготовке и реагированию на сложные угрозы [38].

Становлении концепции «Единое здоровье» в Республике Казахстан

Казахстан, как и большинство стран постсоветского пространства, стоит на этапе своего становления, и не имеет соответствующей институциональной и методологической основы для реализации концепции «Единое здоровье».

На сегодня, в Казахстане нет институциональной основы для реализации инициатив «Единое здоровье», вопросы «Единого здоровья» не закреплены в нормативно-правовых актах, нет определенного органа, ответственного за данный вопрос.

Пандемия COVID-19 стала отправной точкой к внедрению концепции «Единое здоровье», активации в работе Евразийского экономического союза при профилактике, диагностике, локализации и ликвидации очагов особо опасных, карантинных и зоонозных болезней животных, а также рассмотрению порядка проведения регионализации и компартиментализации, участия в инициативах международного сообщества (WHO, FAO и др.) [25,51].

Также, не предусмотрены механизмы межсекторального взаимодействия, отсутствует единый план по внедрению «Единого здоровья», где предусмотрено финансирование и ответственность каждого органа по каждому мероприятию.

В государственных программах развития здравоохранения, сельского хозяйства, окружающей среды нет мероприятий по внедрению концепции «Единое здоровье», также как и инструментов по его развитию.

В Казахстане в образовательную траекторию обучения медицинских специалистов не включены вопросы «Единого здоровья», в основном медицинские специалисты узнают о данной концепции во время дополнительного обучения или с началом работы [1]. Вместе с тем в программу обучения ветеринарных специалистов включены вопросы «Единого здоровья» [2].

Сегодня Казахстан продвигает данную концепцию через внедрение системы «Единое здоровье» в процесс подготовки специалистов общественного здравоохранения и ветеринарной службы.

Выводы. Межсекторальное сотрудничество в настоящее время признано ключевым фактором укрепления системы здравоохранения и интеграции систем здравоохранения во всем мире.

В настоящее время, после того как усилия всего мира были направлены на борьбу с пандемией, переход от простого «здоровья» к более широкой концепции «Единое здоровье» имеет решающее значение для достижения улучшенных результатов в области общественного здравоохранения.

Принципы «Единое здоровье» можно считать призывом к междисциплинарному/ межсекторальному сотрудничеству между специалистами в области здоровья человека, животных и окружающей среды, предполагающему создание соответствующей институциональной основы для реализации инициатив по снижению бремени от зоонозных заболеваний.

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. Всемирная организация здоровья животных (МЭБ). Круглый стол: «Единое здоровье» на повестке дня медицинских университетов Казахстана. <https://rr-europe.woah.org/ru/%D0%9D%D0%BE%D0%B5/>. (Дата обращения: 6.09.2022)

2. Всемирная организация здоровья животных (МЭБ). Внедрение принципов подхода «Единое здоровье» в ветеринарный образовательный процесс. <https://rr-europe.woah.org/ru/%D0%9D%D0%BE%D0%B2/>. (Дата обращения: 7.09.2022)

3. Межотраслевой подход «Единое здоровье»: трехстороннее руководство по решению проблемы зоонозов в странах / Продовольственная и сельскохозяйственная организация Объединенных Наций, Всемирная организация охраны здоровья животных, Всемирная организация здравоохранения. - Женева: [ФАО], 2019. - 164, [X] - Библиогр.: С. 152-158.

4. Пресс релиз Всемирной организации здравоохранения «Представлен совместный план действий «Единое здоровье» для устранения угроз здоровью людей, животных, растений и окружающей среды» [<https://www.who.int/ru/news/item/17-10-2022-one-health-joint-plan-of-action-launched-to-address-health-threats-to-humans--animals--plants-and-environment>]. (Дата обращения: 7.09.2022)

5. Aguirre A.A., Longcore T., Barbieri M., Dabritz H., Hill D., Klein P.N., et al. The One Health Approach to Toxoplasmosis: Epidemiology, Control, and Prevention Strategies // *Ecohealth*. 2019 Jun. 16(2):378-390. doi: 10.1007/s10393-019-01405-7. Epub 2019 Apr 3. Erratum in: *Ecohealth*. 2019 Jun 5: PMID: 30945159; PMCID: PMC6682582.

6. Anon. – Global Health Security Agenda. Available at: www.ghsagenda.org/about (accessed on 1 February 2019).

7. Ayobami O., Mark G., Kadri-Alabi Z., Achi C.R., Jacob J.C. COVID-19: an opportunity to re-evaluate the implementation of a One Health approach to tackling emerging infections in Nigeria and other sub-Saharan African countries // *J Egypt Public Health Assoc*. 2021 Aug 20. 96:26. doi: 10.1186/s42506-021-00085-y.

8. Bavinger J.C., Shantha J.G., Yeh S. Ebola, COVID-19, and emerging infectious disease: lessons learned and future preparedness // *Curr Opin Ophthalmol*. 2020 Sep. 31(5):416-422. doi: 10.1097/ICU.0000000000000683.

9. Bidaisee S., Macpherson C.N.L. Zoonoses and One Health: a review of the literature // *J Parasitol Res*. 2014. 2014:874345. <https://doi.org/10.1155/2014/874345>.

10. Buliva E. Emerging and Reemerging Diseases in the World Health Organization (WHO) Eastern Mediterranean Region—Progress, Challenges, and WHO Initiatives. 2017. 5(276).

11. CDC. 20.02.2018. One health. <https://www.cdc.gov/onehealth/> [Google Scholar] [Ref list]. (accessed: 7.08.2022)

12. Craddock S., Hinchliffe S. One world, one health? Social science engagements with the one health agenda // *Social Science & Medicine*. 2014, doi: 10.1016/j.socscimed.2014.11.016.

13. Figuié M. Towards a global governance of risks: international health organisations and the surveillance of emerging infectious diseases // *Journal of Risk Research*. 2014;17(4):469–483. doi: 10.1080/13669877.2012.761277.

14. Franck Cesar Jean, Bouley Timothy, Karesh W.B. LGFG. MCCPCASRM. B. Operational framework for strengthening human, animal and environmental public health systems at their interface Washington, D.C. : World Bank Group. [Internet]. 2018. Available from:

<https://documents.worldbank.org/en/publication/documents-reports/documentdetail/703711517234402168/>. [Ref list]. (accessed: 28.12.2022).

15. Garvey M. Bacteriophages and the One Health Approach to Combat Multidrug Resistance: Is This the Way? // *Antibiotics* (Basel). 2020 Jul 16;9(7):414. doi: 10.3390/antibiotics9070414.

16. Gatiso T.T., Ordaz-Németh I., Grimes T., Lormie M.M., Tweh C., Kühl H.S. et al. The impact of the Ebola virus disease (EVD) epidemic on agricultural production and livelihoods in Liberia // *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2018. 12(8): e0006580. doi:10.1371/journal.pntd.0006580.

17. Chakraborty I, Maity P. COVID-19 outbreak: Migration, effects on society, global environment and prevention // *Sci Total Environ*. 2020. Aug 1. 728:138882. doi: 10.1016/j.scitotenv.2020.138882. Epub 2020 Apr 22. PMID: 32335410. PMCID: PMC7175860.

18. Ghanbari M.K., Gorji H.A., Behzadifar M., Sane N., Mehedi N., Bragazzi N.L. One health approach to tackle brucellosis: a systematic review // *Trop Med Health*. 2020. Oct 20. 48:86. doi: 10.1186/s41182-020-00272-1.

19. Ghanbari M.K., Gorji H.A., Behzadifar M., Shoghli A., Martini M. Strategic planning, components and evolution in zoonotic diseases frameworks: one health approach and public health ethics // *J Prev Med Hyg*. 2022. Jan 31. 62(4):E981-E987. doi: 10.15167/2421-4248/jpmh2021.62.4.2323.

20. Ghanbari M.K., Gorji H.A., Behzadifar M., Sane N., Mehedi N., Bragazzi N.L. One health approach to tackle brucellosis: a systematic review // *Trop Med Health* 2020;48:86. <https://doi.org/10.1186/s41182-020-00272-1> e. Collection. 2020. 10.1186/s41182-020-00272-1

21. Grace D., Mutua F., Ochungo P., Kruska R., Jones K., Brierley L., Lapar L. et al. Zoonoses Project 4. Report to the UK Department for International Development. International Livestock Research Institute; Nairobi, Kenya: 2012. Mapping of poverty and likely zoonoses hotspots.

22. Humboldt-Dachroeden S, Mantovani A. Assessing Environmental Factors within the One Health Approach. *Medicina* (Kaunas). 2021. Mar 5. 57(3):240. doi: 10.3390/medicina57030240.

23. Institute for Global Health Michigan State University. <https://ighealth.msu.edu/one-health/> (Дата обращения: 4.08.2022)

24. Jones K.E., Patel N.G., Levy M.A., Storeygard A., Balk D., Gittleman J.L., Daszak P. Global trends in emerging infectious diseases // *Nature*. 2008. 451(7181):990–993. doi: 10.1038/nature065369.

25. Jorwal P., Bharadwaj S., Jorwal P. One health approach and COVID-19: A perspective // *J Family Med Prim Care*. 2020 Dec 31. 9(12):5888–5891. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_1058_20.

26. Katala B.Z., Mbugi E.V., Keyyu J.D., Fyumagwa R.D., Rweyemamu M.M., van Helden P.D., Dockrell H.M., Matee M.I. One Health approach in the prevention and control of mycobacterial infections in Tanzania: lessons learnt and future perspectives // *One Health Outlook*. 2019 Nov 27. 1:2. doi: 10.1186/s42522-019-0002-1. PMID: 33829123; PMCID: PMC7990093.

27. Khalid A. Kheirallah, Abdel-Hameed Al-Mistarehi, Lora Alsawalha, Zaidoun Hijazeen, et al. Prioritizing zoonotic diseases utilizing the One Health approach:

Jordan's experience // *One Health*, Volume 13, 2021, 100262, ISSN 2352-7714. <https://doi.org/10.1016/j.onehlt.2021.100262>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352771421000525>).

28. Leifels M., Khalilur Rahman O., Sam I.C., Cheng D., Chua F.J.D., Nainani D., Kim S.Y., Ng W.J., Kwok W.C., Sirikanchana K., Wuertz S., Thompson J., Chan Y.F. The one health perspective to improve environmental surveillance of zoonotic viruses: lessons from COVID-19 and outlook beyond // *ISME Commun*. 2022. 2(1):107. doi: 10.1038/s43705-022-00191-8.

29. Machalaba C.C., Salerno R.H., Barton Behravesh C., Benigno S., Berthe F.C.J., Chungong S. et al. Institutionalizing One Health: From Assessment to Action // *Heal Secur*. 2018. 16(S1):S37–43. doi: 10.1089/hs.2018.0064.

30. Mackenzie J.S., McKinnon M., Jeggo M. One Health: From Concept to Practice // *Confronting Emerging Zoonoses*. 2014 Jul 19:163–89. doi: 10.1007/978-4-431-55120-1_8. PMCID: PMC7122847.

31. Marvasi M., Casillas L., Vassallo A., Purchase D. Educational Activities for Students and Citizens Supporting the One-Health Approach on Antimicrobial Resistance // *Antibiotics* (Basel). 2021 Dec 11. 10(12):1519. doi: 10.3390/antibiotics10121519. PMID: 34943732; PMCID: PMC8698298.

32. Min B., Allen-Scott L.K., Buntain B. Transdisciplinary research for complex One Health issues: A scoping review of key concepts // *Prev. Vet. Med*. 2013. 112:222–229. doi: 10.1016/j.prevetmed.2013.09.010.

33. Morand S., McIntyre K.M., Baylis M. Domesticated animals and human infectious diseases of zoonotic origins: domestication time matters // *Infect Genet Evol*. 2014. 24:76–81. [PubMed] [Google Scholar].

34. Murphy S.C., Negrón M.E., Pieracci E.G., Deressa A., Bekele W., Regassa F., et al. One Health collaborations for zoonotic disease control in Ethiopia // *Rev Sci Tech*. 2019 May. 38(1):51-60. doi: 10.20506/rst.38.1.2940. PMID: 31564741.

35. Nyatanyi T., Wilkes M., McDermott H. et al. Implementing One Health as an integrated approach to health in Rwanda. *BMJ Glob Health*. 2017;2(1):e000121. Published 2017 Feb 21. doi:10.1136/bmjgh-2016-000121.

36. OECD "The territorial impact of COVID-19: Managing the crisis and recovery across levels of government", OECD Policy Responses to Coronavirus (COVID-19), OECD Publishing, Paris, 2021, <https://doi.org/10.1787/a2c6abaf-en>.

37. One Health Commission. What is One Health. Available from: https://www.onehealthcommission.org/en/why_one_health/what_is_one_health/. (accessed on February 15, 2021).

38. Osterhaus A.D., Vanlangendonck C., Barbeschi M., Brusckhe C.J., Christensen R., et al. Make science evolve into a One Health approach to improve health and security: a white paper // *One Health Outlook*. 2020. 2(1):6. doi: 10.1186/s42522-019-0009-7.

39. Pramod R.K., Nair A.V., Tambare P.K., et al. Reverse zoonosis of coronavirus disease-19: Present status and the control by one health approach // *Vet World*. 2021. Oct. 14(10): 2817-2826. doi: 10.14202/vetworld.2021.2817-2826.

40. Rahman M.T., Sobur M.A., Islam M.S., Levy S., Hossain M.J., El Zowalaty M.E., Rahman A.T., Ashour H.M. Zoonotic Diseases: Etiology, Impact, and Control // *Microorganisms* 2020, 8, 1405. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8091405>.

41. Sinclair J.R. Importance of a One Health approach in advancing global health security and the Sustainable Development Goals // *Rev Sci Tech*. 2019 May. 38(1):145-154. doi: 10.20506/rst.38.1.2949. PMID: 31564744.

42. Sorvillo T.E., Rodriguez S.E., Hudson P., Carey M., Rodriguez L.L., Spiropoulou C.F., Bird B.H., Spengler J.R., Bente D.A. Towards a Sustainable One Health Approach to Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Prevention: Focus Areas and Gaps in Knowledge // *Trop Med Infect Dis*. 2020 Jul 7. 5(3):113. doi: 10.3390/tropicalmed5030113

43. Streinu-Cercel A. Ebola virus disease // *Germes*. 2014. 4(3):58. doi: 10.11599/germes.2014.1056. [PubMed]

44. Streinu-Cercel A., et al. Ebola virus disease – a global threat // *Germes*. 2014. 4(3):58. doi: 10.11599/germes.2014.1057. [CrossRef] [Google Scholar].

45. Taylor L., Latham S., Woolhouse M. Risk Factors for Human Disease Emergence. *Philosophical transactions of the Royal Society of London // Series B, Biological sciences*. 2001. 356. 983-9. 10.1098/rstb.2001.0888.

46. Varer Akpinar, Seyfi C., Seyfi D. Medical interns' attitudes towards One Health approach // *Turkish Journal of Biochemistry*, vol. 47, no. 1, 2022, pp. 137-144. <https://doi.org/10.1515/tjb-2021-0078>.

47. Villanueva-Cabezas JP, Winkel KD, Campbell PT, Wiethoelter A, Pfeiffer C. One Health education should be early, inclusive, and holistic. *Lancet Planet Health*. 2022 Mar;6(3):e188-e189. doi: 10.1016/S2542-5196(22)00018-3. PMID: 35278384

48. World Health Organization (WHO) (2008). – International Health Regulations 2005 WHO, Geneva, Switzerland. <https://www.who.int/ru/publications/i/item/9789241580410> (accessed on 7 June 2018).

49. WHO (2020). One health. WHO. <http://www.who.int/features/qa/one-health/en/>. Accessed 17 Apr 2020.

50. WHO/OIE/FAO. Taking a Multisectoral One Health Approach: A Tripartite Guide to Addressing Zoonotic Diseases in Countries [Internet]. 2019. Available from: <http://www.fao.org/documents/card/en/c/CA2942EN>.

51. World Organisation for Animal Health (OIE) (2018). – The OIE PVS Pathway. OIE, Paris, France. Available at:

www.oie.int/solidarity/pvs-pathway/ (accessed on 6 June 2018).

52. Zinsstag J., Schelling E., Waltner-Toews D., Tanner M. From “one medicine” to “one health” and systemic approaches to health and well-being // *Prev. Vet. Med*. 2011. 101:148–156. doi: 10.1016/j.prevetmed.2010.07.003. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].

References: [1-4]

1. Vsemirnaya organizatsiya zdorov'ya zhivotnykh (MEB). Kruglyi stol: «Edinoe zdorov'e» na povestke dnya meditsinskikh universitetov Kazakhstana. [World Organization for Animal Health (OIE). Round table: «One health» on the agenda of medical universities of Kazakhstan]. <https://rr-europe.woah.org/ru/%D0%9D%/>. (Accessed: 6.09.2022). [in Russian]

2. Vsemirnaya organizatsiya zdorov'ya zhivotnykh (MEB). Vnedrenie printsipov podkhoda «Edinoe zdorov'e» v veterinarnyi obrazovatel'nyi protsess. [World Organization for Animal Health (OIE). Implementation of the principles of the «One Health» approach in the veterinary educational process. <https://rr-europe.woah.org/ru/%D0%9D%/>. (Accessed: 7.09.2022). [in Russian]

3. Mezhotraslevoi podkhod «Edinoe zdorov'e»: trekhstoronnee rukovodstvo po resheniyu problemy zoonozov v stranakh [Taking a multisectoral, one health approach: a tripartite guide to addressing zoonotic diseases in countries]. *Prodovol'stvennaya i sel'skokhozyaistvennaya organizatsiya Ob'edinennykh Natsii, Vsemirnaya organizatsiya okhrany zdorov'ya zhivotnykh, Vsemirnaya organizatsiya zdavookhraneniya* [World Health Organization, Food and Agriculture Organization of the United Nations & World Organisation for Animal Health]. Zheneva. [FAO], 2019. - 164, [X] Bibliogr.: pp. 152-158. [in Russian]

4. Press reliz Vsemirnoi organizatsii zdavookhraneniya «Predstavlen sovmestnyi plan deistvii «Edinoe zdorov'e» dlya ustraneniya ugroz zdorov'yu lyudei, zhivotnykh, rastenii i okruzhayushchei sredy». [Press release of the World Health Organization «A joint action plan «One Health» has been presented to eliminate threats to the health of people, animals, plants and the environment»]. <https://www.who.int/ru/news/item/17-10-2022-one-health-joint-plan-of-action-launched-to-address-health-threats-to-humans--animals--plants-and-environment>. (Accessed: 7.09.2022). [in Russian]

Корреспондирующий автор:

Акланова Тогжан Жомартовна – докторант 2 года обучения по специальности «Общественное здравоохранение» НАО «Медицинский университет Астана», Главный эксперт Управления медицинского образования Департамента науки и человеческих ресурсов Министерства здравоохранения Республики Казахстан, г. Астана, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 001000, г. Астана, ул. Мичурина 140А.

e-mail: t.shalaganova@mail.ru

Телефон: +77057953949

Received: 21 October 2022 / Accepted: 16 January 2023 / Published online: 28 February 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.1.007

UDC 616.12-008.4; 615.065

ESTIMATION OF THE WARFARIN DOSE IN HEART FAILURE PATIENTS WITH IMPLANTED MECHANICAL CIRCULATORY SUPPORT DEVICE

Madina R. Zhalbinova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-9704-8913>

Saule E. Rakhimova¹, <http://orcid.org/0000-0002-8245-2400>

Saltanat A. Andosova³, <https://orcid.org/0000-0001-7259-183X>

Gulbanu A. Akilzhanova⁴, <https://orcid.org/0000-0002-0286-8386>

Makhabbat S. Bekbosynova³, <https://orcid.org/0000-0003-2834-617X>

Ainur R. Akilzhanova^{1,2}, <http://orcid.org/0000-0001-6161-8355>

¹ National Laboratory Astana, Nazarbayev University, Astana, the Republic of Kazakhstan;

² L.N. Gumilyov Eurasian National University, Astana, the Republic of Kazakhstan;

³ National Research Cardiac Surgery Center, Astana, the Republic of Kazakhstan;

⁴ Pavlodar branch of NCJSC «Semy Medical University», Pavlodar, the Republic of Kazakhstan.

Abstract

Relevance. Left ventricular assist device (LVAD) is an alternative treatment for heart failure (HF) patients which improves patient's quality of life at their end-stage. Despite to the improvement LVAD is beleaguered with thrombosis/bleeding complications in 70% of HF patients after implantation. An anticoagulant treatment of warfarin is usually prescribed to reduce thrombosis complications. However, due to the incorrect dosage of the treatment thrombosis/ bleeding complications still happen. Warfarin dose could be identified by genetic variants of vitamin K-epoxide reductase complex (*VKORC1*) and the cytochrome P450-2C9 (*CYP2C9*) which account for 50% of dose variability.

Aim. The aim of our investigation is to identify variability of warfarin dose according to the genotype polymorphisms of genes and their difference from the clinical dosage in HF patients.

Materials and methods. The case series study included 98 HF patients (without complications – 74 patients, with complications – 24 patients) with prescribed warfarin treatment after device implantation. Clinical warfarin dosage difference was identified between genotype polymorphisms of rs9923231, rs9934438 in *VKORC1* gene. Furthermore, warfarin dosage was calculated according to the genetic test results and compared with clinical dosage.

Results. Warfarin dosage according to the clinical protocol between three genotypes of polymorphisms in *VKORC1* gene showed significant difference. HF patients were prescribed with higher warfarin dosage with wild type genotype polymorphism of rs9934438 in *VKORC1* gene than with mutant genotype $< 2.5\text{mg}$ (3.88 ± 1.25 vs. 2.44 ± 0.81 , $p = 0.00005$).

Conclusion. Genotype-guided warfarin dosing may estimate accurate dose and potentially improve outcomes in LVAD patients.

Keywords: heart failure, anticoagulant therapy, warfarin, gene polymorphism.

Резюме

РАСЧЕТ ДОЗЫ ВАРФАРИНА У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С ИМПЛАНТИРОВАННЫМ УСТРОЙСТВОМ МЕХАНИЧЕСКОЙ ПОДДЕРЖКИ КРОВООБРАЩЕНИЯ

Мадина Р. Жалбинова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-9704-8913>

Сауле Е. Рахимова¹, <http://orcid.org/0000-0002-8245-2400>

Салтанат А. Андосова³, <https://orcid.org/0000-0001-7259-183X>

Гульбану А. Акильжанова⁴, <https://orcid.org/0000-0002-0286-8386>

Махаббат С. Бекбосынова³, <https://orcid.org/0000-0003-2834-617X>

Айнур Р. Акильжанова^{1,2}, <http://orcid.org/0000-0001-6161-8355>

¹ National Laboratory Astana, Назарбаев Университет, г. Астана, Республика Казахстан;

² Евразийский национальный университет имени Л.Н. Гумилева, г. Астана, Республика Казахстан;

³ АО «Национальный научный кардиохирургический центр», г. Нур-Султан, Республика Казахстан;

⁴ Павлодарский филиал НАО «Медицинский университет Семей», г. Павлодар, Республика Казахстан.

Введение. Вспомогательное механическое устройство левого желудочка (Left ventricular assist device, LVAD) является альтернативным методом лечения пациентов с сердечной недостаточностью (СН), которое улучшает

качество жизни пациентов на терминальной стадии. Несмотря на улучшение, LVAD сопровождается тромбозами/кровотечениями у 70% пациентов с СН после имплантации. Антикоагулянтное лечение варфарином обычно назначают для уменьшения осложнений тромбоза. Однако из-за неправильной дозировки лечения осложнения тромбоза/кровотечения все же случаются. Дозу варфарина можно определить по генетическим вариантам комплекса витамин К-эпоксидредуктазы (*VKORC1*) и цитохрома P450-2C9 (*CYP2C9*), которые влияют на вариабельности дозы на 50%.

Цель. Целью нашего исследования является выявление вариабельности дозы варфарина в зависимости от генетических полиморфизмов генов и их отличия от клинической дозы у больных СН.

Материалы и методы. В исследование серии случаев включены 98 пациентов с СН (без осложнений – 74 пациента, с осложнениями – 24 пациента), получавших лечение варфарином после имплантации устройства. Выявлена клиническая разница в дозировке варфарина между полиморфизмами генотипов rs9923231, rs9934438 гена *VKORC1*. Кроме того, дозировка варфарина рассчитывалась по результатам генетического теста и сравнивалась с клинической дозировкой.

Результаты. Дозировка варфарина согласно клиническому протоколу между тремя генотипами полиморфизмов гена *VKORC1* показала значительную разницу. Пациентам с СН назначали более высокие дозы варфарина при диком типе полиморфизма rs9934438 гена *VKORC1*, чем при мутантном генотипе $<2,5$ мг ($3,88 \pm 1,25$ против $2,44 \pm 0,81$, $p = 0,00005$).

Выводы. Дозирование варфарина с учетом генотипа может дать точную оценку дозы и потенциально улучшить исходы у пациентов с LVAD.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, антикоагулянтная терапия, варфарин, полиморфизм генов.

Түйіндеме

МЕХАНИКАЛЫҚ ҚАН АЙНАЛЫМЫН ҚОЛДАЙТЫН ҚҰРЫЛҒЫСЫ ИМПЛАНТАЦИЯЛАНҒАН ЖҮРЕК ЖЕТКІЛІКСІЗДІГІ БАР НАУҚАСТАРДА ВАРФАРИН ДОЗАСЫН ЕСЕПТЕУ

Мадина Р. Жалбинова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-9704-8913>

Сауле Е. Рахимова¹, <http://orcid.org/0000-0002-8245-2400>

Салтанат А. Андосова³, <https://orcid.org/0000-0001-7259-183X>

Гульбану А. Акильжанова⁴, <https://orcid.org/0000-0002-0286-8386>

Махаббат С. Бекбосынова³, <https://orcid.org/0000-0003-2834-617X>

Айнур Р. Акильжанова^{1,2}, <http://orcid.org/0000-0001-6161-8355>

¹ National Laboratory Astana, Назарбаев университеті, Астана қ., Қазақстан Республикасы;

² Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті, Астана қ., Қазақстан Республикасы;

³ «Ұлттық ғылыми кардиохирургия орталығы» АҚ, Астана қ., Қазақстан Республикасы;

⁴ «Семей Медицина университеті» ҚеАҚ Павлодар филиалы, Павлодар қ., Қазақстан Республикасы.

Өзектілігі. Сол жақ қарыншаның көмекші механикалық құрылғысы (Left ventricular assist device, LVAD) жүрек жеткіліксіздігі (ЖЖ) бар науқастарға арналған балама емдеу әдісі болып табылады, ол соңғы сатыдағы пациенттердің өмір сапасын жақсартады. Жақсарғанына қарамастан, 70% ЖЖ пациенттерінде тромбоз/қан кету асқынулары пайда болады LVAD имплантациясынан кейін. Тромбоздың асқынуын азайту үшін антикоагулянттық емдеу варфаринмен әдетте тағайындалады. Дегенмен, тромбоз/қан кету асқынулары емдеудің дұрыс емес дозасынан туындайды. Дозаның өзгергіштігіне 50%-ға әсер ететін, К витаминінің эпоксид-редуктаза кешенінің (*VKORC1*) және P450-2C9 цитохромының (*CYP2C9*) генетикалық нұсқалары арқылы варфариннің дозасын анықтауға болады.

Мақсаты. Біздің зерттеуіміздің мақсаты гендік полиморфизмге байланысты варфарин дозасының өзгергіштігін және олардың жүрек жеткіліксіздігі бар науқастардағы клиникалық дозадан айырмашылығын анықтау болып табылады.

Материалдар мен әдістер. Жағдайлар сериясына зерттеуге LVAD құрылғысы имплантациясынан кейін варфаринмен емделген 98 ЖЖ пациенттері (асқынулары жоқ – 74 пациент, асқынулары бар – 24 пациент) қамтылды. Варфарин дозасының клиникалық айырмашылығы *VKORC1* генінде полиморфизмдерінің rs9923231 және rs9934438 генотиптерінің арасында анықталды. Сонымен қатар, варфариннің дозасы генетикалық сынақ нәтижелері бойынша есептелді және клиникалық дозамен салыстырылды.

Нәтижелер. *VKORC1* гендік полиморфизмінің үш генотипі арасындағы варфарин клиникалық дозасы айтарлықтай айырмашылықты көрсетті. ЖЖ бар емделушілер *VKORC1* генінің rs9934438 полиморфизмінде, мутантты генотипке қарағанда ($<2,5$ мг) жабайы типте варфариннің жоғары дозасын қабылдады, ($3,88 \pm 1,25$ қарсы $2,44 \pm 0,81$, $p = 0,00005$).

Қорытынды. Варфариннің генотипі бойынша дозаның нақты дозасын анықтауға және LVAD пациенттеріндегі нәтижелерді жақсартуы мүмкін.

Түйін сөздер: жүрек жеткіліксіздігі, антикоагулянттық терапия, варфарин, гендер полиморфизмі.

Bibliographic citation:

Zhalbinova M.R., Rakhimova S.E., Andosova S.A., Akilzhanova G.A., Bekbosynova M.S., Akilzhanova A.R. Estimation of the warfarin dose in heart failure patients with implanted mechanical circulatory support device // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 1, pp. 59-66. doi 10.34689/SH.2023.25.1.007

Жалбинова М.Р., Рахимова С.Е., Андосова С.А., Акильжанова Г.А., Бекбосынова М.С., Акильжанова А.Р. Расчет дозы варфарина у пациентов с сердечной недостаточностью с имплантированным устройством механической поддержки кровообращения // *Наука и Здравоохранение*. 2023. 1(Т.25). С. 59-66. doi 10.34689/SH.2023.25.1.007

Жалбинова М.Р., Рахимова С.Е., Андосова С.А., Акильжанова Г.А., Бекбосынова М.С., Акильжанова А.Р. Механикалық қан айналымын қолдайтын құрылғысы имплантацияланған жүрек жеткіліксіздігі бар науқастарда варфарин дозасын есептеу // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2023. 1 (Т.25). Б. 59-66. doi 10.34689/SH.2023.25.1.007

Introduction

Heart failure (HF) is one of the significant problems in the healthcare which affects 30 million people in the worldwide [7]. The gold standard treatment of the HF patients is heart transplantation at the end-stage which is not available for every patient due to the donor shortage [11]. However, there is an alternative treatment which is known as left ventricular assist device (LVAD). LVAD is implanted at the end-stage of HF patients [18, 15]. Implantation of LVAD device improves patient's quality of life and decreases mortality with survival rate for 80%, whereas heart transplantation performs survival rate for 86%. LVAD could be implanted as a bridge-to-transplantation (BTT) for the short term treatment and as a destination therapy (DT) for the long term support, depending on the patient's medical indication. Device implantation helps to prolong patient's life before availability of the heart donor [11, 4].

Despite to the improvements of the quality life HF patients have increased risk to thromboembolism complications due to the contact of the blood with the non-biologic surface and presence of the high non-physiological shear stress at the blade region of the device [21, 5]. Consequently, to reduce risks of thromboembolic complications and pump thrombosis patients are prescribed with anticoagulant and antiplatelet therapy after LVAD implantation [5, 14].

However, thrombosis and bleeding complications still occur with anticoagulant treatment due to the incorrect dosage of the therapy which causes over- and under-coagulation [18, 12].

Warfarin is an anticoagulant treatment that is usually prescribed for HF patients to prevent thrombosis events by inhibiting synthesis of vitamin K dependent clotting factors [13, 19]. Drug dosing is processed by weakly measurement of the International Normalized Ratio (INR) of individual patient. The initial warfarin dosage might range from 3 – 5 mg per day. However, to achieve stable INR 2-3 level warfarin dose might vary from 1 - 20 mg per day. The identification of correct warfarin dosage can take long period of time from weeks to months which increases risks to the development of the complications with over- and under-coagulation of the drug [10].

On the other hand, dose variability of warfarin could be identified by genetic variants of vitamin K-epoxide reductase complex (VKORC1) and the cytochrome P450-2C9 (CYP2C9) which account for 50% of dose variability. VKORC1 and CYP2C9 genes are involved in the drug metabolism and action [18, 21].

In 2007, Food and Drug administration (FDA) mentioned on the warfarin label that genotypes of VKORC1 and CYP2C9 could be helpful in identification the initial warfarin dose. Furthermore, warfarin dose could be also identified by online algorithm which is available on <http://www.warfarindosing.org> [10].

Warfarin dosage show 30% of variability in European or Asian populations according to the genome - wide association studies (GWAS) [16].

Investigations found that genotype frequency of VKORC1 and CYP2C9 genes differentiates among European-American and African-American populations. Genotype polymorphisms of VKORC1 and CYP2C9 genes could predict optimal warfarin dosage which will prevent over- and under-coagulation and therefore reduce complications after LVAD implantation [18, 3].

Investigations conclude that warfarin dose may vary according to the genotype frequency of single nucleotide polymorphisms (SNP) in VKORC1 and CYP2C9 genes. Thus, **the aim** of our investigation is to identify variability of warfarin dose according to the genotype polymorphisms of rs9934438, rs9923231 in VKORC1 gene and difference of the genetic dosage from the clinical dosage of warfarin in HF patients with implanted LVAD device.

Materials and methods*Participant recruitment.*

The case series study included 98 patients with end stage heart failure (age ≥ 18) with implanted continuous flow LVAD devices during 2011-2016, treated in National Research Cardiac Surgery Center, Astana. HF patients were implanted with LVAD devices as BTT and DT depending on medical indications. There were implanted three type of devices:

1. HeartWare HVADs (HW);
2. HeartMate II (HM2);
3. HeartMate III (HM3);

Patients were diagnosed with ischemic cardiomyopathy ($n = 44$, ICM), dilated cardiomyopathy ($n = 40$, DCM), hypertrophic cardiomyopathy ($n = 11$, HCM) and valvular heart disease ($n = 3$, VHD). Baseline demographic characteristics of HF patients are summarized in Table 1. Venous blood samples were recruited into sterile vacutainers with K2EDTA at the National Research Cardiac Surgery Center (NRCSC) for genotyping.

Anticoagulant therapy with warfarin were prescribed to HF patients with according to the clinical protocol of the Ministry of Healthcare of the Republic of Kazakhstan. Warfarin dose was corrected to maintain international normalized (INR) ratio range between 2.25-3.25 ($2.99 \pm$

1.15 mg/day). Further, in current manuscript warfarin dosing according to the clinical protocol mentioned as “clinical dosage”. “Clinical dosage” of the warfarin was monitored from the initial dose (1st month) then in the 3rd month, 6th month and 12th month (Fig. 1). Patients had LVAD complications such as thrombosis, bleeding and infections. Consequently, HF patients were classified into two groups: Group 1, $n = 74$ (without complications); Group 2, $n =$ (with complications); In our previous manuscript, demographic

characteristics and biochemical parameters were compared between these two groups (Zhalbinova et al., 2022). Therefore, basic demographic characteristics of all 98 HF patients and comparison between Group 1 and Group 2 are summarized in Table 1. Furthermore, monthly (1st month, 3rd, 6th and 12th) “clinical dosage” of the warfarin was shown between HF patients groups without and with complications (Fig. 1).

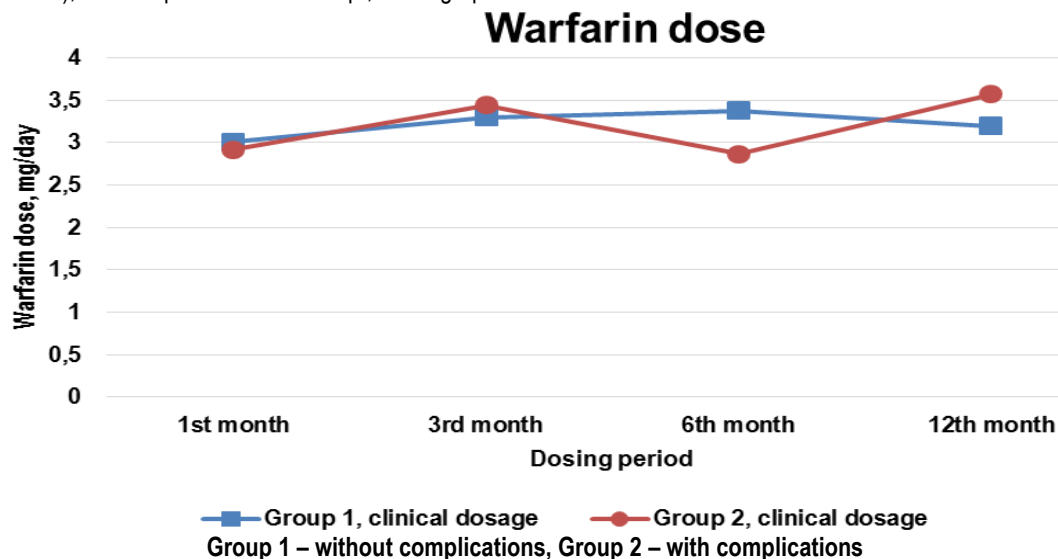


Figure 1. Clinical dosage of warfarin between HF patients with/without complications.

The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. The Ethics Committees of the National Laboratory Astana, Nazarbayev University (No.16 from 11 March 2015) and the National Research Cardiac Surgery Center (NRCC), Astana, Kazakhstan (No.16 from 24 April 2015) approved the research protocol. Written informed consent was obtained from all HF patients.

DNA Extraction and genotyping

DNA samples were extracted from 200 μ L blood samples by using the PureLink™ Genomic DNA Mini Kit (Invitrogen). The concentration and purity of genomic DNA were performed on NanoDrop™ Spectrophotometer (ThermoFisher Scientific). Therefore, DNA samples were genotyped for twenty-one SNPs by using real-time polymerase chain reaction (qPCR) with allele discrimination using TaqMan Real Time PCR Assay on a 7900HT Fast Real-Time PCR System (Applied Biosystems). Method of qPCR was explained in details in previously published manuscript [21].

Selection of SNPs

Overall our study included evaluation of twenty-one polymorphisms in genes that are associated with cardiovascular diseases, blood coagulation system, involved in the metabolism and action of the anticoagulant drug. A list of SNPs and used primers are available elsewhere [21]. Moreover, in this particular study according to the aim, we performed additional analysis for two significant polymorphisms *VKORC1* (rs9934438, rs9923231) out of 4 SNPs (rs9934438; rs9923231 in *VKORC1*, rs5918 in *ITGB3* and rs2070959 in *UGT1A6* genes) which were significant in our previous study [21] (Table 2).

Warfarin dosage identification

Warfarin dose was identified by using the algorithm available on <http://www.warfarindosing.org>. Genotype polymorphisms of rs9923231 in *VKORC1*, rs2108622 in *CYP4F2*, rs11676382 in *GGCX* and rs1799853, rs1057910, rs28371686 in *CYP2C9* genes and patient's demographic characteristics such as age, gender, ethnicity, race type, weight, height, INR level were entered into website to identify initial warfarin dosage. Furthermore, we calculated warfarin dose of the clinical dosage for the 1st month, 3rd, 6th and 12th month as corrected dosage. This corrected warfarin dose was mentioned as “genetic dosage”. “Genetic dosage” of warfarin showed the difference from the “clinical dosage”. Relationship of “clinical dosage” of the warfarin and “genetic dosage” were shown in line graph between HF patients groups with/without complications (Fig. 2).

Furthermore, we compared clinical dosage of warfarin between genotype polymorphisms of rs9934438, rs9923231 in *VKORC1* gene which influence to warfarin dosage variability, out of 4 significant SNPs (rs9934438; rs9923231 in *VKORC1*, rs5918 in *ITGB3* and rs2070959 in *UGT1A6* genes) which were mentioned previously (Table 3).

Statistical analysis

Continuous variables were performed as mean \pm standard deviation (SD). Categorical variables were reported as percentages and compared by using chi-square test or Fisher's exact test. Continuous variables were assessed for normality of distribution by using a Kolmogorov-Smirnov test ($p > 0.05$). Normally distributed continuous variables were compared between two groups by Student's *t*-test and by Mann–Whitney U test for non-normally distributed variables. A one-way ANOVA was performed for comparison normally distributed variables between three groups and by non-parametric Kruskal-Wallis

test for non-normally distributed variables. Hardy-Weinberg equilibrium (HWE) for genetic deviation was performed using chi square test or Fisher's exact test. Statistical significance was considered with *p*-value < 0.05. The statistical analysis was performed in SPSS program version 23.

Results

Data of basic demographic characteristics of HF patients and comparison between HF patients with and without complications are presented in Table 1. Heart transplantation was performed for 10 patients (10.2%) who received LVAD as a BTT during follow up period. On the other hand, 88 patients received LVAD as DT due to the

heart donor shortage. Comparative analysis showed that complications were more prevalent in patients with implanted HM2 device in 12 (50%) cases than in 22 patients (29.7%) without complications (*p* = 0.01). Group of patients with complications had development of thrombosis in 13 cases (54.2%), bleeding in 14 cases (58.3%) and infection in 15 (62.5%) cases, respectively (*p* < 0.05). Patients were prescribed with initial warfarin dosage with 2.99 ± 1.15 mg/day. Twenty-seven (27.6) patients died during follow up period and eleven (45.8) of them had complications. On the other hand, seventy-one (72.4) patients achieved outcome and most of them *n* = 58 (78.4) did not have any complications (*p* = 0.03) (Table 1).

Table 1.

Basic demographic characteristics Control group and HF patients.

Characteristic	HF patients, n = 98	Comparison between HF patients		
		Group 1, n = 74	Group 2, n = 24	P value
Age (years)	52.7 ± 11.0	52.5 ± 11.3	53.4 ± 10.1	0.92**
Gender				
Male	92 (93.9)	71 (95.9)	21 (87.5)	0.16
Female	6 (6.1)	3 (4.1)	3 (12.5)	
Ethnicity				
Asian	77 (78.6)	56 (75.7)	21 (87.5)	0.27
Caucasian	21 (21.4)	18 (24.3)	3 (12.5)	
Body weight (kg)	79.8 ± 13.9	80.0 ± 12.2	79.3 ± 18.5	0.86*
Height (cm)	169.8 ± 6.36	170.0 ± 6.08	168.9 ± 7.24	0.46*
BMI (kg/m)	27.7 ± 4.5	27.7 ± 4.10	27.6 ± 5.66	0.97*
Diagnosis				
ICM	44 (44.9)	36 (48.6)	8 (33.3)	0.10
DCM	40 (40.8)	25 (33.8)	15 (62.5)	
HCM	11 (11.2)	10 (13.5)	1 (4.2)	
VHD	3 (3.1)	3 (4.1)	0	
INR				
Basic INR	1.21 ± 0.36	1.19 ± 0.37	1.26 ± 0.33	0.11**
Target INR	2.39 ± 0.26	2.36 ± 0.24	2.46 ± 0.32	0.06**
Device strategy				
BTT	10 (10.2)	6 (8.1)	4 (16.7)	0.25
DT	88 (89.8)	68 (91.9)	20 (83.3)	
Device type				
HW	18 (18.4)	11 (14.9)	7 (29.2)	0.01
HM2	34 (34.7)	22 (29.7)	12 (50.0)	
HM3	46 (46.9)	41 (55.4)	5 (20.8)	
Warfarin dose (mg/day)	2.99 ± 1.15	3.01 ± 1.04	2.92 ± 1.46	0.29
Patients' achieved outcome till 2017				
Survived	71 (72.4)	58 (78.4)	13 (54.2)	0.03
Not-survived	27 (27.6)	16 (21.6)	11 (45.8)	
Thrombosis				
Yes	13 (13.3)	0	13 (54.2)	0.0001
No	85 (86.7)	74 (100)	11 (45.8)	
Bleeding				
Yes	14 (14.3)	0	14 (58.3)	0.0001
No	84 (85.7)	74 (100)	10 (41.7)	
Infections				
Yes	39 (39.8)	24 (32.4)	15 (62.5)	0.015
No	59 (60.2)	50 (67.6)	9 (37.5)	

Continues variables are presented, mean ± SD and categorical variables as n (%). HF patients, heart failure patients; Group 1, without complications; Group 2, with complications; The significant *p* value (*p* < 0.05) is labeled in bold; BMI, body mass index; ICM, ischemic cardiomyopathy; DCM, dilated cardiomyopathy; HCM, hypertrophic cardiomyopathy; VHD, valvular heart disease; INR, International normalized ratio; BTT, bridge-to-transplantation; DT, destination therapy; HW, HeartWare HVAD; HM2, HeartMate II; HM3, HeartMate III;

Analysis of Genotyping

Cohort of HF patients ($n = 98$) were genotyped for twenty-one SNPs [21]. Consequently, in this manuscript the distributions of allelic and genotype frequencies of significantly different two SNPs (rs9934438, rs9923231 in *VKORC1* gene) among HF patients with/without complications are summarized in Tables 2. The distributions of allelic frequencies were tested for Hardy-Weinberg equilibrium (HWE). Heterozygote GA genotype polymorphism of rs9934438 in *VKORC1* gene and CT genotype polymorphism for rs9923231 were significantly higher in HF patient group with complications than in

patients without complications (70.8% vs. 39.2% and 70.8% vs. 41.9%, $p < 0.05$).

Warfarin dosage. Clinical dosage of the warfarin between group of patients without and with complications was performed in line graph (Fig. 1). Graph represents that warfarin dose level did not show difference from the 1st month till 3rd months in both groups. However, we found that mean warfarin dose level decreased from 3.44 mg/day to 2.87 mg/day (from 3rd to 6th month) in the group of patients with complications whereas warfarin dose in the group of patients without complications was stable without sharp changes in dosage (3.35 mg/day).

Table 2.

The distributions of allelic and genotype frequencies of SNPs between HF patients with/without complications.

Gene	SNP rs number	Genotype	Group 1, No. (%)	Allele frequency in Group 1	Group 2, No. (%)	Allele frequency in Group 2	P value
<i>VKORC1</i> *2	rs9934438	GG	14 (18.9)	G : A = 0.39 : 0.61	0	G : A = 0.35 : 0.65	0.008
		GA	29 (39.2)		17 (70.8)		
		AA	31 (41.9)		7 (29.2)		
		G	57		17		
		A	91		31		
<i>VKORC1</i> *3	rs9923231	CC	14 (18.9)	C : T = 0.40 : 0.60	0	C : T = 0.35 : 0.65	0.012
		CT	31 (41.9)		17 (70.8)		
		TT	29 (39.2)		7 (29.2)		
		C	59		17		
		T	89		31		

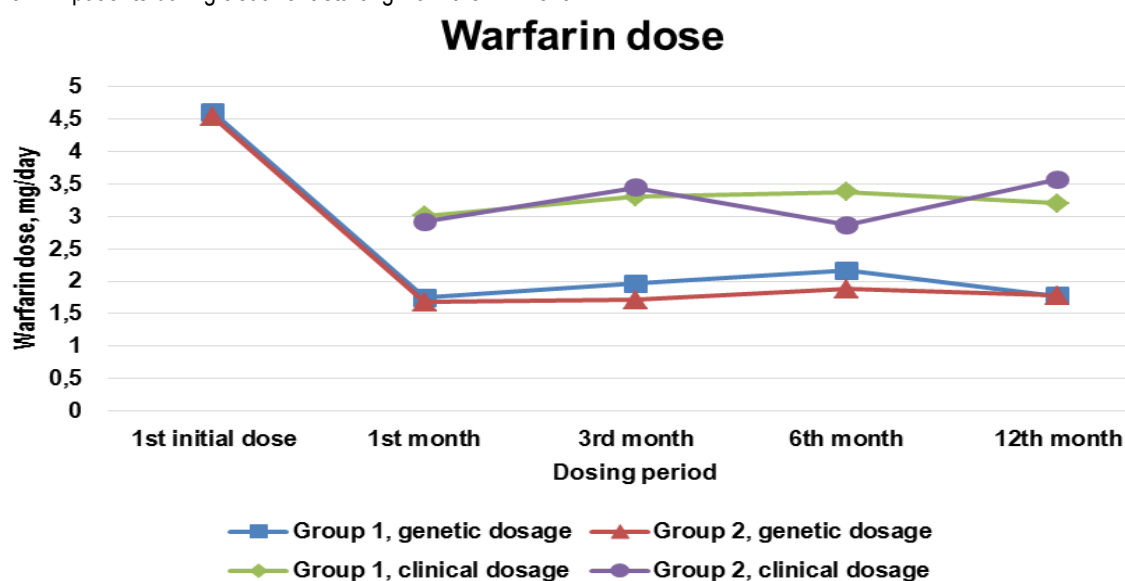
Group 1, without complications; Group 2, with complications; The significant p value ($p < 0.05$) is labeled in bold.

Furthermore, "genetic dosage" and "clinical dosage" of the warfarin between group of patients without and with complications were summarized in the line graph (Fig. 2). Graph shows that initial "genetic dosage" of the warfarin should be prescribed higher (~ 4.5 mg/day) for both groups of HF patients than it was prescribed with "clinical dosage" (~3.0 mg/day).

Therefore, the sharp decrease of "genetic dosage" (from 4.5 to 1.75 mg/day) illustrates the correction of the "clinical dosage" of the warfarin which could be prescribed for HF patients during treatment starting from the 1st month.

Line graph shows that correction of the "clinical dosage" according to the genotyping analysis results recommends decreased level of warfarin dose during follow up time (< 2.16 mg/day) (Fig. 2).

Moreover, "clinical dosage" (1st month) of warfarin showed significant difference between three genotypes of SNPs of rs9934438, rs9923231 in *VKORC1* gene (Table 3). HF patients with wild type genotype polymorphism of rs9934438 in *VKORC1* gene were prescribed with higher warfarin dose than with mutant genotype which was lower < 2.5 mg (3.88 ± 1.25 vs. 2.44 ± 0.81 , $p = 0.00005$).



Group 1 – without complications, Group 2 – with complications
Figure 2. Clinical and genetic dosage of warfarin between HF patients with/without complications.

Table 3.

Warfarin dosage between genotype polymorphisms of VKORC1 gene.

SNP of VKORC1 gene	HF patients, n=98	wild type	heterozygote	mutant	p-Value
rs9934438	Warfarin dose mg/day	3.88 ± 1.25	3.16 ± 1.15	2.44 ± 0.81	0.00005
rs9923231	Warfarin dose mg/day	3.88 ± 1.25	3.17 ± 1.14	2.39 ± 0.76	0.00002

Continues variables are presented, mean ± SD;

The p value (p < 0.05) numbers with statistical significance are labeled in bold.

Discussion

Our research aimed to investigate difference of warfarin dose in HF patients between “clinical dosage” and “genetic dosage” according to the results of genotype polymorphisms which are involved in metabolism and action of drug. Previously, we did not investigate warfarin dose difference in the group of HF patients with and without complications [21].

According to FDA recommendations and online algorithm of *warfarindosing.org* dosage of warfarin could be estimated by genotype polymorphisms of VKORC1 and CYP2C9 in individual patients [10, 16]. Investigation of Finkelman et al., [9] concluded that warfarin dosing according to the pharmacogenetic algorithm was more precise than other methods of dosing. Pharmacogenetic algorithm considered factors such as genotype polymorphisms of CYP2C9 and VKORC1 genes, age, body surface area, target INR, amiodarone dose, African American race and warfarin indication. Recommended warfarin dose was better prescribed using pharmacogenetic algorithm [9]. In our investigation we identified influence of polymorphisms genotype on warfarin dose which differentiated from the “clinical dosage” (Fig. 2). We found that the initial “clinical dosage” of warfarin was prescribed with lower amount (3.00 mg/day) compare to the “genetic dosage” which was calculated as initial dosage (4.5 mg/day) without any intake of warfarin. Therefore, we identified that warfarin dose could be decreased according to “genetic dosage” if it would be calculated during intake period to reduce adverse complications. Furthermore, “clinical dosage” of warfarin was decreased (3.44 to 2.87 mg/day) in patients with complications which proves that the reason of the dosage change was development of the complications due to the higher dose.

Genotype polymorphisms of VKORC1 and CYP2C9 genes could help to identify patients’ sensitivity to warfarin and shorten period of BTT implantation to heart transplantation [18, 3]. However, there are other clinical factors available which cause complications development in HF patients. For instance, apart from warfarin treatments patients take antiplatelet therapy of aspirin which also causes development of thrombosis and bleeding events [5, 21]. On the other hand, LVAD has high non-physiological shear stress which causes platelet receptors’ dysfunction and acquired von Willebrand syndrome [3, 6]. Platelet receptors dysfunction also leads to the development of thrombosis/bleeding complications. Patients should be genotyped for other genotype polymorphisms apart from VKORC1 and CYP2C9 genes which associated with platelet receptors dysfunction and antiplatelet drugs metabolism to prevent/reduce complications development [8, 21, 9, 20].

Genotype frequencies of polymorphisms in VKORC1 and CYP2C9 show variations in different populations such Asian, African-American, European-American and Caucasian [18, 17]. For instance, investigations showed that African-American and Asian populations have significant difference of allele frequency of polymorphism rs9923231 in VKORC1 (p < 0.001). The frequency of mutant allele of polymorphism rs9923231 in VKORC1 was significantly higher Asian population than wild type allele [17]. On the contrary, the frequency of mutant allele of rs9923231 in VKORC1 was found to be lower in African-American population [18]. In our investigation, we found that HF patients have higher frequency of mutant allele of polymorphism rs9923231 in VKORC1 gene. Moreover, heterozygote genotype polymorphisms for rs9934438 and rs9923231 in VKORC1 gene are significantly higher in the group of patients with complications (p = 0.01) [21].

Furthermore, we considered two polymorphisms of rs9923231, rs9934438 in VKORC1 gene and their association with warfarin dosage between three genotypes in HF patients with already prescribed warfarin therapy after implanted LVAD devices. Difference of warfarin metabolism and action depend on genotype polymorphisms of VKORC1 gene [19]. In our investigation, we identified that there is difference in warfarin dose between three genotypes of rs9934438, rs9923231 in VKORC1 gene. Topkara et al. [18] compared in their investigation warfarin dose between three genotypes of rs9923231 polymorphism in VKORC1 gene and identified that patients with mutant genotype was prescribed with lower warfarin dose [18]. Our investigation also found that HF patients were prescribed with lower warfarin dose with mutant genotype of rs9923231 polymorphism in VKORC1 gene than with wild type genotype (2.39 ± 0.76 vs. 3.88 ± 1.25, p = 0.00002). On the other hand, investigations found that mutant genotype of polymorphisms rs9934438 in VKORC1 gene are significantly associated with lower warfarin dose than wild type genotype [1, 2]. Our investigation also identified that lower warfarin dose was prescribed with mutant genotype of polymorphisms rs9934438 in VKORC1 than with wild type genotype (2.44 ± 0.81 vs. 3.88 ± 1.25, p = 0.00005).

Conclusion

Polymorphisms of rs9923231 and rs9934438 in VKORC1 gene showed significant association with warfarin dosage in HF patients. Warfarin dose according to genetic test results was different from the clinical dosage which suggest for clinicians to estimate drug dosage according to the genotype polymorphisms results. Estimated warfarin dosage according to genetic test would help to prevent and reduce thrombosis/bleeding complications at pre- and post-LVAD implantation period.

Funding. This article was supported by the Science Committee of the Ministry of Education and Science of the Republic of Kazakhstan (Grant No. AP14869903) and (Grant No. BR10965164).

Author contributions: Akilzhanova A. R., Rakhimova S.E. – conceptualization and design of the study. Bekbosynova M. S., Andosova S. A., Akilzhanova G. A. – recruiting and investigation. Zhalbinova M. R. – genotyping, statistical analysis. Akilzhanova A. R., Zhalbinova M. R. – writing, review and editing of the paper.

All authors have read and approved the final version to be published.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Publication information. The authors declare that none of the blocks of this article were published in the open press and are not under consideration by other publishers.

References:

1. Al-Eitan L.N., Almasri A.Y., Khasawneh R.H. Effects of CYP2C9 and VKORC1 polymorphisms on warfarin sensitivity and responsiveness during the stabilization phase of therapy // Saudi Pharm J. 2019. 27 (4). P. 484-490.
2. Alrashid M.H., Al-Serri A., Alshemmari S.H., Koshi P., Al-Bustan S.A. Association of Genetic Polymorphisms in the VKORC1 and CYP2C9 Genes with Warfarin Dosage in a Group of Kuwaiti Individuals // Mol Diagn Ther. 2016. 20 (2). P. 183-90.
3. Awad M., Czer L.S., Soliman C., et al. Prevalence of Warfarin Genotype Polymorphisms in Patients with Mechanical Circulatory Support // ASAIO J. 2015. 61 (4). P. 391-6.
4. Berardi C., Bravo C.A., Li S., Khorsandi M., et al. The History of Durable Left Ventricular Assist Devices and Comparison of Outcomes: HeartWare, HeartMate II, HeartMate 3, and the Future of Mechanical Circulatory Support // J Clin Med. 2022. 11 (7).
5. Boehme A.K., Pamboukian S.V., George J.F., Beasley T.M., et al. Anticoagulation Control in Patients With Ventricular Assist Devices // ASAIO J. 2017. 63 (6). P. 759-765.
6. Chen Z., Zhang J., Kareem K., Tran D., Conway R.G., Arias K., Griffith B.P., Wu Z.J. Device-induced platelet dysfunction in mechanically assisted circulation increases the risks of thrombosis and bleeding // Artif Organs. 2019. 43(8). P. 745-755.
7. Deconinck S.J., Nix C., Barth S., Bennek-Schopping E., Rauch A., Schelpe A.S., Roose E., et al. ADAMTS13 inhibition to treat acquired von Willebrand syndrome during mechanical circulatory support device implantation // J Thromb Haemost. 2022. 20 (12). P. 2797-2809.
8. Feher G., Feher A., Pusch G., Lupkovics G., Szapary L., Papp E. The genetics of antiplatelet drug resistance // Clin Genet. 2009. 75 (1). P. 1-18.
9. Finkelman B.S., Gage B.F., Johnson J.A., Brensing C.M., Kimmel S.E. Genetic warfarin dosing: tables versus algorithms // J Am Coll Cardiol. 2011. 57 (5). P. 612-618.
10. Johnson J.A., Gong L., Whirl-Carrillo M., Gage B. F., Scott S.A., Stein C.M., Anderson J.L., Kimmel S.E., Lee

M.T., Pirmohamed M., Wadelius M., Klein T.E., Altman R.B. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for CYP2C9 and VKORC1 genotypes and warfarin dosing // Clin Pharmacol Ther. 2011. 90 (4). P. 625-629.

11. Kadakia S., Moore R., Ambur V., Toyoda Y. Current status of the implantable LVAD // Gen Thorac Cardiovasc Surg. 2016. 64(9). P. 501-508.

12. Koliopoulou A., McKellar S.H., Rondina M., Selzman C.H. Bleeding and thrombosis in chronic ventricular assist device therapy: focus on platelets // Curr Opin Cardiol. 2016. 31(3). P. 299-307.

13. Dean L. Warfarin Therapy and VKORC1 and CYP Genotype // Medical Genetics Summaries. 2018. P. 1-18.

14. Mehra M.R., Crandall D.L., Gustafsson F., Jorde U.P., Katz J.N., Netuka I., et al. Aspirin and left ventricular assist devices: rationale and design for the international randomized, placebo-controlled, non-inferiority ARIES HM3 trial // Eur J Heart Fail. 2021. 23 (7). P. 1226-1237.

15. Nakagita K., Wada K., Mukai Y., Uno T., Nishino R., Matsuda S., Takenaka H., Terakawa N., Oita A., Takada M. Effects of vitamin K epoxide reductase complex 1 gene polymorphisms on warfarin control in Japanese patients with left ventricular assist devices (LVAD) // Eur J Clin Pharmacol. 2018. 74 (7). P. 885-894.

16. Perera M.A., Cavallari L.H., Limdi N.A., Gamazon E.R., Konkashbaev A., Daneshjou R., Pluzhnikov A., Crawford D.C., Wang J., Liu N., Tatonetti N. et al. Genetic variants associated with warfarin dose in African-American individuals: a genome-wide association study // The Lancet. 2013. 382 (9894). P. 790-796.

17. Scott S.A., Khasawneh R., Peter I., Kornreich R., Desnick R.J. Combined CYP2C9, VKORC1 and CYP4F2 frequencies among racial and ethnic groups // Pharmacogenomics. 2010. 11 (6). P. 781-91.

18. Topkara V.K., Knotts R.J., Jennings D.L., Garan A.R., Levin A.P., et al. Effect of CYP2C9 and VKORC1 Gene Variants on Warfarin Response in Patients with Continuous-Flow Left Ventricular Assist Devices // ASAIO J. 2016. 62 (5). P. 558-564.

19. Wadelius M., Chen L. Y., Eriksson N., Bumpstead S., Ghorji J., Wadelius C., Bentley D., McGinnis R., Deloukas P. Association of warfarin dose with genes involved in its action and metabolism // Hum Genet. 2007. 121 (1). P. 23-34.

20. Würtz M., Kristensen S.D., Hvas A.M., Grove E. L. Pharmacogenetics of the Antiplatelet Effect of Aspirin // Current Pharmaceutical Design. 2012. 18 (33). P. 5294-5308.

21. Zhalbinova M.R., Rakhimova S.E., Kozhamkulov U.A., Akilzhanova G.A., Kaussova G.K., Akilzhanov K.R., Pya Y.V., Lee J.H., Bekbosynova M.S., Akilzhanova A.R. Association of Genetic Polymorphisms with Complications of Implanted LVAD Devices in Patients with Congestive Heart Failure: A Kazakhstani Study // J Pers Med. 2022. 12 (5).

Контактная информация:

Жалбинова Мадина Руслановна – MSc, младший научный сотрудник Лаборатории геномной и персонализированной медицины, ЧУ «National Laboratory Astana», Назарбаев университет.

Почтовый адрес: 010000, г. Нур-Султан, проспект Кабанбай батыра, 53, блок S1, кабинет 409.

E-mail: madina8916@mail.ru

Телефон: +77014758466

Получена: 18 ноября 2022 / Принята: 20 февраля 2023 / Опубликовано online: 28 февраля 2023

DOI 10.34689/SH.2022.25.1.008

УДК 616.37-002+616.36-002

ОЦЕНКА РАСПРОСТРАНЕННОСТИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ В ВИДЕ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ С ПОМОЩЬЮ ИНДЕКСА NAFLD FIBROSIS SCORE

Айжан Т. Шаханова¹, <http://orcid.org/0000-0001-8214-8575>

Зауреш К. Жумадилова¹, <https://orcid.org/0000-0001-6211-6154>

Алида Ш. Каскабаева¹, <http://orcid.org/0000-0002-5184-214X>

Тунгышхан Е. Шаханов¹, <http://orcid.org/0000-0002-8698-7541>

Карлыгыш Ш. Жылкыбаева², **Даулет К. Муздубаев**¹

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

² Университетский Госпиталь НАО «Медицинский университет Семей», г.Семей, Республика Казахстан.

Резюме

Введение: Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), которая развивается на фоне сахарного диабета 2 типа, ожирения и артериальной гипертензии в последние годы становится одним из распространенных хронических метаболических заболеваний. Наличие жировой дистрофии печени или НАЖБП при панкреатите встречается с распространенностью от 18 до 43%, что в свою очередь усугубляло течение панкреатита.

Цель: Изучить распространённость неалкогольной жировой болезни печени в виде фиброза печени у пациентов с хроническим панкреатитом с помощью индекса NAFLD Fibrosis Score.

Материалы и методы: Дизайн исследования - одномоментное ретроспективное поперечное исследование. **Критерии включения:** лица мужского и женского пола в возрасте от 18 до 75 лет с подтвержденным диагнозом хронический панкреатит, получавшие стационарное лечение в Гастроэнтерологическом отделении УГ НАО МУС в период 01.01.2021 по 31.12.2022 гг. **Критерии исключения:** наличие злокачественных новообразований; беременность, лактация. Фиброзные изменения в печени были оценены NAFLD Fibrosis Score.

Результаты: При изучении средних величин индекса NAFLD Fibrosis Score по полу, ИМТ, была выявлена статистически значимая разница. При изучении распределении факторов риска по степеням фиброза печени ассоциативная связь была обнаружена с показателями ИМТ ($p=0,001$). Шанс развития фиброза печени в независимости от степени фиброза повышался у пациентов с избыточным весом и ожирением в 2,94 раза (95% ДИ: 1,67-5,3) ($p=0,001$) по сравнению с теми, кто имел нормальные показатели ИМТ. При ROC-анализе с построением ROC-кривых выявлены взаимосвязи прогноза степени фиброза печени и показателей ИМТ $p=0,0001$. При равном показателе ИМТ или превышающем прогнозировался высокий риск развития фиброза печени. Чувствительность и специфичность метода составили 95% и 76,9%, соответственно. Также обнаружена взаимосвязь прогноза степени фиброза печени и возраста $p=0,0001$. При равном возрасте или превышающем прогнозировался высокий риск развития фиброза печени. Чувствительность и специфичность метода составили 98,8% и 79,3%, соответственно.

Выводы: Таким образом, применение в практике индекса NAFLD Fibrosis Score позволит своевременно недорого выявить наличие фиброз печени в возрасте после 35 лет и при ИМТ выше 22,76.

Ключевые слова: панкреатит, стеатоз, неалкогольная жировая болезнь печени, NAFLD Fibrosis Score, фиброз печени.

Abstract

ESTIMATION OF THE PREVALENCE OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE IN THE FORM OF LIVER FIBROSIS IN PATIENTS WITH CHRONIC PANCREATITIS USING THE NAFLD FIBROSIS SCORE INDEX

Aizhan T. Shakhanova¹, <http://orcid.org/0000-0001-8214-8575>

Zauresh K. Zhumadilova¹, <https://orcid.org/0000-0001-6211-6154>

Alida Sh. Kaskabaeva¹, <http://orcid.org/0000-0002-5184-214X>

Tungyshkhan E. Shakhanov¹, <http://orcid.org/0000-0002-8698-7541>

Karlygysh Sh. Zhylykybayeva², **Daulet K. Muzdubaev**¹

¹ NJSC «Semey medical university», Semey, Republic of Kazakhstan;

² University Hospital of NJSC "Semey Medical University", Semey, Republic of Kazakhstan.

Introduction: Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), which develops against the background of type 2 diabetes mellitus, obesity and arterial hypertension, has become one of the most common chronic metabolic diseases in recent years. The presence of fatty liver or NAFLD in pancreatitis occurs with a prevalence of 18 to 43%, which in turn aggravated the course of pancreatitis.

Aim: To study the prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in the form of liver fibrosis using the NAFLD Fibrosis Score.

Materials and methods: Study design - a single-stage retrospective cross-sectional study. *Inclusion criteria:* males and females aged 18 to 75 years with a confirmed diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease in patients who received inpatient treatment at the Gastroenterology Department of the University Hospital of NJSC "Semey Medical University" in the period 01.01.2021 to 12.31.2022. *Exclusion criteria:* presence malignant neoplasms; pregnancy, lactation. Liver fibrosis was assessed by the NAFLD Fibrosis Score.

Results: When studying the average values of the NAFLD Fibrosis Score by sex, BMI, a statistically significant difference was revealed. When studying the distribution of risk factors according to the degree of liver fibrosis, an associative relationship was found with BMI ($p=0.001$). The chance of developing liver fibrosis, regardless of the degree of fibrosis, increased in patients with overweight and obesity by 2.94 times (95% CI: 1.67-5.3) ($p=0.001$) compared with those who had normal BMI. The ROC-analysis with the construction of ROC-curves revealed the relationship between the prognosis of the degree of liver fibrosis and BMI indices $p=0.0001$. With an equal BMI or higher, a high risk of developing liver fibrosis was predicted. The sensitivity and specificity of the method were 95% and 76.9%, respectively. Also, correlations were found between the prognosis of the degree of liver fibrosis and age, $p=0.0001$. At an equal or greater age, a high risk of developing liver fibrosis was predicted. The sensitivity and specificity of the method were 98.8% and 79.3%, respectively.

Conclusions: Thus, the use of the NAFLD Fibrosis Score in practice will allow timely and inexpensive detection of the presence of liver fibrosis after the age of 35 years and with a BMI above 22.76.

Keywords: pancreatitis, steatosis, non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD Fibrosis Score, liver fibrosis.

Түйіндеме

NAFLD FIBROSIS SCORE ИНДЕКСІ КӨМЕГІМЕН СҮЛЕЛІ ПАНКРЕАТИТІ БАР НАУҚАС АДАМДАРДА БАУЫР СТЕАТОЗЫ ТАРАЛУЫН БАҒАЛАУ

Айжан Т. Шаханова¹, <http://orcid.org/0000-0001-8214-8575>

Зауреш К. Жумадилова¹, <https://orcid.org/0000-0001-6211-6154>

Алида Ш. Каскабаева¹, <http://orcid.org/0000-0002-5184-214X>

Тунгышхан Е. Шаханов¹, <http://orcid.org/0000-0002-8698-7541>

Карлыгыш Ш. Жылкыбаева², **Даулет К. Муздубаев**¹

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

² «Семей медицина университеті» КеАҚ Университет госпиталі, Семей қ., Қазақстан Республикасы.

Кіріспе: 2 типті қант диабеті, семіздік және артериялық гипертензия фонында дамиды алкогольді емес майлы бауыр ауруы (БАЕМА) соңғы жылдары ең көп таралған созылмалы метаболизмдік аурулардың біріне айналды. Панкреатит кезінде бауырдың майлы дистрофиясы немесе БАЕМА болуы 18-ден 43% -ға дейін кездеседі, бұл өз кезегінде панкреатиттің ағымын нашарлатады.

Мақсаты: Сүлелі панкреатиті бар науқас адамдарда NAFLD Fibrosis Score индексінің көмегімен бауыр фиброзы түріндегі бауырдың алкогольсіз майлы ауруының таралуын зерттеу.

Материалдар мен әдістер: Зерттеудің дизайны – бір сатылы ретроспективті көлденең зерттеу. *Қосылу критерийлері:* 01.01.2021 бастап 31.12.2022 аралығындағы кезеңде «Семей медицина университетінің» КеАҚ Университет госпиталінің Гастроэнтерология бөлімінде сүлелі панкреатит диагнозымен стационарлық ем қабылдаған 18 жастан 75 жасқа дейінгі ерлер мен әйелдер. *Алын тастау критерийлері:* қатерлі ісіктердің болуы; жүктілік, лактация. Бауырдағы фиброзды өзгерістер NAFLD Fibrosis Score арқылы бағаланды.

Нәтижелер: Жыныс және ДСИ бойынша NAFLD Fibrosis Score индексінің орташа мәндерін зерттеу кезінде статистикалық маңызды айырмашылық анықталды. Бауыр фиброзының дәрежесі бойынша қауіп факторларының таралуын зерттеу кезінде ДСИ көрсеткіштерімен ассоциациялық байланыс анықталды ($p=0,001$). Бауыр фиброзының даму мүмкіндігі фиброз дәрежесіне қарамастан, артық салмағы және семіздігі бар науқас адамдарда ДСИ қалыпты адамдармен салыстырғанда 2,94 есе (95% МИ: 1,67-5,3) ($p=0,001$) өсті. ROC-қисықтарының құрылысымен ROC-талдау кезінде бауыр фиброзының дәрежесінің болжамы мен ДСИ көрсеткіштерінің арасындағы байланысты анықталды ($p=0,0001$). Бірдей немесе жоғары ДСИ кезінде бауыр фиброзының даму қаупі жоғары болатыны болжанды. Әдістің сезімталдығы мен арнайылығы 95% және 76,9% сәйкесінше құрады. Сондай-ақ, бауыр фиброзы дәрежесінің болжамы мен жасы арасында корреляция анықталды ($p=0,0001$). Бірдей немесе одан жоғары жаста бауыр фиброзының даму қаупі жоғары болатыны болжанды. Әдістің сезімталдығы мен арнайылығы 98,8% және 79,3% сәйкесінше құрады.

Тұжырымдар: Осылайша, күнделікті өмірде NAFLD Fibrosis Score қолдану 35 жастан асқан және 22,76-дан жоғары ДСИ бар кезде бауыр фиброзын дер кезінде және арзан анықтауға мүмкіндік береді.

Түйінді сөздер: панкреатит, стеатоз, бауырдың алкогольді емес майлы ауруы, NAFLD Fibrosis Score, бауыр фиброзы.

Библиографическая ссылка:

Шаханова А.Т., Жумадилова З.К., Каскабаева А.Ш., Шаханов Т.Е., Жылкыбаева К.Ш., Муздубаев Д.К. Оценка распространенности неалкогольной жировой болезни печени в виде фиброза печени у пациентов с хроническим панкреатитом с помощью индекса NAFLD Fibrosis Score // Наука и Здоровье. 2023. 1(Т.25). С. 67-73. doi 10.34689/SH.2023.25.1.008

Shakhanova A.T., Zhumadilova Z.K., Kaskabaeva A.Sh., Shakhanov T.E., Zhylykbaeva K.Sh., Muzdubaev D.K. Estimation of the prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in the form of liver fibrosis in patients with chronic pancreatitis using the NAFLD Fibrosis Score index // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 1, pp. 67-73. doi 10.34689/SH.2023.25.1.008

Шаханова А.Т., Жумадилова З.К., Каскабаева А.Ш., Шаханов Т.Е., Жылкыбаева К.Ш., Муздубаев Д.К. NAFLD Fibrosis Score индексі көмегімен сүлелі панкреатиті бар науқас адамдарда бауыр стеатозы таралуын бағалау // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2023. 1(Т.25). Б. 67-73. doi 10.34689/SH.2023.25.1.008

Введение.

Эпидемиология хронического панкреатита в современном мире зависит от роста населения, миграции населения, изменения употребления алкоголя, табака, диеты, рост ожирения и метаболического синдрома [16]. Согласно данным *Amy Y Xiao и его соавторов* заболеваемость и смертность хронического панкреатита в мире ежегодно составляет 9,62 случая (95% ДИ 7,86-11,78) на 100 000 человека и 0,09 смертей (95% ДИ 0,02-0,47) на 100 000 человек [20]. Авторы также отмечают, что заболеваемость хроническим панкреатитом выше в странах Европы по сравнению с Американскими регионами. Также учитывая мировые тренды употребления легко усвояемых углеводов и жиров, роста избыточного веса и ожирения среди молодого поколения заболеваемость хроническим панкреатитом будет расти [16].

Несбалансированное питание, стрессы, употребление алкоголя и курение, наличие избыточного веса или ожирения и другие факторы внешней среды и образа жизни способствуют развитию жировой дистрофии печени на фоне хронического панкреатита [7]. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), которая развивается на фоне сахарного диабета (СД) 2 типа, ожирения и артериальной гипертензии в последние годы становится одним из распространенных хронических метаболических заболеваний [3]. Распространенность НАЖБП в разных исследованиях, которые проводились на разных расах, была связана с генетикой и распространенностью метаболического синдрома [5]. Согласно результатам этих исследований, жировая дистрофия печени при метаболическом синдроме зависела от расы пациента, то есть, здесь играли роль особенности национальной диеты и образа жизни, также социально-экономические аспекты, которые, в свою очередь, могут привести к развитию НАЖБП. Среди взрослого населения распространенность НАЖБП встречается в среднем у 20-33% [2, 4], в России - составила около 27% [15]. У пациентов с СД 2 типа НАЖБП встречается у 64,7% пациентов [8], что намного чаще по сравнению с общей популяцией [9, 14], что подтверждает важность контроля уровня глюкозы у пациентов с СД 2 типа. Так как, НАЖБП является одной из многих этиологий цирроза печени [11, 17], то изучение риска развития и распространенности НАЖБП у пациентов с хроническим панкреатитом является актуальной. Наличие жировой дистрофии печени или НАЖБП при панкреатите

встречается с распространенностью от 18 до 43% [18, 19], что в свою очередь усугубляло течение панкреатита. Поэтому **целью** нашего исследования изучить распространенность неалкогольной жировой болезни печени в виде фиброза печени с помощью индекса NAFLD Fibrosis Score.

Материалы и методы: Одномоментное ретроспективное поперечное исследование. Были анализированы истории болезни пациентов с хроническим панкреатитом, получавшие стационарное лечение в Гастроэнтерологическом отделении УГ НАО МУС в период с 01.01.2021 по 31.12.2022 г. Объектом исследования были пациенты с хроническим панкреатитом Гастроэнтерологического отделения УГ НАО МУС, соответствующие критериям включения и не имеющие критериев исключения.

Критерии включения: лица мужского и женского пола в возрасте от 18 до 75 лет с подтвержденным диагнозом неалкогольной жировой болезни печени у пациентов, получавших стационарное лечение в Гастроэнтерологическом отделении УГ НАО МУС в период 01.01.2021 по 31.12.2022 г. **Критерии исключения:** наличие злокачественных новообразований; беременность, лактация. Истории болезни пациентов, отвечающие критериям включения, и не имеющие какого-либо из критериев исключения, были проанализированы. Фиброзные изменения в печени были оценены NAFLD (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease) Fibrosis Score с помощью онлайн калькулятора <https://www.mdcalc.com/naflid-non-alcoholic-fatty-liver-disease-fibrosis-score>. Для расчета этого индекса были взяты данные по уровню АЛТ, АСТ, альбумина, количество тромбоцитов, ИМТ, уточнялся в анамнезе наличие сахарный диабет. Результаты NAFLD Fibrosis Score < -1.455 расценивалось как F0-F2 степень фиброза печени; а показатели -1.455 – 0.675 - как Indeterminant score; и > 0.675 – как F3-F4, где согласно Шкале тяжести фиброза (Fibrosis Severity Scale) F0 = нет фиброза; F1 = легкий фиброз; F2 = умеренный фиброз; F3 = тяжелый фиброз; F4 = цирроз.

У всех участников при поступлении в стационар измерялись рост, вес, рассчитывался ИМТ. При ИМТ<24,9 кг/м² считался как нормальный вес; при ИМТ≥25,0 кг/м² до <30,0 кг/м² - избыточный; при ИМТ≥30 кг/м² выставлялся диагноз «ожирение» (ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias, 2016) [12].

Статистический анализ выполнен с использованием IBM SPSS Statistics Version 20 (International Business

Machines Corp., Армонк, Нью-Йорк, США, 2011 год). Все переменные были проверены на нормальность распределения гистограммы и статистический критерий Шапиро-Уилка.

Так как было выявлено распределение, отличающееся от нормального типа распределения, мы применяли непараметрические методы статистического анализа. Количественные переменные были представлены в виде медианы, межквартильного диапазона и процентилей. Дихотомические переменные представлены в виде долей (абсолютное число). Различия считались статистически значимыми при значении $p < 0,05$.

Для количественных непрерывных переменных критерий Манна-Уитни применялся при сравнении средних величин 2 независимых групп, критерий Краскела-Уоллиса - при более 2 независимых групп [2].

Потенциальными факторами риска были возраст, пол, ИМТ. Для изучения ассоциативной связи между степенью фиброза печени был рассчитан χ^2 (Хи-квадрат) Пирсона. Для оценки качества диагностической эффективности прогностической модели, а также для нахождения оптимальной точки (точка cut-off) значения порога классификации степени фиброза печени, мы применили ROC-анализ с построением ROC-кривой.

Для анализа связи факторов риска со степенью фиброза печени и полом, ИМТ была использована перекрестная таблица для выявления распределения факторов риска и исходов; рассчитывался показатель «отношения шансов» (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ) и коэффициента статистической значимости «р».

Результаты.

Всего было отобрано 331 истории болезней с хроническим панкреатитом, из них 218 женщин и 113 мужчин. Нормальный вес имели 45 (13,59%) мужчин и 83 (25,07%) женщин. Избыточный вес и ожирение имели 46 (13,9%) и 22 (6,65%) мужчин, 75 (22,66%) и 60 (18,13%) женщин, соответственно ($p=0,24$). Средний возраст у женщин составил 59 (48-66), а у мужчин 49 (37-61) ($p=0,0001$), что вероятнее всего связано с образом жизни, так как у мужчин чаще встречаются вредные привычки (употребления алкоголя, курение), производственные вредности. 20 пациентов имели подтвержденный диагноз СД 2 типа, из них 15 (4,53%) женщины и 5 (1,51%) мужчин ($p=0,33$). Из 20 пациентов, которые имели СД 2 типа фиброз печени в промежуточной стадии имело 11 пациентов и в 3-4 стадии – 2 пациента ($p=0,0001$).

При изучении средних величин индекса NAFLD Fibrosis Score по полу, ИМТ (таблица 1), была выявлена статистически значимая разница. При изучении средних величин возраста было выявлено (Таблица 2), что фиброз печени в степени F 0-2 встречался в возрасте 51 ± 21 (40-61); в Indeterminant score - 66 ± 13 (59-72); в степени F 3-4 - 68 ± 3 (67-70) ($p=0,0001$), это показывает что с возрастом развитие фиброза увеличивается. А средние величины показателей ИМТ при фиброзе печени со степенью F 0-2 составил $25,39 \pm 5,75$ (22,88-28,63); при Indeterminant score - $28,72 \pm 6,4$ (25,15-31,55); при степени F 3-4 - $33,33 \pm 14,8$ (25,5-40,3) ($p=0,0001$), что при избыточном весе и ожирении чаще встречались высокие степени фиброза печени.

Таблица 1.

Распределение средних величин показателей NAFLD Fibrosis Score по группам факторов рисков (n=331).

(Table 1. Distribution of mean NAFLD Fibrosis Score by risk factor groups (n=331))

Параметры	NAFLD Fibrosis Score		p
	Me±IQR (Q1-Q3)		
Пол	Муж	-4,03±2,22 (-3-(-1,33))	0,002*
	Жен	-3,26±1,93 (-2,24-(-1,81))	
ИМТ (кг/м ²)	НВ	-3,03±2,09 (-4,1-(-2,01))	0,0001**
	ИВ	-2,29±2,24 (-3,52-(-1,29))	
	Ож	-1,63±1,84 (-2,67-(-0,83))	

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

Таблица 2.

Распределение средних величин факторов рисков по степени фиброза печени согласно индексу NAFLD Fibrosis Score (n=331).

(Table 2. Distribution of the mean values of the risk factors according to the degree of liver fibrosis according to the NAFLD Fibrosis Score (n=331)).

Параметры	NAFLD Fibrosis Score			p*
	F 0-2 Me±IQR (Q1-Q3)	Indeterminant score Me±IQR (Q1-Q3)	F 3-4 Me±IQR (Q1-Q3)	
Возраст, лет	51±21 (40-61)	66±13 (59-72)	68±3 (67-70)	0,0001
ИМТ (кг/м ²)	25,39±5,75 (22,88-28,63)	28,72±6,4 (25,15-31,55)	33,33±14,8 (25,5-40,3)	0,0001

Примечание ИМТ – индекс массы тела; *Критерий Манна-Уитни;
Me±IQR (Q1 – Q3) – Медиана ± межквартильный диапазон (1 квартиль – 3 квартиль)

Как видно в таблице 3 при изучении распределении факторов риска по степеням фиброза печени ассоциативная связь была обнаружена с показателями ИМТ ($p=0,001$). Шанс развития фиброза печени в

независимости от степени фиброза повышался у пациентов с избыточным весом и ожирением в 2,94 раза (95% ДИ: 1,67-5,3) ($p=0,001$) по сравнению с теми, кто имел нормальные показатели ИМТ.

Таблица 3.

Распределение факторов рисков по степени фиброза печени согласно индексу NAFLD Fibrosis Score (n=331).
(Table 3: Distribution of risk factors by degree of liver fibrosis according to NAFLD Fibrosis Score (n=331)).

Параметры		NAFLD Fibrosis Score			p*
		F 0-2 n=251	Indeterminant score n=75	F 3-4 n=5	
Пол	Муж	90	23	0	0,16
	Жен	161	52	5	
ИМТ (кг/м ²)	НВ	111	17	0	0,001
	ИВ	91	28	2	
	Ож	49	30	3	

Примечание ИМТ – индекс массы тела; *Критерий χ^2 – Хи квадрат

Для оценки диагностической эффективности данного индекса мы применили ROC-анализ с построением ROC-кривых. Площадь под ROC-кривой (рисунок 1, синяя линия), соответствующей взаимосвязи прогноза степени фиброза печени и показателей ИМТ, составила $0,68 \pm 0,033$ 95% ДИ: (0,61-0,74). Полученная модель была статистической значимой $p=0,0001$. Пороговое значение ИМТ в точке cut-off равно 22,76. При равном показателе ИМТ или превышающем прогнозировался высокий риск развития фиброза печени. Чувствительность и специфичность метода составили 95% и 76,9%, соответственно.

Площадь под ROC-кривой (рисунок 1, зеленая линия), соответствующей взаимосвязи прогноза степени фиброза печени и возраста, составила $0,81 \pm 0,025$ 95% ДИ: (0,76-0,86). Полученная модель была статистической значимой $p=0,0001$. Пороговое значение возраста в точке cut-off равно 37,5 лет. При равном возрасте или превышающем прогнозировался высокий риск развития фиброза печени. Чувствительность и специфичность метода составили 98,8% и 79,3%, соответственно.

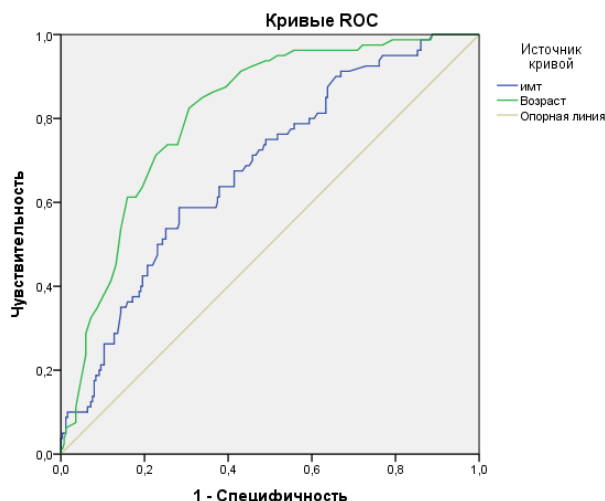


Рисунок 1. Результаты ROC-анализа (ИМТ, возраст).
(Figure 1: Results of ROC analysis (BMI, age).)

Обсуждение результатов.

Пациенты, страдающие хроническим панкреатитом, часто имеют избыточный вес или ожирение, что усугубляет течение самого панкреатита и влияет на развитие жировой дистрофии печени. В нашем

исследовании более 60% женщин и мужчин с панкреатитом имели избыточный вес или ожирение, что согласуется с данными других авторов [16], при этом роль избытка жира в организме в развитии панкреатита не полностью изучена. Также ожирение считается одной из основных причин развития жировой дистрофии печени, *M. Kabir и его соавторы (2018 г.)* утверждают, что у пациентов с СД 2 типа к развитию НАЖБП способствует увеличение массы тела [8]. В нашем исследовании у пациентов старше 60 лет чаще встречались промежуточная степень и степени F 3-4 по сравнению с молодым возрастом. Также промежуточный и высокие степени фиброза печени чаще встречались у пациентов с избыточным весом и ожирением. Это возможно связано со сложными механизмами патогенеза развития жировой дистрофии печени. Также мы выявили, что 11 пациентов с СД 2 типа имели фиброз печени в промежуточной стадии и 2 пациента с СД 2 типа - в 3-4 стадии. Это показывает, что наличие в анамнезе СД 2 типа приводит к развитию жировой дистрофии печени с последующим формированием фиброза печени, а далее в цирроза печени.

Но по данным исследований последних лет отмечается тенденция развития жировой дистрофии печени у пациентов с нормальным весом, особенно в азиатских популяциях [1, 10].

В исследовании, которое проводилось в Китае, было выявлено, что наличие жировой дистрофии печени усугубляло течение СД 2 типа, артериальная гипертензия и метаболический синдром у пациентов с нормальным весом, по сравнению с пациентами, которые имели избыточный вес или ожирение [6]. Развитие жировой дистрофии печени у пациентов с нормальным весом показывает сложными механизмы взаимодействия углеводного и липидного обменов, что нарушения в одной из обменов со времени приводит к изменениям в другом обмене.

В одном из метаанализов последних лет авторы утверждают, что наличие жировой дистрофии печени у пациента усугубляло течение панкреатита, по сравнению с группой пациентов, у которых отсутствовала жировая дистрофия печени [7]. У пациентов с жировой дистрофией печени среднетяжелое течение панкреатита встречалось на 2,72 раза чаще, а тяжелое течение панкреатита – 3,57 раза чаще, по сравнению с пациентами без жировой дистрофии

печени. Также эти авторы выяснили, что тяжелое течение панкреатита не было связано с наличием избыточного веса и ожирения у пациента, с жировой дистрофией печени. Отсутствие взаимосвязи между весом и развитием жировой дистрофии в этом исследовании доказывает, что нарушение липидного обмена не всегда может иметь типичные клинические проявления и симптомы. Если учитывать тот факт, что жировая дистрофия печени долгое время не дает никаких клинических проявлений, и это, в свою очередь, еще более усугубляет течение данного заболевания. Часто выявление данного заболевания бывает на поздних стадиях, как ЦП. В нашем исследовании фиброз печени чаще встречался у пациентов, с избыточным весом и ожирением, по сравнению с пациентами, которые имели нормальный вес ($p=0,001$). В данном исследовании шанс развития фиброза печени в независимости от степени фиброза повышался у пациентов с избыточным весом и ожирением в 2,94 раза (95% ДИ: 1,67-5,3) ($p=0,001$) по сравнению с теми, кто имел нормальные показатели ИМТ, но мы не изучали влияние наличие фиброза печени на течение хронического панкреатита.

У индекса NAFLD Fibrosis Score есть ряд преимуществ и недостатков [13]. Этот индекс широкодоступен, имеется открытый доступ к онлайн калькулятору, точно предсказывает выраженный фиброз и точно исключает прогрессирующий фиброз. Его доступность позволяет использовать этот индекс на уровне ПМСП, особенно когда нет возможности провести другие неинвазивные методы диагностики фиброза печени, такие как фибросканирование печени. Из недостатков можно отметить промежуточный диапазон баллов, имеющих плохую диагностическую производительность, и есть неточности для пациентов моложе 35 лет. Что согласуется с нашими результатами, которые мы получили при проведении ROC-анализа.

Возможно, в будущем, на основании результатов разных исследований по поводу неточности, в более молодом возрасте, появиться отдельный промежуточный диапазон баллов для пациентов моложе 35 лет.

Ограничения исследования.

Нами были проанализированы только пациенты, с диагнозом хронический панкреатит, получившие стационарное лечение в Гастроэнтерологическом отделении Университетского госпиталя НАО «МУС» за короткий период (1 год). Это не позволит в полной мере охватить частоту НАЖБП в виде фиброза печени у данной категории пациентов, так как мы не проанализировали пациентов с хроническим панкреатитом в условиях ПМСП. Но мы в будущем планируем продолжать свое исследование, где мы будем изучать частоту и течения НАЖБП у пациентов с хроническим панкреатитом в условиях ПМСП и стационара.

Заключение.

Ранняя профилактика СД 2 типа и НАЖБП у пациентов с заболеваниями ЖКТ, в том числе с панкреатитом, позволять снизить развитие ЦП, как следствие НАЖБП. Нами установлено, что фиброз

печени чаще встречается у пациентов с избыточным весом и ожирением, а также с увеличением возраста. Применение в практике индекса NAFLD Fibrosis Score позволит своевременно, недорого выявить наличие фиброза печени в возрасте после 35 лет и при ИМТ выше 22,76. Поэтому, врачи общей практики, терапевты и эндокринологи при выявлении СД 2 типа и/или ожирения и абдоминального ожирения, и даже при нормальном весе пациента, должны ориентироваться на активное выявление НАЖБП в стадии стеатоза, которая, чаще всего, протекает бессимптомно, что в свою очередь, снизит риск развития ЦП, как следствие НАЖБП. В комплексном лечении данных пациентов обязательно должно включаться соблюдение здорового образа жизни и диеты, физической активности, что позволит повысить результативность терапии и профилактики осложнения, как ЦП.

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. Гржибовский А.М. Типы данных, проверка распределения и описательная статистика // Экология человека. 2008. 01. С. 52–58.
2. Есина М.В. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени среди пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями // Материалы XXII научно-практической конференции молодых ученых, аспирантов и студентов Национального исследовательского Мордовского Государственного университета им. Н.П. Огарева. 2019. С. 294–297.
3. Раимкулова Н.Р., Мамадалиева Н. И., Обидова Д.Д. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени и желчекаменной болезни // International Journal of Discourse on Innovation, Integration and Education. 2020. № 5 (1). С. 58–60.
4. Araújo A.R. Global epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis: What we need in the future // Liver International. 2018. № November 2017 (38). P. 47–51.
5. Bonacini M. Racial differences in prevalence and severity of non-alcoholic fatty liver disease // World Journal of Hepatology. 2021. № 7 (13). P. 763–773.
6. Feng R.N. Lean-non-alcoholic fatty liver disease increases risk for metabolic disorders in a normal weight Chinese population. // World journal of gastroenterology. 2014. № 47 (20). P. 17932–40.
7. Hou S. Fatty liver disease is associated with the severity of acute pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. // International journal of surgery (London, England). 2019. (65). P. 147–153.
8. Kabir M.A. Prevalence of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Its Biochemical Predictors in Patients with Type-2 Diabetes Mellitus. // Mymensingh medical journal :

MMJ. 2018. № 2 (27). P. 237–244.

9. *Khneizer G., Rizvi S., Gawrieh S.* Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Diabetes Mellitus. // *Advances in experimental medicine and biology*. 2021. (1307). P. 417–440.

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

11. *Lee W.G.* Prevalence of diabetes in liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. // *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2019. № 6 (35). P. e3157.

12. *Mach F.* 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk // *European Heart Journal*. 2020. № 1 (41). P. 111–188.

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

14. *Mishina E.E.* Nonalcoholic fatty liver disease: cause or consequence of insulin resistance? // *Diabetes mellitus*. 2017. № 5 (20). P. 335–343.

15. *Palgova L.K.* Epidemiological features of non-alcoholic fatty liver disease in the North-West region of Russia (Results of an open multicenter prospective study DIREG 2) // *Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine*. 2017. № 2 (12). P. 118–135.

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

17. *Schwabe R.F., Tabas I., Pajvani U.B.* Mechanisms of Fibrosis Development in Nonalcoholic Steatohepatitis. // *Gastroenterology*. 2020. № 7 (158). P. 1913–1928.

18. *Shin K.Y.* Influence of obesity on the severity and clinical outcome of acute pancreatitis. // *Gut and liver*. 2011. № 3 (5). P. 335–9.

19. *Wu D.* Nonalcoholic Fatty Liver Disease Aggravated the Severity of Acute Pancreatitis in Patients. // *BioMed research international*. 2019. (2019). P. 9583790.

20. *Xiao A.Y.* Global incidence and mortality of pancreatic diseases: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression of population-based cohort studies. // *The lancet. Gastroenterology & hepatology*. 2016. № 1 (1). P. 45–55.

21. *Younossi Z.M.* Nonalcoholic fatty liver disease in lean individuals in the United States. // *Medicine*. 2012. № 6 (91). 319–327.

References: [1-3]

1. Grzhibovskii A.M. Tipy dannykh, proverka raspredeleniya i opisatel'naya statistika [Data types, control of distribution and descriptive statistics]. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2008. 1. pp. 52–58. [in Russian]

2. Esina M.V. Rasprostranennost nealkogolnoi zhirovoi bolezni pecheni sredi patsientov s serdechno-sosudistymi zabolevaniyami [Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease among patients with cardiovascular diseases]. *Materialy XXII nauchno-prakticheskoi konferentsii molodykh uchenykh, aspirantov i studentov Natsionalnogo issledovatel'skogo Mordovskogo gosudarstvennogo universiteta im. N.P. Ogareva*. 2019. pp. 294–297. [in Russian]

3. Raimkulova N.R., Mamadaliyeva N. I., Obidova D. D. Rasprostranennost nealkogolnoi zhirovoi bolezni pecheni i zhelchekamennoi bolezni [Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and cholelithiasis]. *International Journal of Discourse on Innovation, Integration and Education*. 2020. № 5 (1). pp. 58–60. [in Russian]

Контактная информация:

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

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

e-mail: aizhanshat@mail.ru

Mob.phone: 8 747 685 81 15

Received: 14 January 2023 / Accepted: 11 February 2023 / Published online: 28 February 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.1.009

UDC 613.98

CLINICAL CHARACTERISTICS AND COST ANALYSIS OF GERIATRIC TRAUMATIC PATIENTS

Mevlut Engin¹, Cemil Kavalci², Kaan Celik¹, Beliz Oztok Tekten¹

¹ Abant Izzet Baysal University Faculty of Medicine, Emergency Department, Bolu, Turkey;

² University of Health Science Turkey, Antalya Training and Research Hospital, Turkey.

Abstract

Objective: It was aimed to evaluate the clinical features and costs of geriatric trauma patients.

Methods: A database of trauma patients over 65 admitted between January and December 2016 was constructed. Univariate analysis was performed. Measures of central tendency and dispersion for continuous variables were calculated. $p < 0.05$ value is accepted for statistically significantly.

Results: A total of 202 patients were analyzed, the mean age was 75.5 ± 8.1 years.

The 51.5% were women, and overall mortality was 0.5%. main mechanism of injury was falls. The median cost of the patients was USD 1251.98

Conclusions: In our hospital we found that geriatric trauma is a common disease, the main cause is falls are common in this population.

Keywords: Emergency, geriatric trauma, cost.

Резюме

КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ И АНАЛИЗ ЗАТРАТ НА ЛЕЧЕНИЕ ТРАВМ У ГЕРИАТРИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

Мевлют Энгин¹, Чемиль Кавальчи², Каан Челик¹, Белиз Озток Тектен¹

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

² Университет медицинских наук Турции, Учебно-исследовательская больница Анталии, г. Анталия, Турция.

Цель: Оценить клинические особенности течения и стоимость лечения травм у гериатрических пациентов.

Методы: была создана база данных пациентов с травмами старше 65 лет, поступивших в период с января по декабрь 2016 года. Был проведен одномерный анализ. Были рассчитаны меры центральной тенденции и дисперсии для непрерывных переменных. Значение $p < 0,05$ принято за статистически значимое.

Результаты. Всего было проанализировано 202 пациента, средний возраст которых составил $75,5 \pm 8,1$ года. 51,5% составляли женщины, а общая смертность составила 0,5%. Основным механизмом травмы было падение. Медианная стоимость лечения пациентов составила 1251,98 долларов США.

Выводы: в нашей больнице мы установили, что гериатрическая травма является распространенным заболеванием, основной причиной которого являются падения, распространенные в этой популяции.

Ключевые слова: неотложная помощь, гериатрическая травма, стоимость.

Түйіндеме

ГЕРИАТРИЯЛЫҚ НАУҚАСТАРДАҒЫ ТРАВМАТОЛОГИЯЛЫҚ КӨМЕКТИҢ КЛИНИКАЛЫҚ СИПАТТАМАСЫ ЖӘНЕ ЖҮРГІЗІЛГЕН ЕМНІҢ ҚҰНЫН ТАЛДАУ

Мевлют Энгин¹, Чемил Кавальчи², Каан Челик¹, Белиз Озток Тектен¹

¹ Абант Иззет Байсал университеті, Медицина факультеті, Төтенше жағдайлар бөлімі, Болу қ., Түркия;

² Түрік медицина ғылымдары университеті, Анталия оқу-зерттеу ауруханасы, Анталия қ., Түркия.

Мақсаты: Гериатриялық науқастардағы жарақатты емдеудің клиникалық барысын және құнын бағалау.

Әдіс-тәсілдері: 2016 жылдың қаңтар-желтоқсан аралығында қабылданған 65 жастан асқан жарақаттанған науқастардың мәліметтер базасы құрылды. Бір нұсқалы талдау жүргізілді. Үздіксіз айнымалылар үшін орталық тенденция мен дисперсия өлшемдері есептелді. $p < 0,05$ мәні статистикалық маңызды деп қабылданды.

Нәтижелер. Барлығы 202 науқас талданды, олардың орташа жасы $75,5 \pm 8,1$ жасты құрады. 51,5% әйелдер, жалпы өлім 0,5% құрады. Жарақаттың негізгі механизмі құлау болды. Пациенттерді емдеудің орташа құны 1251,98 АҚШ долларын құрады.

Қорытынды: Біздің ауруханада гериатриялық жарақаттардың жиі кездесетінін анықтадық, оның негізгі себебі осы популяцияда құлаудың жиілігі жоғары.

Түйін сөздер: шұғыл көмек, гериатриялық жарақат, шығын.

Bibliographic citation:

Engin M., Kavalci C., Celik K., Tekten B.-O. Clinical characteristics and cost analysis of geriatric traumatic patients // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 1, pp. 74-78. doi 10.34689/SH.2023.25.1.009

Энгин М., Кавальчи Ч., Челик К., Тектен Б.-О. Клинические характеристики и анализ затрат на лечение травм у гериатрических пациентов // *Наука и Здравоохранение*. 2023. 1(Т.25). С. 74-78. doi 10.34689/SH.2023.25.1.009

Энгин М., Кавальчи Ч., Челик К., Тектен Б.-О. Гериатриялық науқастардағы травматологиялық көмектің клиникалық сипаттамасы және жүргізілген емнің құнын талдау // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2023. 1 (Т.25). Б. 74-78. doi 10.34689/SH.2023.25.1.009

Introduction

The World Health Organization (WHO) defines 65 years and over as old, and 85 years and over as very old [1,2]. In our country, it is estimated that 12.2% of the population will be over the age of 65 in 2020 [2]. The increasing life expectancy brings with it many problems. As a result of the increase in the elderly population; many problems such as increasing number and severity of health problems, decreasing functional abilities, economic difficulties, changes in social status, loss of spouse and friends are observed [3].

In the geriatric population, injuries due to falling occur more frequently due to the factors brought by aging and the drugs used, and the severity of the damage may increase due to these factors [2,4]. Simple traumas that do not cause a serious lesion in young individuals may result in injuries that cause serious morbidity and mortality in the elderly [4]. In the elderly, following falls the frequency of injuries due to motor vehicle accidents and assaults was found to be high [5]. It has been stated that the increased frequency of traffic accidents, the inadequacy of the responses to the developing events and the increased comorbidity are related [2].

In addition to the increase in the number of elderly people, the frequency of geriatric trauma patients (GTP) who apply to emergency services is increasing with the physiological changes brought about by aging [1,5]. Patients over the age of 65 make up 11% of the patients admitted as a result of trauma, and this rate is expected to exceed 40% in the coming period [6]. As a result of falls, which is the most common cause of GTPs, orthopedic injuries and disabilities may occur, death may also occur due to major trauma [7,8]. Evaluation of elderly trauma patients is more difficult and complex compared to healthy young individuals. The evaluating trauma patients, patients should be evaluated with the characteristics of their own age groups [2,8].

In our study, it was aimed to evaluate the clinical features and costs of geriatric trauma patients.

Material and Method

Our study was carried out with the permission of the Ethics Committee (2017/74), by retrospectively evaluating trauma patients over the age of 65 who applied to the Emergency Department of Abant İzzet Baysal University in 2016.

Patients' age, gender, form of application, time of application (in hours and months), application complaint, cause of trauma, determined traumatic lesion and trauma site, trauma extent (isolated trauma, multitrauma), Glasgow Coma Scale (GCS), Revised Trauma Scale (RTS), diagnosis, outcome and cost analysis were evaluated.

Patients who had no trauma, whose data could not be accessed for any reason, or whose data were missing were excluded from the study. The cost calculation was made by converting the amount in the invoice issued to the social security institution to the dollar exchange rate dated 07.07.2017.

The data obtained in the study were evaluated with the SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows Version 22.0 package program. Continuous data were represented by mean±standart deviation, median and interquartile range (IQR), and qualitative data by number of cases (n) and percentage. Whether the continuous variables were normally distributed or not was tested with the Kolmogorov Smirnov test. Mann-Witney U test was used in the analysis of nonparametric data. A value of p<0.05 was considered statistically significant.

Results

The mean age of 202 patients included in the study was 75.5±8.1 years. In our study, 98 (48.5%) of the patients were male and 104 (51.5%) were female. In our study, 111 (55%) of the patients applied between 800-1600 hours, 77 (38.1%) patients between 1600-2400 hours and 14% between 2400-800 hours. The most frequent application was in July, the least application was in December (Figure 1).

The most common cause of trauma (76.8%) was falling, while the least cause of trauma was non-vehicle traffic accident (2.5%) (Figure 2).

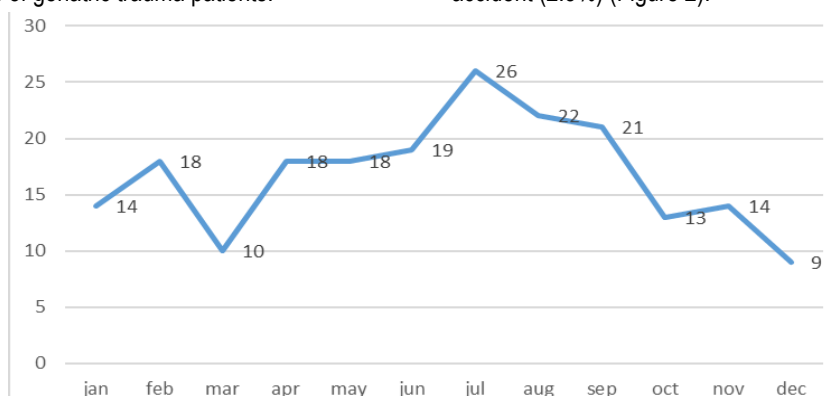


Figure 1. Distribution of patients by month.

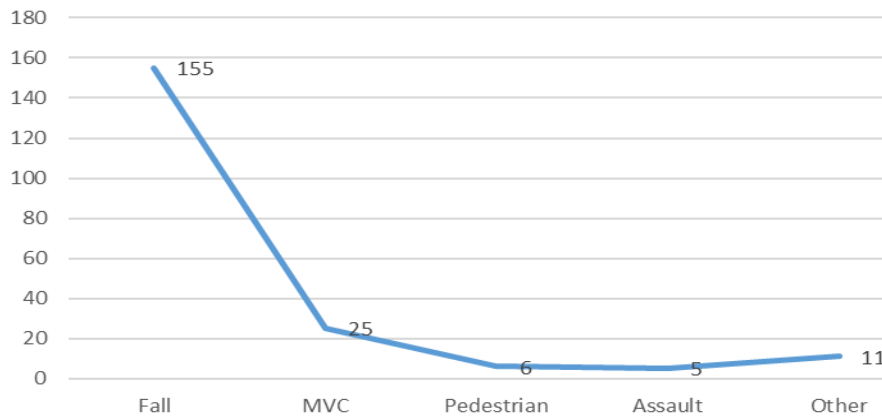


Figure 2. Cause of Trauma.

Of the patients, 186 (92.1%) were injured by isolated trauma, and 16 (7.9%) by multi-trauma and head trauma (29.7%) was the most common in the patients, and the least common was vertebra trauma (3.5%). (Table 1).

One (0.5%) of our patients had a GCS of 3 points, 1 (0.5%) of our patients had a GCS of 11 points, 4 (2.0%) had a GCS of 14 points, and 196 (97%) had GCS of 15 points. The RTS of 1 (0.5%) of the patients was 6.32 points, and the RTS of 201 (99.5%) patients was 7.84 points.

While 65.3% of our patients were discharged from the emergency department, 0.5% was exitus (figure 3).

Table 1.

Distribution of Injury area.

	n	%
Head	60	29.7
Thorax	36	17.8
Abdomen	10	5
Vertebra	7	3.5
Pelvis	45	22.3
Extremity	77	38.1

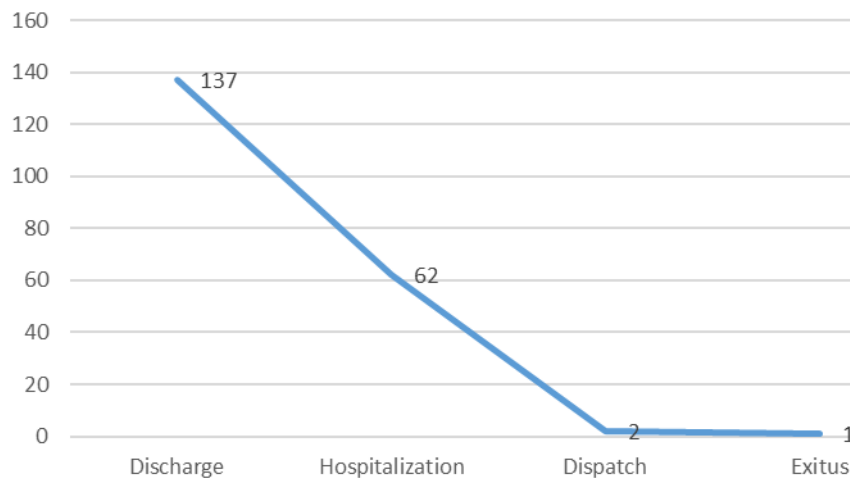


Figure 3. Patient Outcome.

The median cost of the patients was USD 1251.98, the median cost of the patients discharged from the emergency room was USD 43.38 (22.41), and the median cost of the hospitalized patients was USD 1214.44 (1396.35). The cost of hospitalized patients was higher than those discharged ($p < 0.05$).

Discussion

The increase in the geriatric population leads to an increase in the frequency of admission of these patients to the emergency services (9). Geriatric individuals are more frequently exposed to trauma as a result of lack of perception and attention, decrease in vision, decrease in mental/motor reserve, and postural disorders resulting from aging (10-12).

In studies conducted abroad in to GTPs, the mean of patients was reported to be 76-78 years (13-16). In studies

conducted in our country in to GTPs, it has been reported that the mean age is 74-76 years (17, 18). The mean age of our patients was 75.5 years, which was consistent with the literature. We are of the opinion that the frequency of trauma increases in advancing ages due to aging, comorbid diseases and drugs given for these diseases, indifference of elderly care staff, and impaired physiology.

While traumas are more common in the male population (1,2), GTs are more common in women (14, 15, 16, 19, 20). However, some authors have reported that GTs are more common in males (1, 20). Of our patients, 51% were women. The rate of our female patients may be higher because the life expectancy is higher in women than in men in our country.

When the admission times of the patients were examined, some authors reported that the most frequent admission was in the 08⁰⁰-16⁰⁰ time period (22-23), and

some authors in the 16⁰⁰-24⁰⁰ time period (92). In our study, the most frequent application was between 08⁰⁰-16⁰⁰ hours. In this time period, we believe that the most frequent application is during the daytime due to the fact that the elderly are more active, they cannot get help due to being alone at home, and elderly care staff careless behavior.

When the months in which the trauma occurred were examined, some authors reported that trauma was most common in the summer months (11,24), while some authors reported that it was seen in the autumn (21,25,26). We also saw that the most common trauma was in the summer months (most often in July). We are of the opinion that people spending more time outside the home in summer, and when at home spending time in high-risk places for the elderly, such as balconies, which increases frequency of trauma in summer.

When the literature is examined in terms of trauma mechanism, some authors reported that the most common cause was falls (8,16, 17), and some authors reported that traffic accidents (2,21). In our study, the most common cause of trauma was falls. Decreased visual acuity, decreased attention, prolongation of reaction time, systemic diseases and coordination disorders may facilitate falls in the geriatric population.

It has been reported that the most frequently exposed areas of trauma in the geriatric population are the extremities (11, 15,26). In our study, it was determined that the most frequently injured areas were the extremities. We are of the opinion that the lower extremities are frequently injured due to direct trauma caused by simple falls, and the upper extremities are frequently injured due to hitting the ground for defensive purposes to slow down the fall.

Akturk et al. reported that 98.4% of the patients had a good GCS, 1.1% had a moderate GCS and 0.5% had a poor GCS (27). Kandis et al. they stated that the mean GCS in GTDs was 14.5 (28). The GCS of 97% of our patients was 15 and the RTS of 99.5% was 7.84. We are of the opinion that the scores were mostly normal because the patients were exposed to isolated trauma due to falling.

When the geriatric trauma literature was examined according to patient outcome, it was reported that the majority of the patients were discharged and the mortality rate was between 0.4-3.6% (11,16,17, 26,29). In our study, the rate of discharge from the emergency service was 65.3% and the mortality rate was 0.5%. Our results are compatible with the literature. Our mortality rate may have remained low, as most of our patients had low-energy trauma from falls.

When the cost of geriatric trauma patients was examined, figures ranging from \$24.47 to \$2069 were reported (30-35). We found that the median cost of patients was \$1254.7. We are of the opinion that due to the patients being elderly and their fragility, physicians request more examinations, and the need for more surgery, prosthesis and intensive care in the treatment of detected fractures, thus increasing patient costs.

Conclusion

We have seen that geriatric traumas are more common in women, the most common injury is in the extremities, the mortality rate is low and the cost is high.

Limitations

The most important limitations of the study are that it is retrospective and single-centered.

This study was presented on 9. Asian Conference on Emergency Medicine. 13. Turkish Emergency Medicine Congress. 22-25 November 2017, Antalya, Turkey.

Author Contributions. All the authors took peer part in writing the article.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

Funding: This research received no external funding.

References:

1. Vasquez Y., Charry J.D., Ochoa J.D., Gomez A.M., Herrera K., Tejada J.H., Alarcan J.D. Geriatric epidemiology of trauma in a hospital in Southern Colombia // *J Acute Disease*. 2017. 6(1):33-35.
2. Katı C., Türköz B. Acil Serviste Geriatrik Travmalı Hastaya Yaklaşım. *Türkiye Klinikleri // J Emerg Med-Special Topics*. 2017. 3(1):89-95.
3. Flood M., Phillips K.D. Creativity in older adults: A plethora of possibilities. *Issues in Mental Health Nursing*. 2007. 28(4):389-411
4. Aktürk A., Avci A., Gülen M., Ay M.O., İcme F., Satar S. Prospective Analysis of Geriatric Patients Admitted to Emergency Department with Trauma // *Cukurova Medical Journal*. 2013. 38(4):687-95
5. Gowing R., Jain M.K. Injury patterns and outcomes associated with elderly trauma victims in Kingston, Ontario // *Canadian journal of surgery*. 2007. 50(6):437-44.
6. Blumenthal J., Plummer E., Gambert S. Trauma in the elderly: Causes and prevention. <https://www.consultant360.com/articles/trauma-elderly-causes-and-prevention>. (Last acces date:27 Feb2023)
7. Jacobs D.G., Plaisier B.R., Barie P.S., Hammond J.S., Holevar M.R., Sinclair K.E. et al. Practice management guidelines for geriatric trauma: the EAST Practice Management Guidelines Work Group // *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2003. 54(2):391- 416.
8. Fleischman R., Ma O. The Elder Patient. In: Tintinalli JE (ed). *Emergency Medicine a Comprehensive Study Guide*. Mc Graw Hill. NewYork. 2016. p.1687-92
9. Satar S., Sebe A., Avci A., Karakus A., İcme F. Yaşlı hasta ve acil servis // *Cukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2004. 29(2):43-50.
10. Miller K.E., Zylstra R.G., Standridge J.B. The geriatric patient: a systematic approach to maintaining health // *American Family Physician*. 2000. 61(4):1089-104.
11. Tanrikulu C., Tanrikulu Y. Geriatrik Populasyonda Travma Analizi: Kesitsel Çalışma // *Yeni Tıp Dergisi*. 2013. 30(2):100-4.
12. Levy D.B., Hanlon D.P., Townsend R.N. Geriatric trauma // *Clin Geriatr Med*. 1993. 9:601-20
13. Madni T.D., Ekeh A.P., Brakenridge S.C., Brasel K.J., Joseph B., Inaba K. et al. A comparison of prognosis calculators for geriatric trauma: A Prognostic Assessment of Life and Limitations After Trauma in the Elderly consortium study // *J Trauma Acute Care Surg*. 2017. 83(1):90-6.
14. Fallon W.F., Jr., Rader E., Zyzanski S., Mancuso C., Martin B., Breedlove L. et al. Geriatric outcomes are

improved by a geriatric trauma consultation service // J Trauma. 2006. 61(5):1040-6.

15. Rau C.S., Lin T.S., Wu S.C., Yang J.C., Hsu S.Y., Cho T.Y. et al. Geriatric hospitalizations in fall-related injuries // Scand J Trauma Resusc Emerg Med. 2014. 22:63.

16. Kim S.Y., Hong K.J., Shin S.D., Ro Y.S., Ahn K.O., Kim Y.J. et al. Validation of the Shock Index, Modified Shock Index, and Age Shock Index for Predicting Mortality of Geriatric Trauma Patients in Emergency Departments // J Korean Med Sci. 2016. 31(12):2026-32.

17. Bilgin N.G., Mert E. The characteristics of geriatric forensic cases // Turkish Journal of Geriatrics. 2005. 8(1):13-6.

18. Atilla O.D., Tur F.C., Aksay E., Dogan T., Eyley Y., Akin S. Clinical factors in geriatric blunt trauma/Geriatrik kunt travma hastalarının klinik özellikleri // Turkish Journal of Emergency Medicine. 2012. 12(3):123-9.

19. Fama F., Murabito L., Villari S., Bramanti C., Florio M.G. Traumatic injury in elderly: outcomes in emergency care unit // BMC Geriatrics. 2010. 10(1): A106.

20. McGwin G., May A.K., Melton S.M., Reiff D.A., Rue L.W. Recurrent trauma in elderly patients // Archives of Surgery. 2001. 136(2):197-203.

21. Kandis H., Karakus A., Katirci Y., Karapolat S., Kara I.H. Geriatrik yaş grubu ve adli travmalar // Turkish Journal of Geriatrics / Turk Geriatri Dergisi. 2011. 14(3):193-5.

22. Hefny A.F., Abbas A.K., Abu-Zidan F.M. Geriatric fall-related injuries // African health sciences. 2016. 16(2):554-9.

23. Atescelik M. Acil Servise Penetran Travma ile Başvuran Hastaların İncelenmesi. Konuralp Tıp Dergisi. 2014. 2014(1):40-6

24. Atescelik M., Gurger M. Acil Servise Kunt Travma ile Başvuran Hastaların İncelenmesi // Fırat Tıp Dergisi. 2013;18(2):103-8.

25. Ceylan S., Agikel C.H., Dundaroz R., Yasar M., Gulec M., Ozişik T. Bir eğitim hastanesi acil servisine travma nedeniyle başvuran hastaların sıklığının ve travma özelliklerinin saptanması // Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences. 2002. 22(2):156-61.

26. Duman A., Kapçı M., Bacakoglu G., Akpınar O., Türkdöğün K.A., Karabacak M. Acil servise başvuran travma olgularının değerlendirilmesi // Medical Journal of Suleyman Demirel University. 2014. 21(2):45-8.

27. Akturk A., Avcı A., Gülen M., Ay M.O., İcme F., Safar S. Prospective Analysis of Geriatric Patients Admitted to Emergency Department with Trauma // Cukurova Medical Journal. 2013. 38(4):687-95.

28. Kandis H., Karakus A., Katirci Y., Karapolat S., Kara I.H. Geriatrik yaş grubu ve adli travmalar // Turkish Journal of Geriatrics / Türk Geriatri Dergisi. 2011. 14(3):193-8.

29. İkizceli I., Sözüer E.M., Bedirli A., Yıldırım C., Günay N., Yurumez Y. Multitramali hastaların prognozunu belirlemede yaş faktörü // Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.1999. 5(1):40-2

30. Eser M., Keten A., İcme F., Kilinc I., Keten H.S. Investigation of traffic accidents in geriatric age group // Turkish Journal of Geriatrics. 2013. 16(3):277-80

31. Weycker D., Li X., Barron R., Bornheimer R., Chandler D. Hospitalizations for osteoporosis-related fractures: Economic costs and clinical outcomes // Bone Rep. 2016. 5:186-91.

32. Kapci M, Tomruk O., Beceren N.G., Parlak I., Yolcu S., Yalçın I.G. et al. Investigation of Factors Affecting Cost of Geriatric Patients Admitted to the Emergency Department // Journal of Academic Emergency Medicine. 2013. 12(3):134-8.

33. Zengin S., Güzel R., Al B., Kartal S., Sarcan E., Yıldırım C. Cost Analysis of a University Hospital's Adult Emergency Service/Bir Üniversite Hastanesi Eriskin Acil Servisinin Maliyet Analizi // Journal of Academic Emergency Medicine. 2013. 12(2):71.

34. Sut N., Memis D. Intensive care cost and survival analyses of traumatic brain injury // Ulus Travma Acil Cerrahi Derg. 2010. 16(2):149-54

35. Akgul Karadana G., Metin Aksu N., Akkas M., Akman C., Uzumcugil A., Ozmen M.M. The epidemiology and cost analysis of patients presented to Emergency Department following traffic accidents // Med Sci Monit. 2013. 19:1125-33.

Corresponding Author:

Prof. Dr. Cemil Kavalci

2 University of Health Science Turkey,
Antalya Training and Research Hospital, Turkey

E-mail: cemkavalci@yahoo.com

Phone: +0 505 576 28 19

Received: 01 October 2022 / Accepted: 16 January 2023 / Published online: 28 February 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.1.010

UDC 616.6-08-036.88

TREATABLE MORTALITY IN GENITOURINARY SYSTEM DISEASE

Lyazzat Kosherbayeva^{1,2}, <http://orcid.org/0000-0001-8376-4345>

Aizhan Samambayeva³, <http://orcid.org/0000-0001-8600-7980>

Nazgul Akhtaeva¹, <https://orcid.org/0000-0002-0835-9814>

Kamshat Tolganbayeva¹, <https://orcid.org/0000-0003-2388-7110>

Aziza Imamatinova¹, <https://orcid.org/0000-0003-2233-4522>

¹ Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan;

² Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Republic of Kazakhstan;

³ AYeconomics Research Centre S.L., Santiago de Compostela, Spain.

Abstract

Introduction: In recent years there has been an increase of the genitourinary system disease. For instance, according to the Global Burden of Disease data in 2019 about 404.61 million cases registered and 236,790 deaths. In addition, between 1990 to 2019, the mortality rate increased 2.4 times where the age-standardized death rate rose from 2.77 to 3.13 per 100,000 population.

The **aim** of our study to calculate the treatable mortality from genitourinary system disease in Kazakhstan.

Methods: The mortality data from genitourinary system disease was obtained from the Bureau of National Statistics of the Agency for Strategic Planning and Reforms of the Republic of Kazakhstan (<https://stat.gov.kz>). The data was generated based on criteria and indicators developed by countries of the Organization for Economic Co-operation and Development (OECD), which include: the number of deaths by age categories and causes of death. Data presented for the period from 2015 to 2021, disaggregated by the age group of 5 years.

Results: Treatable mortality from renal failure in the whole of the Kazakhstan increased from 6.76 to 11.14 per 100,000 population, in particular, the growth was more than three times higher in 2021 compared to 2015 in six regions of Kazakhstan. In Kazakhstan, the high rate of treatable mortality from renal failure in 2021 was within 10 or more per 100,000 of the population in nine regions.

Conclusion: An analysis of international studies shows an increase in the burden of diseases from genitourinary system, therefore, there is a need to improve prevention and treatment activities, especially in regions where there is an increase in treatable deaths.

Keywords: diseases of the genitourinary system, treatable mortality, avoidable mortality, health performance, health indicator.

Резюме

ИЗЛЕЧИМАЯ СМЕРТНОСТЬ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ

Ляззат Кошербаева^{1,2}, <http://orcid.org/0000-0001-8376-4345>

Айжан Самамбаева³, <http://orcid.org/0000-0001-8600-7980>

Назгуль Ахтаева¹, <https://orcid.org/0000-0002-0835-9814>

Камшат Толганбаева¹, <https://orcid.org/0000-0003-2388-7110>

Азиза Имаматдинова¹, <https://orcid.org/0000-0003-2233-4522>

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

² Казахский национальный университет имени Аль-Фараби, г. Алматы, Республика Казахстан;

³ AYeconomics Research Centre S.L., г. Сантьяго де Компостела, Испания.

Введение. В последние годы отмечается рост заболеваний мочеполовой системы. Например, согласно данным Global Burden of Disease, в 2019 году было зарегистрировано около 404,61 миллиона случаев заболевания и 236 790 смертей. Кроме того, в период с 1990 по 2019 год уровень смертности увеличился в 2,4 раза, при этом стандартизованный по возрасту коэффициент смертности вырос с 2,77 до 3,13 на 100 000 населения.

Целью нашего исследования рассчитать излечимую смертность от болезней мочеполовой системы в Казахстане.

Методы. Статистические данные были получены в Бюро Национальной статистики Агентства по стратегическому планированию и реформам Республики Казахстан (<https://stat.gov.kz>). Данные были сформированы на основании критериев и индикаторов, разработанных Организацией экономического сотрудничества и развития (ОЭСР), которые включают: количество смертей в разрезе возрастных категорий и причин смерти в Республике Казахстан и области. Данные представлены за период с 2015 по 2021 год в разбивке возрастной группы по 5 лет.

Результаты. Излечимая смертность от почечной недостаточности в целом по РК выросла с 6,76 на 11,14 на 100 000 населения, в частности рост был более чем в три раза выше в шести регионах Казахстана в 2021 году в сравнении с 2015 годом. По РК высокий показатель излечимой смертности от почечной недостаточности в 2021 году был в пределах 10 и выше на 100 000 населения в девяти регионах.

Выводы. Анализ международных исследований показывает рост бремени от заболеваний мочеполовой системы, следовательно, наблюдается потребность в улучшении мероприятий по профилактике и лечению, особенно в регионах, где наблюдается рост излечимой смертности.

Ключевые слова: заболевания мочеполовой системы, излечимая смертность, предотвратимая смертность, продуктивность здоровья, показатель здоровья.

Түйіндеме

ЕМДЕУГЕ КЕЛЕТІН НЕСЕП-ЖЫНЫС ЖҮЙЕСІНІҢ АУРУЛАРЫНАН ТУЫНДАЛҒАН ӨЛІМ-ЖІТІМ ДЕҢГЕЙІН ЗЕРТТЕУ

Ляззат Кошербаева^{1,2}, <http://orcid.org/0000-0001-8376-4345>

Айжан Самамбаева³, <http://orcid.org/0000-0001-8600-7980>

Назгуль Ахтаева¹, <https://orcid.org/0000-0002-0835-9814>

Камшат Толганбаева¹, <https://orcid.org/0000-0003-2388-7110>

Азиза Имаматдинова¹, <https://orcid.org/0000-0003-2233-4522>

¹ «С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина университеті» КЕАҚ, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

² Әл-Фараби атындағы Қазақ Ұлттық Медицина университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

³ AУeconomics Research Centre S.L., Сантьяго де Компостела қ., Испания.

Кіріспе. Соңғы жылдары несеп-жыныс жүйесі ауруларының өсуі байқалды. Мысалы, Global Burden of Disease мәліметтері бойынша, 2019 жылы шамамен 404,61 миллион жағдай және 236 790 адам қайтыс болды. Сонымен қатар, 1990-2019 жылдар аралығында өлім-жітім деңгейі 2,4 есе өсті, бұл ретте жас бойынша стандартталған өлім коэффициенті 100 000 тұрғынға шаққанда 2,77-ден 3,13-ке дейін өсті.

Біздің зерттеуіміздің мақсаты Қазақстандағы несеп-жыныс жүйесі ауруларынан емделетін өлімді есептеу.

Зерттеу әдістері. Статистикалық деректер Қазақстан Республикасы Стратегиялық жоспарлау және реформалар агенттігінің Ұлттық статистика бюросынан алынды (<https://stat.gov.kz>). Деректер Экономикалық ынтымақтастық және даму ұйымы (ЭЫДҰ) әзірлеген критерийлер мен индикаторлар негізінде қалыптастырылды, олар Қазақстан Республикасы мен облыстағы жас санаттары және өлім себептері бойынша өлім санын қамтиды. Деректер 2015 жылдан 2021 жылға дейінгі кезеңде 5 жас тобына бөлінген.

Нәтижелері. Жалпы ҚР бойынша бүйрек жеткіліксіздігінен емделетін өлім-жітім 100 000 тұрғынға шаққанда 6,76-дан 11,14-ке өсті, атап айтқанда, өсім 2015 жылмен салыстырғанда 2021 жылы Қазақстанның алты өңірінде үш еседен астам жоғары болды. ҚР бойынша 2021 жылы бүйрек жеткіліксіздігінен емделетін өлім-жітімнің жоғары көрсеткіші тоғыз өңірдегі 100 000 тұрғынға шаққанда 10 және одан жоғары болды.

Қортынды. Халықаралық зерттеулерді талдау несеп-жыныс жүйесі ауруларының ауыртпалығының өсуін көрсетеді, сондықтан алдын алу және емдеу шараларын жақсарту қажеттілігі байқалады, әсіресе емделетін өлім-жітім өскен аймақтарда.

Түйінді сөздер: несеп-жыныс жүйесінің аурулары, емделетін өлім, алдын алуға болатын өлім, денсаулық өнімділігі, денсаулық көрсеткіші.

Bibliographic citation:

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

Кошербаева Л., Самамбаева А., Ахтаева Н., Толганбаева К., Имаматдинова А. Излечимая смертность при заболеваниях мочеполовой системы // *Наука и Здравоохранение*. 2023. 1(Т.25). С. 79-85. doi 10.34689/SH.2023.25.1.010

Кошербаева Л., Самамбаева А., Ахтаева Н., Толганбаева К., Имаматдинова А. Емдеуге келетін несеп-жыныс жүйесінің ауруларынан туындалған өлім-жітім деңгейін зерттеу // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2023. 1 (Т.25). Б. 79-85. doi 10.34689/SH.2023.25.1.010

Introduction

Diseases of the genitourinary system become common worldwide. According to the Global Burden of Disease (GBD) estimates, there were 404.61 million cases worldwide in 2019 and 236,790 deaths. Moreover, GBD data shows an increase in the age-standardized death rate per 100,000 populations was from 2.77 to 3.13 between 1990 to 2019 [19]. The analysis revealed moderate and severe symptoms of lower urinary tract disease are potential risk factors for mortality, regardless of their causes [1]. The clinical audit noted that stone-related operative mortality was only a small proportion of all urological surgical deaths (9.7%), while sepsis was responsible for 49.5% of deaths, 20% died of heart attacks, and deaths were associated with problems in clinical management, delays in diagnosis or treatment, perioperative management, and inadequate preoperative evaluation [7]. In Spain, it was found that the incidence of urinary tract infections was more than four times higher in patients with diabetes than in patients without diabetes, and increased over time [8].

Effective decision-making in the healthcare system depends on the correct definition of priority areas, for this, effective indicators and monitoring tools, assessing the performance and productivity of the healthcare system are important. Irene Papanicolas and co-authors, to assess the effectiveness of public health measures, proposed indicators for measuring preventable mortality, whereas to assess the health care facilities provided by measuring the rates of treatable mortality [16]. It should be noted that the methodology of avoidable mortality, including preventable and treatable mortality, was first introduced by Rutstein et al. in 1976 [17]. The pursuit of efficiency must be a central goal of policy makers and managers, and better tools are needed to measure and understand performance of health sector. This paper estimates treatable mortality to analyze health outcomes and service delivery in genitourinary system diseases in Kazakhstan.

The **aim** of our study is to calculate the treatable mortality from genitourinary system disease in regions of the Kazakhstan.

Methods: The mortality data was obtained from the Bureau of National Statistics of the Agency for Strategic Planning and Reforms of the Republic of Kazakhstan (<https://stat.gov.kz>). The data was generated based on criteria and indicators developed by countries of the Organization for Economic Co-operation and Development (OECD), which include: the number of deaths by age categories and causes of death by ICD code (Nephritis and nephrosis N00-N07; Obstructive uropathy N13,N20-N21, N35; Renal failure N17-N19; Renal colic N23; Disorders resulting from renal tubular dysfunction N25; Unspecified contracted kidney, small kidney of unknown cause N26-N27; Inflammatory diseases of genitourinary system N34.1,N70-N73,N75.0,N75.1,N76.4,6; Prostatic hyperplasia N40). Data presents period from 2015 to 2021, disaggregated by the age group of 5 years. In this study we used the avoidable mortality definition from the UK Office of National Statistics [11]. In the OECD/Eurostat preventable and treatable causes lists all diseases of genitourinary system was treatable due to case-fatality rates can be reduced through early detection and appropriate treatment (January 2022 version) [3]. In addition to calculate treatable

mortality we used the age-standardised death from OECD 2015 [15].

Results

Treatable mortality from renal failure in the whole of Kazakhstan increased from 6.76 to 11.14 per 100,000 population. In particular, the growth was more than three times higher in 2021 compared to 2015 in Almaty city (to 12.39), in Zhambyl region (7.05), Akmola region (7.89), Aktobe region (9.96), Astana city (7.38). In Kazakhstan, the high rate of treatable mortality from renal failure in 2021 was within 10 or more per 100,000 of the population in Aktobe, Atyrau, Almaty, Kyzylorda, Mangistau, Pavlodar, Turkestan regions, and in two cities Almaty and Shymkent (Table 1).

Prostate hyperplasia fluctuated from 2.59-2.63 per 100,000 population. Positive dynamics in the direction of decreasing mortality was in the West Kazakhstan region, while the increase in the rate was in the North Kazakhstan. In other regions, changes were observed within 1.0 per 100,000 of the population, both upward and downward (Table 1).

Treatable mortality from obstructive uropathy increased in Kazakhstan from 0.72 to 1.16 per 100,000 population between 2015 to 2021. The largest increase in mortality was registered in the Zhambyl region, from 1.56 to 10.63 per 100,000 population, in Atyrau and Pavlodar regions and in Astana city - from 0 cases to 1.66, 0.60 and 0.41, respectively (Table 1).

Nephritis and nephrosis are the cause of treatable mortality, the rate of which decreased from 1.19 to 0.79 from 2015 to 2021 per 100,000 population. A high level of treatable mortality per 100,000 population for this nosology was registered in Atyrau region (5.15-6.35), Mangistau region (2.99-2.05) and in West - Kazakhstan (2.79-1.25), in the rest regions varies within 1.0. Treatable mortality from other disease subgroups of renal colic, disorders resulting from renal tubular dysfunction, unspecified contracted kidney, small kidney of unknown cause, inflammatory diseases of genitourinary system was in the range of up to 1.0 per 100,000 populations.

Discussion

Our analysis showed that in Kazakhstan, from 2015 to 2021, treatable mortality of renal failure has almost doubled, despite the implementation of the kidney transplantation in hospitals [10,4]. The similar results can be seen in Canada where the number increased from 5091 to 6528 between 2016 to 2020 [12].

Premature mortality from kidney failure has increasing trend, which can often be associated with a growth in the complications of diabetes [5] or cardiovascular risk factor [14]. On the other hand, factors as socioeconomic inequalities can effect to the rise of the renal disease mortality [2,13]. *The Zhu C. et al.* notes the frequent presence of urinary tract infections among women aged 25 to 35 years, which is associated with changes in behavioral factors and physiological functions, as well as a decrease in estrogen levels, and impaired bladder emptying function among older women [20]. While among aging men, urinary tract symptoms are predictors of short-term mortality [18], also it was identified that 30-day mortality rate accounts to 9% [9]. Factors influenced to patient survive was early treatment for bacteremia, sepsis, or septic shock [6].

Table 1. Treatable mortality from diseases of the genitourinary system.

Region		N00-N07	N13, N20- N21, N35	N17-N19	N23	N25	N26-N27	N34.1, N70-N73, N75.0,N75.1,N76.4,6	N40
Kazakhstan	2015	1,19	0,72	6,76	0,00	0,00	0,12	0,09	2,59
	2016	1,28	1,12	6,84	0,00	0,01	0,08	0,06	2,52
	2017	1,00	0,83	6,97	0,00	0,00	0,13	0,07	2,56
	2018	1,09	0,89	7,97	0,00	0,00	0,08	0,07	2,30
	2019	1,01	0,80	8,17	0,00	0,01	0,09	0,06	1,99
	2020	0,97	1,17	9,41	0,01	0,00	0,11	0,08	2,45
	2021	0,79	1,16	11,14	0,00	0,01	0,13	0,09	2,63
Akmola	2015	2,35	0,63	2,17	0,00	0,00	0,21	0,14	0,21
	2016	1,63	0,91	4,35	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	2017	0,84	0,42	6,90	0,00	0,00	0,00	0,00	0,30
	2018	0,86	0,15	5,77	0,00	0,00	0,29	0,44	0,59
	2019	0,70	0,32	4,79	0,00	0,00	0,00	0,14	0,34
	2020	0,48	0,40	6,77	0,00	0,00	0,17	0,00	0,20
	2021	0,32	0,46	7,89	0,00	0,00	0,00	0,43	0,35
Aktobe	2015	2,83	1,95	5,55	0,00	0,00	0,00	0,00	2,30
	2016	3,38	0,55	5,36	0,00	0,00	0,00	0,12	2,10
	2017	2,37	0,00	4,29	0,00	0,00	0,39	0,00	0,57
	2018	3,36	0,28	10,09	0,00	0,00	0,00	0,00	0,70
	2019	0,76	0,58	10,26	0,00	0,00	0,11	0,00	0,00
	2020	0,82	0,79	10,03	0,00	0,00	0,00	0,00	0,19
	2021	0,72	1,44	9,96	0,00	0,00	0,19	0,00	0,00
Almaty region	2015	0,29	0,14	12,46	0,00	0,00	0,17	0,00	0,71
	2016	0,45	0,17	10,16	0,00	0,00	0,00	0,05	0,30
	2017	1,56	0,62	9,22	0,00	0,00	0,06	0,00	0,76
	2018	0,94	0,00	6,95	0,00	0,00	0,00	0,00	0,28
	2019	1,13	0,47	6,37	0,00	0,00	0,00	0,07	1,91
	2020	0,98	0,41	10,13	0,00	0,00	0,08	0,11	1,05
	2021	1,19	0,37	14,97	0,00	0,00	0,00	0,10	0,97
Atyrau	2015	5,15	0,00	12,31	0,00	0,00	0,67	0,00	6,47
	2016	5,53	0,72	9,02	0,00	0,43	0,00	0,43	5,04
	2017	1,89	0,00	12,12	0,00	0,00	0,00	0,00	5,03
	2018	7,60	0,39	7,93	0,00	0,00	0,00	0,00	7,46
	2019	7,31	1,01	9,21	0,00	0,00	0,00	0,00	6,88
	2020	7,75	0,60	13,11	0,00	0,00	0,00	0,00	8,62
	2021	6,35	1,66	9,86	0,00	0,00	0,32	0,00	5,20
Mangistau	2015	2,99	0,27	9,32	0,00	0,00	0,27	0,00	0,72
	2016	2,57	0,00	15,82	0,00	0,00	0,00	0,00	2,81
	2017	2,01	0,22	11,06	0,00	0,00	0,22	0,00	0,30
	2018	2,36	1,85	9,47	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	2019	2,13	0,27	10,80	0,00	0,00	0,00	0,00	1,12
	2020	0,56	0,58	10,44	0,00	0,00	0,00	0,00	0,47
	2021	2,05	0,68	9,83	0,00	0,00	0,00	0,00	0,72
West-Kazakhstan	2015	2,79	0,77	6,62	0,00	0,00	0,00	0,00	6,43
	2016	1,72	2,07	10,26	0,00	0,00	0,44	0,00	1,85
	2017	2,24	1,21	7,20	0,00	0,00	0,99	0,00	2,85
	2018	1,52	0,83	6,94	0,00	0,00	0,43	0,00	4,02
	2019	0,93	1,00	8,62	0,00	0,00	0,18	0,00	1,67
	2020	0,98	1,04	5,14	0,00	0,00	0,00	0,22	4,11
	2021	1,25	0,38	5,52	0,00	0,00	0,00	0,00	2,61
Zhambyl	2015	1,62	1,56	0,73	0,00	0,00	0,26	0,00	8,79
	2016	1,76	6,62	0,12	0,00	0,00	0,33	0,00	9,28
	2017	0,80	5,64	0,28	0,00	0,00	0,17	0,00	9,48
	2018	1,30	6,54	1,52	0,00	0,00	0,14	0,10	8,45
	2019	1,09	4,90	1,32	0,00	0,00	0,70	0,10	6,30
	2020	1,54	9,20	6,24	0,00	0,00	0,27	0,00	9,39
	2021	0,51	10,63	7,05	0,00	0,00	0,41	0,00	8,90

Table 1. Treatable mortality from diseases of the genitourinary system (continue).

		N00- N07	N13,N20- N21, N35	N17- N19	N23	N25	N26-N27	N34.1,N70-N73, N75.0,N75.1,N76.4,6	N40
Kyzylorda	2015	0,44	0,75	12,52	0,00	0,00	0,00	0,00	0,77
	2016	0,00	0,45	15,65	0,00	0,00	0,00	0,00	1,31
	2017	0,41	0,00	16,05	0,00	0,00	0,00	0,00	0,44
	2018	0,33	0,00	19,96	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	2019	0,00	0,21	16,43	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	2020	0,17	0,00	12,55	0,00	0,00	0,00	0,00	1,08
	2021	0,47	0,19	11,01	0,00	0,00	0,00	0,11	1,88
Pavlodar	2015	1,12	0,00	12,80	0,00	0,00	0,00	0,26	1,08
	2016	0,63	0,63	12,37	0,00	0,00	0,13	0,00	1,96
	2017	0,97	0,45	13,68	0,00	0,00	0,00	0,39	2,05
	2018	0,14	0,38	14,12	0,00	0,00	0,00	0,00	2,19
	2019	0,26	0,14	12,71	0,00	0,00	0,17	0,11	2,14
	2020	0,13	0,86	14,43	0,00	0,00	0,00	0,00	0,90
	2021	0,17	0,60	14,46	0,00	0,00	0,00	0,13	1,31
Karaganda	2015	0,14	0,95	7,54	0,00	0,00	0,00	0,11	0,64
	2016	0,78	0,84	6,53	0,00	0,00	0,00	0,19	0,64
	2017	0,50	0,75	9,32	0,00	0,00	0,00	0,09	0,10
	2018	0,59	0,33	8,46	0,00	0,00	0,08	0,22	0,18
	2019	0,98	0,65	9,43	0,00	0,07	0,09	0,22	0,00
	2020	0,45	0,88	8,06	0,00	0,00	0,15	0,08	0,00
	2021	0,32	0,52	8,28	0,00	0,00	0,00	0,08	0,10
North - Kazakhstan	2015	0,34	0,89	0,00	0,00	0,00	0,32	0,16	5,87
	2016	0,40	1,08	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	5,62
	2017	0,91	0,60	0,00	0,00	0,00	0,20	0,00	9,11
	2018	0,35	1,15	0,00	0,00	0,00	0,16	0,00	9,98
	2019	0,31	1,04	0,31	0,00	0,00	0,00	0,00	7,89
	2020	0,70	1,32	1,08	0,00	0,00	0,00	0,38	7,13
	2021	0,00	1,05	3,83	0,00	0,00	0,31	0,37	11,36
East-Kazakhstan	2015	0,97	1,42	3,95	0,00	0,00	0,16	0,18	3,14
	2016	1,04	1,68	2,55	0,00	0,00	0,00	0,08	3,84
	2017	1,10	1,11	1,51	0,00	0,00	0,22	0,21	2,98
	2018	1,09	1,75	2,60	0,00	0,00	0,07	0,16	1,92
	2019	0,63	0,72	4,54	0,00	0,00	0,00	0,15	2,20
	2020	2,87	1,09	5,44	0,00	0,00	0,00	0,07	4,53
	2021	0,59	0,50	5,84	0,00	0,00	0,43	0,09	3,82
Astana city	2015	0,88	0,00	4,04	0,00	0,00	0,00	0,43	0,06
	2016	0,83	0,73	3,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,50
	2017	0,32	0,00	4,02	0,00	0,00	0,00	0,08	0,44
	2018	0,32	0,18	5,29	0,00	0,00	0,00	0,14	0,41
	2019	0,46	0,00	3,82	0,00	0,00	0,00	0,07	0,21
	2020	0,13	0,82	7,12	0,00	0,00	0,00	0,21	0,38
	2021	0,00	0,41	7,38	0,00	0,00	0,00	0,00	0,41
Almaty city	2015	0,93	0,18	2,51	0,00	0,00	0,00	0,00	1,60
	2016	1,06	0,21	4,15	0,00	0,00	0,09	0,00	0,50
	2017	0,12	0,51	5,31	0,00	0,00	0,00	0,00	0,69
	2018	0,50	0,49	7,99	0,00	0,00	0,00	0,00	0,70
	2019	0,31	0,31	11,99	0,00	0,00	0,07	0,06	0,47
	2020	0,26	0,45	10,32	0,04	0,00	0,00	0,00	0,08
	2021	0,45	0,38	12,39	0,00	0,00	0,07	0,00	0,67
Shymkent city	2015	0,69	0,60	8,26	0,00	0,00	0,24	0,00	3,62
	2016	1,52	0,83	9,15	0,00	0,00	0,12	0,00	5,11
	2017	0,14	0,88	8,30	0,00	0,00	0,00	0,00	2,16
	2018	0,93	0,51	15,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,50
	2019	1,25	0,67	19,36	0,00	0,00	0,00	0,00	3,33
	2020	0,10	0,62	21,39	0,00	0,00	0,12	0,23	7,29
	2021	1,15	0,87	19,92	0,00	0,22	0,00	0,00	4,51

Table 1. Treatable mortality from diseases of the genitourinary system (continue).

Turkestan	2015								
	2016								
	2017	1,05	0,14	8,13	0,00	0,00	0,11	0,29	7,85
	2018	0,95	0,00	7,34	0,05	0,00	0,00	0,08	4,22
	2019	1,18	0,36	8,88	0,00	0,00	0,20	0,00	2,41
	2020	0,73	0,26	12,38	0,00	0,00	0,48	0,00	3,26
	2021	0,55	0,42	14,58	0,00	0,00	0,15	0,20	5,75

Nephritis and nephrosis (N00-N07), Obstructive uropathy (N13, N20-N21, N35), Renal failure (N17-N19), Renal colic (N23), Diseases resulting from renal tubular dysfunction (N25), Unspecified shriveled kidney, small kidney of unknown origin (N26-N27 Inflammatory diseases of the genitourinary system (N34.1, N70-N73, N75.0, N75.1, N76.4,6), Prostatic hyperplasia (N40))

The prevention of mortality rate can be achieved with better access to primary care services which can also reduce hospitalizations and associated costs. Monitoring the treatable mortality rate can be used to inform and guide regional health policy decisions. By identifying areas of high preventable death rates, policy makers can target resources and interventions to address the specific issues contributing to these deaths. One of the important directions is the need to deeper study of the reasons of the increasing of treatable mortality from renal failure, by age and sex, in order to take effective measures to reduce it. Also, strategies such as better use of antibiotics and provide medical care can lead to fewer avoidable deaths.

Conclusion. Our analysis shows an increase in the burden of diseases of the genitourinary system worldwide. Therefore, there is a need for strategies aimed at the prevention of diseases of the genitourinary system, particularly kidney disease, its early detection and treatment, as well as expanding access to renal replacement therapy, especially in regions where there is an increase in treatable deaths.

Contribution of authors. All authors took an equal part in the writing of this article.

Sources of support: This paper was developed in the framework of the project "Technologies for Performance Assessment and Impact Analysis of the Health Systems. Comparative analysis at International Level". This research has been funded by the Science Committee of the Ministry of Education and Science of the Republic of Kazakhstan (Grant No. AP09058136).

Competing interests. The authors declare they have no competing interests

Література:

1. Akerla J., Pesonen J.S., Poyhonen A., Koskimaki J., Häkkinen J., Huhtala H., Auvinen A., Tammela T.L.J. Lower Urinary Tract Symptoms and Mortality among Finnish Men: The Roles of Symptom Severity and Bother. *J Urol.* 2022 Jun. 207(6):1285-1294. doi: 10.1097/JU.0000000000002450.
2. Assari S., Lankarani M.M. Income Gradient in Renal Disease Mortality in the United States. *Front Med (Lausanne).* 2017 Nov 6. 4:190. doi: 10.3389/fmed.2017.00190.
3. Avoidable mortality: OECD/Eurostat lists of preventable and treatable causes of death (January 2022 version). January 2022 <https://www.oecd.org/health/health->

[systems/Avoidable-mortality-2019-Joint-OECD-Eurostat-List-preventable-treatable-causes-of-death.pdf](#) (accessed 11.12.2022).

4. Baigenzhin A., Doskaliyev Z., Tuganbekova S., Zharikov S., Altynova S., Gaipov A. Organ Transplants in Kazakhstan // *Exp Clin Transplant.* 2015 Nov. 13 Suppl 3:4-6. doi: 10.6002/ect.tdtd2015.L5.

5. Dare A.J., Fu S.H., Patra J., Rodriguez P.S., Thakur J.S., Jha P. Million Death Study Collaborators. Renal failure deaths and their risk factors in India 2001-13: nationally representative estimates from the Million Death Study // *Lancet Glob Health.* 2017 Jan. 5(1):e89-e95. doi: 10.1016/S2214-109X(16)30308-4.

6. Fraser A., Paul M., Almanasreh N. et al. Benefit of appropriate empirical antibiotic treatment: thirty-day mortality and duration of hospital stay // *Am J Med.* 2006. 119(11):970-976. doi:10.1016/j.amjmed.2006.03.034

7. Galiabovitch E., Hansen D., Retegan C., McCahy P. Urinary tract stone deaths: data from the Australian and New Zealand Audits of Surgical Mortality // *BJU Int.* 2020 Nov. 126(5):604-609. doi: 10.1111/bju.15171.

8. López-de-Andrés A., Albaladejo-Vicente R., Palacios-Ceña D., Carabantes-Alarcon D., Zamorano-Leon J.J., de Miguel-Diez J., Lopez-Herranz M., Jiménez-García R. Time Trends in Spain from 2001 to 2018 in the Incidence and Outcomes of Hospitalization for Urinary Tract Infections in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus // *Int J Environ Res Public Health.* 2020 Dec 16. 17(24):9427. doi: 10.3390/ijerph17249427.

9. Noa Eliakim-Raz, Tanya Babitch, Evelyn Shaw, Ibrinke Addy, Irith Wiegand, Christiane Vank, et al. RESCUING Study Group, Risk Factors for Treatment Failure and Mortality Among Hospitalized Patients With Complicated Urinary Tract Infection: A Multicenter Retrospective Cohort Study (RESCUING Study Group) // *Clinical Infectious Diseases, Volume 68, Issue 1, 1 January 2019, Pages 29–36, <https://doi.org/10.1093/cid/ciy418>.* (accessed 11.12.2022).

10. OECD Health Statistics 2022 Definitions, Sources and Methods <https://stats.oecd.org/index.aspx?queryid=96018> (accessed 11.12.2022).

11. Olatunde O., Windsor-Shellard B., Campbell A. Revised definition of avoidable mortality. UK Office for National Statistics; 2016. Available at <https://www.ons.gov.uk/file?uri=/aboutus/whatwedo/statistic/s/consultationsandsurveys/allconsultationsandsurveys/revie>

wofavoidablemortalitydefinition/reviseddefinitionofavoidable mortalityandnewdefinitionforchildrenandyoungpeople.doc (accessed 11.12.2022).

12. Papanicolas I., Rajan D., Karanikolos M., Soucat A., Figueras J. editors. Health system performance assessment: a framework for policy analysis. Geneva: World Health Organization. 2022 (Health Policy Series, No. 57). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

13. Reichel H., Zee J., Tu C., Young E., Pisoni R.L., Stengel B., Duttlinger J., Lonnemann G., Robinson B.M., Pecoits-Filho R., Fliser D. Chronic kidney disease progression and mortality risk profiles in Germany: results from the Chronic Kidney Disease Outcomes and Practice Patterns Study // *Nephrol Dial Transplant*. 2020 May 1;35(5):803-810. doi: 10.1093/ndt/gfz260.

14. Rutstein D.D., Berenberg W., Chalmers T.C., Child C.G., Fishman A.P., Perrin E.B. Measuring the quality of medical care. A clinical method // *N Engl J Med*. 1976. 294(11):582-588. doi:10.1056/NEJM197603112941104

15. Rysmakhanov M., Yelemessov A., Mussin N., et al. Pure 3-Dimensional Laparoscopic Living-Donor Nephrectomy: First Case In Kazakhstan // *Exp Clin Transplant*. 2020. 18(Suppl 1):68-69. doi:10.6002/ect.TOND-TDTD2019.P12

16. Statistics Canada. Table 13-10-0151-01 Deaths, by cause, Chapter XIV: Diseases of the genitourinary

system (N00 to N99)
DOI:<https://doi.org/10.25318/1310015101-eng>
<https://www150.statcan.gc.ca/t1/tbl1/en/tv.action?pid=1310015101> (accessed 11.12.2022).

17. Thomas B., Matsushita K., Abate K.H., et al. Global Cardiovascular and Renal Outcomes of Reduced GFR // *J Am Soc Nephrol*. 2017. 28(7):2167-2179. doi:10.1681/ASN.2016050562

18. Tocut M., Zohar I., Schwartz O., Yossepowitch O., Maor Y. Short- and long-term mortality in patients with urosepsis caused by *Escherichia coli* susceptible and resistant to 3rd generation cephalosporins // *BMC Infect Dis*. 2022. 22(1):571. Published 2022 Jun 24. doi:10.1186/s12879-022-07538-5

19. Yang X., Chen H., Zheng Y., Qu S., Wang H., Yi F. Disease burden and long-term trends of urinary tract infections: A worldwide report // *Front Public Health*. 2022 Jul 27. 10:888205. doi: 10.3389/fpubh.2022.888205.

20. Zhu C., Wang D.Q., Zi H., Huang Q., Gu J.M., Li L.Y., Guo X.P., Li F., Fang C., Li X.D., Zeng X.T. Epidemiological trends of urinary tract infections, urolithiasis and benign prostatic hyperplasia in 203 countries and territories from 1990 to 2019 // *Mil Med Res*. 2021 Dec 9. 8(1):64. doi: 10.1186/s40779-021-00359-8.

Contact Information:

Tolganbayeva Kamshat - 1st year doctoral student in the specialty "Public Health", Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan.

Address: 94, Tole-bi Street, Almaty, Kazakhstan 050012

E-mail: tolganbaeva.k@kaznmu.kz

Phone: 87753835000

Received: 21 September 2022 / Accepted: 30 January 2023 / Published online: 28 February 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.1.011

UDC 616.36-002.2

RETROSPECTIVE ANALYSIS OF CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS B

Saniya B. Saussakova¹, <https://orcid.org/0000-0003-0394-5117>

Assiya K. Turgambayeva¹, <https://orcid.org/0000-0002-2300-0105>

Zhandulla Nakipov¹, <https://orcid.org/0000-0001-5528-693X>

Gaukhar Dauletova¹, <https://orcid.org/0000-0002-1621-8149>

Karlygash Tebenova², <https://orcid.org/0000-0003-0648-7828>

¹ NCJSC «Astana Medical University», Department of Public Health and Management, Astana, Republic of Kazakhstan;

² Academician E.A. Buketov Karaganda University, Department of Special and Inclusive Education, Karaganda, Republic of Kazakhstan.

Abstract

Introduction. Hepatitis B virus infection is widespread, progressive, and therefore presents a serious global problem. The infection can develop into a chronic form with a high risk of death from cirrhosis and liver cancer. Kazakhstan is country with high endemicity for the spread of this infection.

Objective: To determine the main demographic, clinical, laboratory, serological characteristics of chronic hepatitis B patients.

Materials and methods. This retrospective cohort study was conducted using medical records of patients with chronic hepatitis B. A total of 239 participants were enrolled. Enrolled patients had a long-term follow-up with several blood analyzed over time. Characterize of the patients was taken into account: the demographic and clinical-laboratory features, risk factors, and antiviral treatment.

Results: Chronic hepatitis B in our environment occurs mainly in married educated employed middle-aged persons. The prevalence of chronic forms of cholecystitis, pancreatitis, bronchitis was increased with age ($p < 0.001$). Male patients had higher serum ALT at baseline (57.5 (31.48-95.8) U/L and during follow-up (at 6 months, 12 months, 18 months and 84 months). An HBsAg decline was observed from baseline and during follow-up. There is significant difference in HBsAg at 18 months between male and female, 3.80 (3.12-6.42) log IU/mL and 2.79 (1.76-3.28) log IU/mL, respectively ($p < 0.05$). The majority of patients had dental treatment (90%), surgery operations (59,83%), in particular appendectomy and gynecological interventions. 26,8% and 23,43% of patients had beauty procedures and Hepatitis A during early *childhood*, respectively.

Conclusion: Portrait of the Chronic hepatitis B patient was formed. The management of these patients should take into consideration age, gender, comorbidities and risk factors. Characteristics of the patients can be one of the essential keys for timely diagnosis and formation of risk groups, also in patient's treatment and its adherence. This data can be vital in the development of preventive measures among the general population.

Keywords: chronic hepatitis B, risk factors, HBsAg, antiviral treatment.

Резюме

РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ХАРАКТЕРИСТИК ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ В

Сания Б. Саусакова¹, <https://orcid.org/0000-0003-0394-5117>

Асия К. Тургамбаева¹, <https://orcid.org/0000-0002-2300-0105>

Жандула Накипов¹, <https://orcid.org/0000-0001-5528-693X>

Гаухар Даулетова¹, <https://orcid.org/0000-0002-1621-8149>

Карлыгаш С. Тебенова², <https://orcid.org/0000-0003-0648-7828>

¹ НАО «Медицинский Университет Астана», Кафедра общественного здоровья и менеджмента, г. Астана, Республика Казахстан;

² Карагандинский университет им. Е.А. Букетова, Кафедра специального и инклюзивного образования, г. Караганда, Республика Казахстан.

Актуальность. Инфекция, вызванная вирусом гепатита В, определена широко распространенной и прогрессирующей инфекцией, в связи с этим представляет собой серьезную глобальную проблему здравоохранения. Инфекция может переходить в хроническую форму с высоким риском летального исхода от цирроза и рака печени. Казахстан является страной с высокой эндемичностью по распространению данной инфекции.

Цель: Определение основных демографических, клинических, лабораторных, серологических характеристик больных хроническим гепатитом В.

Материалы и методы. Данное ретроспективное когортное исследование было проведено с использованием медицинских карт 239 пациентов с хроническим гепатитом В. Включенные в исследование пациенты проходили длительное наблюдение, имели результаты анализов в течение данного периода. Также учитывались следующие характеристики пациентов: демографические и клинико-лабораторные особенности, факторы риска и противовирусное лечение.

Результаты. Хроническим гепатитом В болеют в основном состоящие в браке, имеющие высшее образование, работающие люди среднего возраста. Распространенность хронических форм холецистита, панкреатита, бронхита увеличивалась с возрастом ($p < 0,001$). Пациенты мужского пола имели более высокий уровень АЛТ в сыворотке крови на исходном уровне (57,5 (31,48-95,8) Ед/л) и во время наблюдения (через 6 месяцев, 12 месяцев, 18 месяцев и 84 месяцев). Отмечается снижение уровня HBsAg, начиная с исходного уровня и во время последующего наблюдения. Существует значительная разница в показателях HBsAg через 18 месяцев между мужчинами и женщинами, 3,80 (3,12-6,42) логарифмических МЕ/мл и 2,79 (1,76-3,28) логарифмических МЕ/мл соответственно ($p < 0,05$). Большинство пациентов в анамнезе имеют стоматологическое лечение (90%), хирургические операции (59,83%), в частности аппендэктомия и гинекологические вмешательства. 26,8% и 23,43% пациентов перенесли косметические процедуры и гепатит А в раннем детстве, соответственно.

Выводы: Был сформирован портрет пациента с хроническим гепатитом В. При ведении данных пациентов следует учитывать возраст, пол, сопутствующие заболевания и факторы риска. Характеристики пациентов могут быть одним из важнейших ключей к своевременной диагностике и формированию групп риска, а также к лечению пациента и его приверженности. Эти данные могут иметь жизненно важное значение при разработке профилактических мер среди населения в целом.

Ключевые слова: хронический гепатит В, факторы риска, HBsAg, противовирусное лечение.

Түйіндеме

СОЗЫЛМАЛЫ В ГЕПАТИТІ БАР НАУҚАСТАРДЫҢ СИПАТТАМАЛАРЫН РЕТРОСПЕКТИВТІ ТАЛДАУ

Сания Б. Саусакова¹, <https://orcid.org/0000-0003-0394-5117>

Асия К. Тургамбаева¹, <https://orcid.org/0000-0002-2300-0105>

Жандула Накипов¹, <https://orcid.org/0000-0001-5528-693X>

Гаухар Даулетова¹, <https://orcid.org/0000-0002-1621-8149>

Карлыгаш С. Тебенова², <https://orcid.org/0000-0003-0648-7828>

¹ ҚеАҚ «Астана медицина университеті», Қоғамдық денсаулық және менеджмент кафедрасы, Астана қ., Қазақстан Республикасы;

² Е.А. Букетов атындағы Қарағанды университеті, Арнайы және инклюзивті білім беру кафедрасы, Қарағанды қ., Қазақстан Республикасы.

Кіріспе. В гепатиті вирусынан туындаған инфекция кең таралған, дамып келеді, сондықтан жаһандық проблеманы тудырады. Инфекция цирроз мен бауыр қатерлі ісігінен өлу қаупі жоғары созылмалы түрге айналуы мүмкін. Қазақстан осы инфекцияның таралуы бойынша эндемиясы жоғары ел болып табылады.

Мақсаты: Созылмалы В гепатиті бар науқастардың негізгі демографиялық, клиникалық, зертханалық, серологиялық сипаттамаларын анықтау.

Материалдар мен әдістері. Бұл ретроспективті когорттық зерттеу созылмалы В гепатиті бар 239 науқастардың медициналық жазбаларын қолдана отырып жүргізілді. Пациенттердің келесі сипаттамасы ескерілді: демографиялық және клиникалық-зертханалық ерекшеліктері, қауіп факторлары және вирусқа қарсы емдеу.

Нәтижелері. Біздің ортамыздағы созылмалы В гепатиті негізінен некеде тұрған, білімді, орта жастағы жұмыс істейтін адамдарда кездеседі. Холециститтің, панкреатиттің, бронхиттің созылмалы түрлерінің таралуы жасына қарай өсті ($p < 0,001$). Еркек пациенттерде бастапқы деңгейде (57,5 (31,48-95,8) бірлік/л) және бақылау кезінде (6 ай, 12 ай, 18 ай және 84 айдан кейін) қан сарысындағы алт деңгейі жоғары болды. HBsAg деңгейінің төмендеуі бастапқы деңгейден бастап және бақылау кезінде байқалды. Ерлер мен әйелдер арасында 18 айдан кейін HBsAg-да айтарлықтай айырмашылық бар, сәйкесінше 3,80 (3,12-6,42) логарифмдік МЕ/мл және 2,79 (1,76-3,28) логарифмдік МЕ/мл ($p < 0,05$). Пациенттердің көпшілігі стоматологиялық емдеуден (90%), хирургиялық операциялардан (59,83%), атап айтқанда аппендэктомиядан және гинекологиялық араласудан өтті. Пациенттердің 26,8% және 23,43% сәйкесінше ерте балалық шақта косметикалық процедуралар мен А гепатитін бастан өткерді.

Тұжырымдар: Созылмалы В гепатиті бар науқастың портреті қалыптасты. Бұл науқастарды басқару кезінде жасын, жынысын, қатар жүретін ауруларын және қауіп факторларын ескеру қажет. Пациенттердің сипаттамалары қауіпті топтарды уақтылы диагностикалау мен қалыптастырудың, сондай-ақ пациентті емдеу мен олардың міндеттемелерінің маңызды кілттерінің бірі болуы мүмкін. Бұл деректер жалпы халық арасында алдын алу шараларын әзірлеу кезінде маңызды болуы мүмкін.

Түйінді сөздер: созылмалы В гепатиті, қауіп факторлары, HBsAg, вирусқа қарсы емдеу.

Bibliographic citation:

Saussakova S.B., Turgambayeva A.K., Nakipov Zh., Dauletova G., Tebenova K. Retrospective analysis of characteristics of patients with chronic hepatitis B // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 1, pp. 86-93. doi 10.34689/SH.2023.25.1.011

Саусакова С.Б., Тургамбаева А.К., Накипов Ж., Даулетова Г., Тебеннова К.С. Ретроспективный анализ характеристик пациентов с хроническим гепатитом В // *Наука и Здравоохранение*. 2023. 1(Т.25). С. 86-93. doi 10.34689/SH.2023.25.1.011

Саусакова С.Б., Тургамбаева А.К., Накипов Ж., Даулетова Г., Тебеннова К.С. Созылмалы В гепатиті бар науқастардың сипаттамаларын ретроспективті талдау // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2023. 1 (Т.25). Б. 86-93. doi 10.34689/SH.2023.25.1.011

Introduction

Hepatitis virus B infection is widespread, progressive, and therefore presents a serious problem in modern medicine. The global strategy of healthcare sector on hepatitis calls for the elimination of hepatitis as a public health threat by 2030 (reduction of new infections by 90% and mortality by 65%) [20,30,36].

300-500 million patients are carriers of hepatitis B virus infection (HBV) all over the world [35]. A characteristic feature of HBV is the variety of transmission paths of sources [40]. 5-10% of all patients with acute HBV infection develop chronic hepatitis B (CHB) or become inactive carriers [36]. CHB is related to an elevated risk of progressive liver damage and the occurrence of complications such as fibrosis, cirrhosis, hepatocellular carcinoma [8,28].

Kazakhstan is located in Central Asia with multinational population of around 19 million and is one of the countries with high endemicity (more than 8%) for the spread of viral hepatitis B [37].

Study evaluating seroprevalence and risk factors for hepatitis B and hepatitis C in three large regions of Kazakhstan showed a high-intermediate level of endemicity for HBsAg in three large regions of Kazakhstan [21].

HBV-related diseases cause a substantial financial burden to patients, their families and society [42]. The medico-social significance of CHB is associated with the predominance among patients of working age, as well as the steady progression of these diseases, leading to early disability and mortality [5].

Astana city ranks first place in the numbers of cases CHB in Kazakhstan (110,4 cases per 100 thousand population, which is 3.7 times higher than the national average) [5].

In 2018 the Department of Public Health of Astana identified 16 cases with chronic hepatitis B and C viruses among employees of beauty salons and hair salons [9].

Given the relevance of this topic, we conducted a study to determine the main demographic, clinical, laboratory, serological characteristics of chronic hepatitis B patients in our environment.

Materials and Methods.**Study population**

This study is a retrospective analysis of medical data from Hepatology Center serving a north region of Kazakhstan. Ethics approval of the study was obtained from the Bioethics Committee of Astana Medical University (protocol №15 dated 18.11.2021).

After reviewing patient medical records, patients with CHB who met the following criteria were enrolled in the study: age ≥ 18 years; HBsAg positive for >6 months; eligible for antiviral treatment according to the Kazakhstan HBV Guidelines; visited from 2003 to June 30, 2021 and on antiviral treatment; no evidence of co-infection with hepatitis C virus, human immunodeficiency virus (HIV) and/or hepatitis delta virus; exclusion of other causes of chronic liver disease (alcoholism, hepatotoxic drugs, and autoimmune liver disease); and no pregnancy or lactation.

Data collection

We analyzed the medical records of each patient containing information about demographic characteristics, risk factors, laboratory data including HBV virological and serological markers (ALT and AST levels, HBsAg titer, status of HBeAg (positive or negative), HBV-DNA titer, complications, fibrosis stage, disability and antiviral treatment (type, duration).

ALT level was classified as normal ($\leq 1 \times$ upper limit of normal; ULN) or elevated ($>1 \times$ ULN), with ULN defined as 35 U/L for men and 25 U/L for women per the current AASLD guidance [33]. As a sensitivity analysis, ULN was also defined as 30 U/L for men and 19 U/L for women as per AASLD guidelines [33] and 40 U/L as per the EASL guideline [10]. Titers of HBsAg and HBV-DNA were expressed as \log_{10} IU/ml.

These data were collected within all visits to the physician namely at baseline, during follow-up. All included participants underwent follow up more than 3 months with several blood analyzed over time. Treated patients have received nucleot(s) ide analogues (NA), pegylated interferon (PEG-IFN) or combination NA with PEG-IFN according to prescription of physician.

Data analysis

Descriptive statistics were reported as proportions (%) for categorical variables and as means \pm standard deviations or medians with interquartile ranges in parentheses for continuous variables. The normality of quantitative variable distribution was verified using the Kolmogorov-Smirnov test. Chi-square or Fisher's exact tests for categorical variables and the Student's T-test or Mann-Whitney U test for continuous independent variables were conducted, as appropriate. The strength of correlations between two quantitative variables was determined using Spearman's or Pearson's linear correlation coefficient (r_s or r). Bivariate analysis was performed to compare differences between independent variables and HBsAg and results were reported as odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI).

All statistical tests were two-sided and a value of $P < 0.05$ was taken to indicate statistical significance. All analyses were performed using Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) software, version 23.0 [14].

Results.

Baseline characteristics of the cohort

A total of 347 patients with CHB was consecutively enrolled in this study. After excluding patients less than 18 years of age and having co-infections, pregnancies, the records of 239 patients were analyzed.

The sample was composed of 118 males (49,37%) and 121 females (50,63%). The median age of the patients with CHB was 48.00 (38.00–58.00) ranging from 18 to 83 years. The majority of the patients (26.36%) were in the age group 50 – 59 years, whereas 7.95% were 18-29 and more than 70 years of age.

The majority of the patients were of Kazakh origin (91.63%), married (75.31%). For education, 58.16% were university graduates. 57,32% have work with average income (Table 1).

Table 1.

Demographic characteristics of study participants.

Characteristic		Total (n=239)
Gender (n, %)	Males	118 (49,37%)
	Female	121 (50,63%)
Age, years (median IQR)		48 (38.00-58.00)
Age category (n, %)	18-29	19 (7,95%)
	30-39	51 (21,34%)
	40-49	56 (23,43%)
	50-59	63 (26,36%)
	60-69	31 (12,97%)
	≥70	19 (7,95)
Ethnicity (n, %)	Kazakh	219 (91,63%)
	Russian	16 (6,69%)
	Other	4 (1,67%)
Marital status (n, %)	Married	180 (75,31%)
	Single/divorced	59 (24,69%)
Education level (n, %)	High school/college	100 (41,84%)
	University	139 (58,16%)
Employment (n, %)	Employed	137 (57,32%)
	Unemployed	56 (23,43%)
	Students	6 (2,51%)
	Retired	40 (16,74%)
Income level (n, %)	High	0
	Average	95 (69,35%)
	Low	42 (30,65%)

Regarding laboratory parameters, all patients had an HBeAg test available. 94.98% had negative HBeAg. Baseline serum HBsAg and HBV DNA levels were 3.45 (2.70-3.78) log IU/mL and 5.04 (3.52-6.73) log IU/mL, respectively. In addition, the median ALT level and AST level were 46.40 (29.00-84.41) U/L and 34.80 (24.84-63.60), respectively. F2 was the most frequently recorded stage of liver fibrosis by Metavir scale (33.47%). 4.18% are disabled persons (I group of disability – 2, II group – 5, III group – 3) (Table 2).

Table 2.

Laboratory-instrumental measurements of the cohort.

	Levels at inclusion	
ALT (U/L) (median IQR)	46.40 (29.00-84.41)	
AST (U/L) (median IQR)	34.80 (24.84-63.60)	
HBe-Ag negative (n, %)	227 (94.98%)	
HBV DNA (log10 IU/mL) (median IQR)	5.04 (3.52-6.73)	
HBsAg quantification (log10 U/ml) (median IQR)	3.45 (2.70-3.78)	
Fibrosis stage (Metavir)	F0	
	F1	35 (14.64%)
	F2	80 (33.47%)
	F3	43 (17.99%)
	F4	34 (14.23%)

Age and Comorbidities

The prevalence of chronic bronchitis, chronic gastritis, chronic pancreatitis, chronic cholecystitis, was respectively 7.11% (17), 11.29% (27), 15.48% (37), and 30.96% (74). The prevalence of chronic cholecystitis ($R = 0.213$), chronic pancreatitis ($R=0.245$), chronic bronchitis ($R=0.277$) was linearly related to age ($P < 0.01$) and increased with age ($P < 0.001$) (Fig.1).

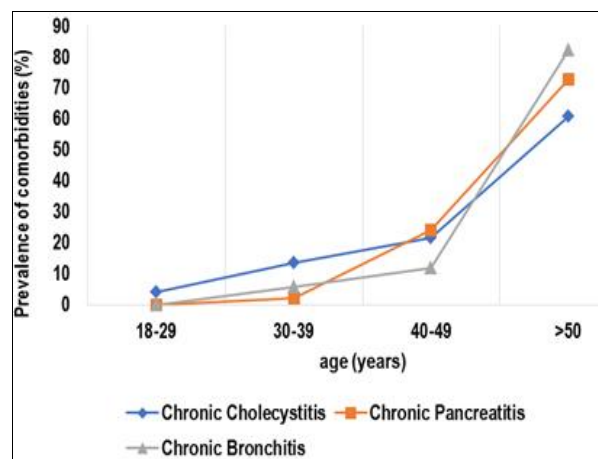


Figure 1. Comorbidities of Chronic Hepatitis B.

Antiviral treatment and laboratory measurements

The majority of the patients (77.41%) were taking NA such as tenofovir (TDF) and entecavir. 18.41% of the patients were taking PEG-IFN followed by TDF. Treatment with only PEG-IFN was administered to 10 patients (4.18%) for 24 or 48 weeks.

The median duration of antiviral treatment was 36.00 (12.00–48.00) months. 78.7% patients come to regular check-up every 6-12 months.

Compare to female, male patients had higher serum ALT at baseline (57.5 (31.48-95.8) U/L and follow-up: 6 months - 49.31 (29.3-85.15) U/L, 12 months - 37.23 (24.70-70.81) U/L, 18 months - 38.75 (24.48-65.19), and at 84 months - 38.75 (24.48-65.19) ($p < 0.05$).

An HBsAg decline was observed from baseline and during follow-up. There is significant difference in HBsAg at 18 months between male and female, 3.80 (3.12-6.42) and 2.79 (1.76-3.28), respectively ($p < 0.05$) (Table 3).

Table 3.

HBsAg and ALT level kinetics accordance to duration (months).

Variables	Gender category			Age category						p-value
	M (n=118)	F (n=121)	p-value	18-29 (n=19)	30-39 (n=51)	40-49 (n=56)	50-59 (n=63)	60-69 (n=31)	≥70 (19)	
1. ALT (U/L)										
Baseline	57.5 (31.48-95.8)	42.00 (25.75-67.65)	0.005	34.36 (19.00-69.00)	46.00 (26.16-84.08)	53.00 (33.00-90.80)	46.40 (30.00-87.00)	39.00 (22.92-59.10)	45.00 (25.5-97.60)	0.357
6 months	49.31 (29.3-85.15)	35.9 (25.00-63.87)	0.000	57.09 (43.27-99.68)	36.15 (26.29-80.68)	48.30 (27.60-76.33)	40.30 (25.03-74.94)	36.35 (25.05-53.52)	47.00 (23.90-69.82)	0.381
12 months	37.23 (24.70-70.81)	31.34 (21.89-50.19)	0.044	29.62 (23.90-50.88)	46.70 (20.10-80.33)	42.10 (24.71-68.93)	33.95 (23.73-48.30)	31.55 (23.15-51.04)	35.50 (21.57-43.70)	0.681
18 months	38.75 (24.48-65.19)	30.85 (21.33-43.47)	0.013	26.85 (23.48-58.33)	34.40 (23.86-61.30)	42.30 (21.10-73.26)	29.10 (21.56-51.22)	32.00 (21.60-42.88)	27.40 (17.80-38.00)	0.839
24 months	58.80 (24.56-95.35)	36.00 (25.66-39.82)	0.124	38.05 (25.18-50.63)	40.80 (25.20-87.35)	34.68 (24.72-44.45)	30.85 (20.76-55.00)	31.60 (16.15-64.83)	28.00 (19.10-31.25)	0.782
36 months	58.80 (33.5-64.75)	32.88 (23.72-49.30)	0.056	41.80 (23.80-52.48)	38.10 (20.25-67.83)	27.30 (21.84-35.95)	30.54 (18.63-54.25)	22.60 (14.35-44.80)	26.60 (21.50-49.40)	0.680
48 months	38.00 (17.70-52.08)	28.80 (19.22-81.56)	0.154	23.50 (18.73-49.48)	40.80 (22.08-53.13)	36.10 (19.54-57.20)	24.51 (18.95-32.60)	19.10 (15.65-29.45)	18.60 (12.00-40.40)	0.164
60 months	81.00 (17.60-92.42)	28.60 (16.15-46.81)	0.367	24.50 (16.16-28.60)	19.10 (14.80-41.45)	29.80 (19.90-46.00)	32.30 (16.70-47.30)	19.90 (17.45-25.50)	17.90 (12.65-72.90)	0.308
72 months	30.00 (19.70-50.30)	22.30 (14.13-45.36)	0.863	29.20 (21.10-41.48)	19.60 (13.83-37.16)	31.15 (25.58-44.25)	25.49 (16.76-37.08)	18.10 (17.90-35.00)	36.20 (19.18-92.72)	0.195
84 months	33.5 (19.15-57.45)	20.50 (16.35-25.30)	0.030	29.40 (23.34-36.80)	21.47 (11.45-41.35)	25.00 (20.87-30.00)	20.35 (16.12-26.15)	18.55 (14.35-22.60)	52.70 (21.28-232.48)	0.218
≥96 months	16.60 (15.25-112.67)	20.00 (16.90-36.35)	0.595	18.60 (18.00-	21.73 (10.00-	17.35 (15.63-37.23)	23.50 (13.39-204.52)	16.50 (16.30-	108.70 (20.00-	0.433
2. HBsAg log UI/mL										
0 months	3.53 (2.69-3.78)	3.33 (2.69-3.79)	0.575	3.00 (1.99-3.68)	3.28 (2.24-3.75)	3.33 (2.64-3.64)	3.62 (2.85-3.80)	3.76 (3.45-6.68)	3.63 (3.12-3.75)	0.053
6 months	3.39 (2.07-3.68)	3.15 (3.00-3.29)	0.699	-	2.90 (1.90-3.73)	3.29 (3.15-3.41)	-	-	-	0.724
12 months	4.32 (1.67-5.46)	3.63 (3.26-3.87)	0.539	-	3.71 (2.18-5.30)	3.65 (3.63-4.62)	3.64 (3.32-3.71)	3.78 (3.41-4.15)	-	0.675
18 months	3.80 (3.12-6.42)	2.79 (1.76-3.28)	0.008	7.04 (4.40-7.33)	2.23 (1.59-3.94)	3.00 (2.84-4.40)	3.40 (3.05-3.73)	3.49 (1.73-4.98)	3.01 (2.79-3.23)	0.655
24 months	3.70 (1.77-3.85)	3.29 (1.79-4.24)	0.930	-	2.30 (1.76-3.48)	1.33 (1.12-5.01)	3.85 (3.43-4.51)	3.51 (1.84-4.95)	-	0.372
36 months	2.93 (1.95-3.85)	3.00 (2.07-4.79)	0.942	2.81 (2.62-3.00)	1.73 (1.48-4.49)	2.93 (2.85-3.00)	3.60 (3.23-3.93)	-	-	0.778
48 months	3.00 (1.54-3.63)	4.05 (2.80-8.42)	0.070	3.94 (3.80-4.07)	-	3.00 (2.24-3.38)	3.11 (1.04-6.74)	6.02 (4.02-8.01)	-	0.210
60 months	3.53 (1.21-3.79)	3.67 (2.95-5.99)	0.366	-	3.67 (1.66-4.72)	-	3.46 (1.28-3.83)	-	-	0.500
72 months	3.60 (3.36-3.88)	3.62 (1.63-6.88)	0.806	2.30 (1.05-3.55)	3.08 (2.20-3.95)	-	3.74 (3.62-3.85)	6.78 (3.65-9.90)	-	0.388
≥96 months	2.70 (2.21-6.10)	1.44 (1.06-2.30)	0.317	-	3.24 (2.16-3.40)	-	1.77 (1.66-1.88)	-	-	0.211

Risk factors

The majority of patients had dental treatment (90%), surgery operations (59,83%), in particular appendectomy (20%) and gynecological interventions (32,17%). 26,8% and 23,43% of patients had beauty procedures and Hepatitis A during early childhood, respectively.

8.78% of CHB patients work at medical organizations as physicians, nurses. A childhood history of Hepatitis A was found in 38% among them. There was no significant difference in HBsAg according to risk factors (Table 4).

Discussion.

Data from this study provide essential insight into natural history of CHB among infected patients by describing the demographic, clinical and laboratory characteristics.

In our patients, the proportion of females was higher, and this is contrast with data from other studies [3,18]. Most of our patients were aged 50–59 years, followed by 40-49 years, and then 30–39 years. Chronic HBV in our environment occurs mainly in employed middle-aged persons. Similar studies have shown higher prevalence of chronic HBV in middle aged individuals and elders compared to youth [12,26,39]. Also, previous studies shown that the largest number of cases of HBV in Nur-Sultan city was registered in the age group of 30 and above since 2016, which is the most active, reproductive part of the population [29,32]. We can suppose this differential age distribution is likely due to the implementation of hepatitis B vaccination program started in 1998, which essentially eliminated HBV infection in patients under the age of 30 [15,24-25].

Table 4.

HBsAg level accordance to risk factors.

Factors	Variables	n=239	HBsAg (log IU/mL)	p-value
Having dental treatment	Yes	215 (90%)	3.44 (2.70-3.76)	0.571
	No	24 (10%)	3.57 (2.66-5.16)	
History of surgery	Yes	143 (59,83%)	3.50 (2.70-3.80)	0.291
	No	96 (40,17%)	3.34 (2.66-3.74)	
Beauty procedures	Yes	64 (26,8%)	3.13 (2.33-3.73)	0.342
	No	175 (73,2%)	3.53 (3.00-3.80)	
Hepatitis A during early childhood	Yes	56 (23,43%)	3.45 (3.00-3.79)	0.702
	No	183 (76,57%)	3.45 (2.62-3.78)	
History of blood transfusion	Yes	41 (17,15%)	3.63 (2.78-3.82)	0.971
	No	198 (82,85%)	3.44 (2.67-3.75)	
Having tattoo or piercing	Yes	39 (16,3%)	3.33 (2.21-3.77)	0.331
	No	200 (83,7%)	3.47 (2.81-3.80)	
Family history of HBV	Yes	38 (15,9%)	3.49 (2.09-4.43)	0.844
	No	201(84,1%)	3.42 (2.73-3.76)	
Medical workers	Yes	21 (8,78%)	3.21 (1.69-3.74)	0.196
	No	218 (91,21%)	3.50 (2.79-3.78)	
Bad habits (alcohol, smoking, drugs)	Yes	18 (7,53%)	3.29 (2.31-3.61)	0.542
	No	221 (92,47%)	3.47 (2.69-3.80)	
Blood donations	Yes	11 (4,6%)	3.24 (2.22-4.25)	0.706
	No	228 (95,4%)	3.47 (2.73-3.79)	

Most of the patients were of Kazakh origin, married and have graduated university. More than half work with average income. We can assume the absence of external manifestations of the disease does not limit the ability of patients to work. There are also medical workers (physicians and nurses) among them. In contrast, Berkinbayev et al. [6] found that the prevalence of HBsAg was higher among individuals with incomplete or secondary education in Almaty, the largest city in Kazakhstan.

We observed that the majority of the CHB population in this study had cholecystitis, gastritis and pancreatitis in chronic form. In contrast, in the USA CHB patients had high incidence and prevalence of chronic kidney disease, hypertension and diabetes mellitus [22]. Diabetes mellitus was present in enrolled population of one observation study [1], followed by hypertension, hyperlipidemia and hypothyroidism.

Our study confirms results of Hong-Kong study that CHB patients are getting older with increasing prevalence of common comorbidities [34]. Cross-sectional study in China [11] showed CHB patients are aging (due to the high coverage of hepatitis B vaccination) and have an increasing incidence of complications.

We evaluated risk factors contributed to develop of HBV. Surgical procedures are recognized as an important route of transmission for HBV infection worldwide [31]. Our findings showed the most of patients had surgery operations. The frequent operations were appendectomy and gynecological interventions. Recent study in Kazakhstan found history of surgery was not associated with HBsAg [21].

Almost all patients have visited dental clinics and beauty salons for various procedures (manicure, pedicure). Russian study [41] showed that HBV was developed during the provision of dental care, surgery operations and other medical manipulations in hospitals related to blood transfusion and its components, the provision of beauty

services and when using common household items with HBV person. Yang et al. [38] investigating risk for hepatitis B and C virus transmission in nail salons and barbershops in the USA stated compliance is needed to prevent HBV/HCV transmission in these businesses.

It was observed that some patients had hepatitis A in childhood and blood transfusions. CHB patients were donors. Family history of HBV was noticed as one of the vital factors.

The percentage of HBeAg-negative CHB patients was higher than that of HBeAg-positive CHB patients, which is similar to data from recent studies from Europe, Asia, and the United States and contrast with studies from Pakistan [2,27].

HBsAg is the most important serological marker of HBV infection, and serum HBsAg level correlates with the intrahepatic amount and transcriptional activity of covalently closed circular DNA (cccDNA) [7]. Another essential factor in the decision to initiate the treatment of CHB is individual patient's ALT level [16-17,19,23].

In this study, CHB patients treated with NA or combination Peg-IFN and NA therapy resulted in a cure. TDF was used by most of the patients. Since 2018, it has been issued free of charge within the guaranteed volume of free medical care in Kazakhstan.

Seroprevalence of HBsAg was low in the young age group that similar with results of one study [21]. We demonstrated that overall, treated patients had an HBsAg and ALT decline during follow-up. There was no statistically significant difference in the level of HBsAg and ALT between different age groups. It was observed that 18 months of follow-up is key date when male and female have discrepancies in analyses.

Bao et al. [4] showed the extent of HBsAg decline from baseline in the early stages of treatment is more predictive of efficacy. On the other hand, Hui et al. [13] found that CHB patients who have persistently normal serum ALT

during follow-up are much less likely to have disease progression.

Our study has some limitations: (1) a selection bias can be identified, as all patients were selected from one center; (2) the relatively small sample size of the study population, which can be explained by our restricting criteria and conducting the study in a single-center; (3) the rate of missing records, including adverse events, which hindered drawing useful conclusions in some of the variables.

Conclusion.

To sum up, portrait of the CHB patient was formed. CHB in our environment occurs mainly in married educated employed middle-aged persons. The management of patients with CHB should take into consideration age, gender, comorbidities and risk factors. Characteristics of the patients is one of the keys for timely diagnosis and formation of risk groups, also in patient's treatment and its adherence. This data can be essential in the development of preventive measures among the general population.

Further studies are needed to better characterize the physical and psychological components of the health-related quality of life in patients with CHB.

Acknowledgement

The authors thank staff of the Hepatology center, Astana, Kazakhstan for assistance in data collection.

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

Funding: None.

Author contribution statement:

All authors were equally involved

Abbreviations

AST: Aspartate aminotransferase

ALT: Alanine aminotransferase

CHB: Chronic hepatitis B

HBeAg: Hepatitis B e-antigen

HBsAg: Hepatitis B surface antigen

HBV: Hepatitis B virus

HBV DNA: Hepatitis b viral load

IQR: Interquartile range

NAs: Nucleot(s)ide analogues

PEG-IFN: pegylated interferon alpha

TDF: Tenofovir

ULN: Upper limit of normal

References:

1. Alghamdi A.S., Alothmani H.S., Mogharbel M. et al. Clinical Characteristics of Hepatitis B Virus Patients After Switching to Tenofovir Alafenamide Fumarate: A Retrospective Observational Study // *Cureus*. 2020. 12(9):e10380. DOI: 10.7759/cureus.10380. PMID: 33062501; PMCID: PMC7550005.
2. Ali K.M., Haider M.S., Nusrat B. et al. Demographics, Biochemical Characteristics, and Phases of Chronic Hepatitis B Virus Infection: Retrospective Analysis From a Secondary Care Setup // *Cureus*. 2021. 13(7):e16558. DOI: 10.7759/cureus.16558. PMID: 34430162; PMCID: PMC8380003.
3. Baig S. Gender disparity in infections of Hepatitis B virus // *J Coll Physicians Surg Pak*. 2009. 19(9):598-600. PMID: 19728952.
4. Bao X., Guo J., Xiong F. et al. Clinical characteristics of chronic hepatitis B cured by peginterferon in combination with nucleotide analogs // *Int J Infect Dis*.

2020. 96:562-566. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.05.041. Epub 2020 May 29. PMID: 32474201.

5. Bektayeva R.R., Bekenova F.K. et al. Epidemiological aspects of chronic viral hepatitis B in various regions of the Republic of Kazakhstan // *Medicine (Almaty)*. 2017. 9(183):109-113.

6. Berkinbayev S.F., Dzhunusbekova G.A., Nersesov A.V. et al. Prevalence of viral hepatitis among residents of Almaty city and Almaty region // *Medicine (Almaty)*. 2017. 8(182):41-46.

7. Chan H.L., Thompson A., Martinot-Peignoux M. et al. Hepatitis B surface antigen quantification: Why and how to use it in 2011 – A core group report // *J Hepatol*. 2011. 55:1121–31. doi:10.1016/j.jhep.2011.06.006.

8. Dakhil N., Junaidi O., Befeler A.S. Chronic viral hepatitis // *Mo Med*. 2009. 06(5):361-5.

9. Department of Public Health Protection. Annual report // Astana: Informburo. 2019. 1 p.

10. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection // *J Hepatol*. 2017. 67:370–98.

11. Gu J., Yu G., Zhang X. et al. Cross-sectional retrospective analysis of clinical characteristics of chronic hepatitis B patients with oral antiviral treatment in eastern China // *Virol J*. 2021. 18(1):19. DOI: 10.1186/s12985-021-01491-6. PMID: 33441170; PMCID: PMC7805123.

12. Hamida M.E., Raja S.M., Seyoum Y. et al. Prevalence of chronic hepatitis B phases in Eritrean patients: a laboratory-based cross-sectional study // *BMC Gastroenterol*. 2021. 21(1):198. DOI: 10.1186/s12876-021-01789-3. PMID: 33933017; PMCID: PMC8088660.

13. Hui C.K., Leung N., Yuen S.T., et al. Natural history and disease progression in Chinese chronic hepatitis B patients in immune-tolerant phase // *Hepatology*. 2007. 46:395–401.

14. IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0 // Armonk, NY: IBM Corp.

15. Liang X., Bi S., Yang W., Wang L. et al. Reprint of: Epidemiological serosurvey of Hepatitis B in China — Declining HBV prevalence due to Hepatitis B vaccination // *Vaccine*. 2013. 31:J21–J8. DOI:10.1016/j.vaccine.2013.08.012 PMID: 23948229.

16. Liaw Y.F., Leung N., Guan R. et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2005 update // *Liver Int*. 2005. 25:472–89.

17. Liaw Y.F. Asia-Pacific Steering Committee Members. Chronic hepatitis B: treatment alert // *Liver Int*. 2006. 26:47–58.

18. Liu WC, Liu QY. Molecular mechanisms of gender disparity in hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma // *World J Gastroenterol*. 2014. 20(20):6252-61. doi: 10.3748/wjg.v20.i20.6252. PMID: 24876746; PMCID: PMC4033463.

19. Lok A.S., Mc Mahon B.J. Chronic hepatitis B // *Hepatology*. 2007. 45:507–39.

20. Lu J.B., Cai S.H., Pan Y.H., Yun J.P. Altered epidermal fatty acid-binding protein expression in hepatocellular carcinoma predicts unfavorable outcomes // *Cancer Manag Res*. 2018. 10:6275-6284. DOI:10.2147/CMAR.S181555.

21. Nersesov A., Gusmanov A., Crape B. et al. Seroprevalence and risk factors for hepatitis B and hepatitis

C in three large regions of Kazakhstan // PLoS ONE. 2021. 16(12):e0261155. DOI:10.1371/journal.pone.0261155.

22. *Nguyen M.H., Lim J.K., Burak Ozbay A. et al.* Advancing age and comorbidity in a US insured population-based cohort of patients with chronic hepatitis B // *Hepatology*. 2019. 69(3):959–73.

23. *Ormezi A., Aydin Y., Sumnu A. et al.* Predictors of treatment requirement in HBsAg-negative chronic hepatitis B patients with persistently normal alanine aminotransferase and high serum HBV DNA levels // *Int J Infect Dis*. 2016. 52:68–73. DOI: 10.1016/j.ijid.2016.09.007. Epub 2016 Sep 9. PMID: 27619844.

24. *Ospanova E.N., Amantay Y., Imanova D.N. et al.* Background of hepatitis B focal infection rise among immunized population // *Life Science Journal*. 2014. 11(4):294–6.

25. *Ott J., Stevens G., Groeger J., Wiersma S.* Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity // *Vaccine*. 2012. 30(12):2212–9. DOI:10.1016/j.vaccine.2011.12.116 PMID: 22273662.

26. *Poorolajal J., Majdzadeh R.* Prevalence of chronic hepatitis B infection in Iran: a review article // *J Res Med Sci*. 2009. 14:249–58.

27. *Qureshi H., Javaid N., Alam S.E., Bile K.M.* The evidence of mother to child transmission of hepatitis B virus infection in Pakistan and the need for hepatitis B immunization policy change // *J Pak Med Assoc*. 2014. 64(4):403–8. PMID: 24864633.

28. *Ryder S.D., Beckingham I.J.* ABC of diseases of liver, pancreas, and biliary system: Acute hepatitis // *BMJ*. 2001. 322(7279):151–3.

29. *Sakupova G.A., Glushkova N.Y., Sulejmenova Z.N., et al.* Analysis of the long-term dynamics of the incidence of viral hepatitis B and C in the territory of the Republic of Kazakhstan (retrospective analysis) // *Nauka i Zdravookhranenie*. 2021. 23(4):163–171. DOI: 10.34689/SH.2021.23.4.018.

30. *Sarin S.K., Kumar M., Lau G.K. et al.* Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update // *Hepatology*. 2016. 10(1):1–98. DOI:10.1007/s12072-015-9675-4.

31. *Shepard C.W., Simard E.P., Finelli L., et al.* Hepatitis B virus infection: epidemiology and vaccination // *Epidemiologic reviews*. 2006. 28(1):112–25. DOI:10.1093/epirev/mxj009 PMID: 16754644.

32. *Talagatkyzy Zh., Arykpayeva U.T., Suleimenova R.K., Abildayeva A.K.* Epidemiological features of HBV transmission for the period 2008–2012 and 2015 in the capital region // Collection of the International scientific and practical conference of students and young scientists. 2020. 1:72–73.

33. *Terrault N.A., Lok A.S.F., McMahon B.J., et al.* Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance // *Hepatology*. 2018. 67:1560–99.

34. *Wong G.L., Wong V.W., Yuen B.W. et al.* An Aging Population of Chronic Hepatitis B With Increasing Comorbidities: A Territory-Wide Study From 2000 to 2017 // *Hepatology*. 2020. 71(2):444–455. DOI: 10.1002/hep.30833. Epub 2019 Aug 13. PMID: 31237366.

35. *World Health Organization.* Global Hepatitis Report 2017 // Geneva: World Health Organization. 2017. 83 p.

36. *World Health Organization.* Global health sector strategy on viral hepatitis 2016–2021. Towards ending viral hepatitis. Geneva: World Health Organization. 2016. 56 p.

37. *World Health Organization.* Kazakhstan: WHO statistical profile // Geneva: World Health Organization; 2022. Available from: <http://www.euro.who.int/en/countries/kazakhstan>

38. *Yang J., Hall K., Nuriddin A., Woolard D.* Risk for hepatitis B and C virus transmission in nail salons and barbershops and state regulatory requirements to prevent such transmission in the United States // *J Public Health Manag Pract*. 2014. 20(6):E20–30. DOI: 10.1097/PHH.0000000000000042.

39. *Yotsuyanagi H., Kurosaki M., Yatsushashi H. et al.* Characteristics and Healthcare Costs in the Aging Hepatitis B Population of Japan: A Nationwide Real-World Analysis // *Dig Dis*. 2022. 40(1):68–77. DOI: 10.1159/000515854. Epub 2021 Mar 15. PMID: 33721872.

40. *Yushchuka N.D., Vengerova Y.Y.* Infectious diseases: national guidelines. Moscow: GEOTAR-Media. 2010. 1056 p.

41. *Yushchuka N.D., Vengerova Y.Y.* Infectious diseases: national guidelines // Moscow: GEOTAR-Media; 2014. 1607 p.

42. *Zhang S., Ma Q., Liang S. et al.* Annual economic burden of hepatitis B virus-related diseases among hospitalized patients in twelve cities in China // *Journal of viral hepatitis*. 2016. 23(3):202–10. DOI:10.1111/jvh.12482 PMID: 26663525.

Corresponding Author:

Assiya K. Turgambayeva - PhD, Associate professor, NJSC «Medical University Astana» Head of the Department of Public health and Management;

Mailing Address: 010002, Nur-Sultan, Kazakhstan, Tashenov str 17.

E-mail: assiya739@gmail.com

Phone: +7 701 887 62 73

Received: 29 October 2022 / Accepted: 11 February 2023 / Published online: 28 February 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.1.012

UDC 616.24-008.444-379-008.64

OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA AND COGNITIVE FUNCTION WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS: A HOSPITAL-BASED CASE-CONTROL STUDY

Karlygash A. Shinalieva¹, <https://orcid.org/0000-0003-4055-3294>

Asemgul S. Kasenova¹, <https://orcid.org/0000-0002-6027-6223>

Murat B. Zhumabayev², <https://orcid.org/0000-0002-2405-4447>

Mayra G. Abdrakhmanova¹, <https://orcid.org/0000-0003-2743-5031>

Ainur O. Bekenova¹, <https://orcid.org/0000-0002-7684-7836>

Saltanat E. Madirova¹, <https://orcid.org/0009-0009-6791-4046>

¹ NJSC "Astana Medical University", Department of Neurology, Astana, the Republic of Kazakhstan;

² NJSC "Astana Medical University", Department of Chair of Pediatric Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, Astana, the Republic of Kazakhstan.

Abstract

The aim of our study is to examine the effect of obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) on the cognitive functions of the brain in patients with type 2 diabetes.

Materials and methods. The study involved patients with clinically and laboratory proven type 2 diabetes mellitus. The cases group (Group 1) included patients with OSAS. The control group (Group 2) included patients without OSAS. Sleep duration and quality were assessed using respiratory monitoring. OSAS was screened using a portable night monitor. Cognitive assessment is performed using the Montreal Cognitive Test (MoCA). Three MoCA subscales were analyzed: visual-constructive function, executive function, and orienting function.

Results. A total of 94 patients (58 women and 36 men, 61.7% vs 38.3%) took part in the study. The age ranged from 45 to 59 years. The MoCA subscales - visual-spatial and executive functions, Clock and Orientation, were lower in the main group compared to controls ($p < 0.05$). In the control group, significant correlation between the MoCA indicator and BMI ($r = 0.39$; $p = 0.015$), waist circumference ($r = 0.48$; $p = 0.002$), neck circumference (positive) ($r = 0.33$; $p = 0.040$) and HbA_{1c} (negative) was found. In the main group, 32.7% of participants had MoCA score below 26, in the control group - only 67.3%

Conclusion. Lower sleep efficiency is associated with lower cognitive function in patients with abnormal glucose tolerance. Whether sleep optimization may improve cognitive function in these patients should be explored.

Key words: obstructive sleep apnea, type 2 diabetes mellitus, respiratory monitoring, cognitive function, MoCa.

Резюме

СИНДРОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА И КОГНИТИВНОЙ ФУНКЦИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА: ИССЛЕДОВАНИЕ СЛУЧАЙ-КОНТРОЛЬ

Карлыгаш А. Шиналиева¹, <https://orcid.org/0000-0003-4055-3294>

Асемгуль С. Касенова¹, <https://orcid.org/0000-0002-6027-6223>

Мурат Б. Жумабаев², <https://orcid.org/0000-0002-2405-4447>

Майра Г. Абдрахманова¹, <https://orcid.org/0000-0003-2743-5031>

Айнур О. Бекенова¹, <https://orcid.org/0000-0002-7684-7836>

Салтанат Е. Мадирова¹, <https://orcid.org/0009-0009-6791-4046>

¹ НАО "Медицинский университет Астана", Кафедра Неврологии г. Астана, Республика Казахстан;

² НАО "Медицинский университет Астана", Кафедра Детской анестезиологии, интенсивной терапии и скорой неотложной помощи, г. Астана, Республика Казахстан.

Цель: изучить влияние синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) на когнитивные функции головного мозга у больных сахарным диабетом 2 типа.

Материалы и методы: В исследование были включены пациенты с клинически и лабораторно подтвержденным сахарным диабетом 2 типа. В группу случаев (группа 1) вошли пациенты с СОАС. В контрольную группу (2-я группа) вошли пациенты без СОАС. Продолжительность и качество сна оценивали с помощью респираторного мониторинга. СОАС контролировали с помощью портативного ночного монитора. Когнитивное оценивание проводится с помощью Монреальского когнитивного теста (MoCA). Были проанализированы три подшкалы MoCA: зрительно-конструктивная функция, исполнительная функция и функция ориентировки.

Результаты: Всего в исследовании приняли участие 94 пациента (58 женщин и 36 мужчин, 61,7% против 38,3%). Возраст колебался от 45 до 59 лет. Подшкалы МоСа - зрительно-пространственные и исполнительные функции, Часы и Ориентация - были ниже в основной группе по сравнению с контролем ($p < 0,05$). В контрольной группе выявлена достоверная корреляция между показателем МоСа и ИМТ ($r = 0,39$; $p = 0,015$), окружностью талии ($r = 0,48$; $p = 0,002$), окружностью шеи (положительная) ($r = 0,33$; $p = 0,040$) и HbA1c (отрицательный). В основной группе 37,2% участников имели балл МоСа ниже 26, в контрольной группе - только 67,3%.

Заключение. Более низкая эффективность сна связана с более низкой когнитивной функцией у пациентов с аномальной толерантностью к глюкозе. Следует изучить вопрос о том, может ли оптимизация сна улучшить когнитивные функции у этих пациентов.

Ключевые слова: обструктивное апноэ сна, сахарный диабет 2 типа, респираторный мониторинг, когнитивные функции, МоСа.

Түйіндеме

ОБСТРУКТИВТЫ ҰЙҚЫ АПНОЭ СИНДРОМЫНЫҢ ЖӘНЕ КОГНИТИВТЫ ФУНКЦИЯСЫ 2 ҚАНТ ДИАБЕТ ТҮРІНДЕ: АУРУХАНАЛЫҚ КЕЙС-БАҚЫЛАУ

Карлыгаш А. Шиналиева¹, <https://orcid.org/0000-0003-4055-3294>

Асемгуль С. Касенова¹, <https://orcid.org/0000-0002-6027-6223>

Мурат Б. Жумабаев², <https://orcid.org/0000-0002-2405-4447>

Майра Г. Абдрахманова¹, <https://orcid.org/0000-0003-2743-5031>

Айнур О. Бекенова¹, <https://orcid.org/0000-0002-7684-7836>

Салтанат Е. Мадирова¹, <https://orcid.org/0009-0009-6791-4046>

¹ КЕАҚ "Астана медицина университеті", Неврология кафедрасы, Астана қ., Қазақстан Республикасы;

² КЕАҚ "Астана медицина университеті", Балалар анестезиологиясы, реанимация және шұғыл жедел жәрдем кафедрасы, Астана қ., Қазақстан Республикасы.

Зерттеу мақсаты: 2 типті қант диабетімен ауыратын науқастардың обструктивті ұйқы апноэ синдромының (ҰОАС) мидың когнитивті қызметіне әсерін зерттеу.

Материалдар мен әдістер: зерттеуге клиникалық және зертханалық расталған 2 типті қант диабеті бар науқастар енгізілді. Істер тобына (1-топ) ҰОАС бар науқастар кірді. Бақылау тобына (2-ші топ) ҰОАС жоқ пациенттер кірді. Ұйқының ұзақтығы мен сапасы респираторлық бақылау арқылы бағаланды. ҰОАС портативті түнгі монитормен басқарылды. Когнитивті бағалау Монреаль когнитивті тесті (МоСа) арқылы жүзеге асырылады. МоСа-ның үш ішкі шкаласы талданды: визуалды-конструктивті функция, атқарушы функция және бағдарлау функциясы.

Нәтижелері және талқылауы: зерттеуге барлығы 94 пациент қатысты (58 әйел және 36 ер адам, 61,7% қарсы 38,3%). Жасы 45 пен 59 жас аралығында болды. МоСа ішкі шкалалары-визуалды-кеңістіктік және атқарушы функциялар, сағат және бағдар-бақылаумен салыстырғанда негізгі топта төмен болды ($p < 0,05$). Бақылау тобында МоСа және Дене салмағының индексі көрсеткіші ($r = 0,39$; $p = 0,015$), бел шеңбері ($r = 0,48$; $p = 0,002$), мойын шеңбері (оң) ($r = 0,33$) арасындағы сенімді корреляция анықталды; $p = 0,040$) және HbA1c (теріс). Негізгі топта қатысушылардың 37,2% - МоСа ұпайы 26-тен төмен болса, бақылау тобында тек 67,3% болды.

Қорытынды. Ұйқының төмен тиімділігі глюкозаға төзімділігі қалыптан тыс науқастарда когнитивті функцияның төмендеуімен байланысты. Ұйқыны оңтайландыру осы науқастардың когнитивті қызметін жақсартуға ала ма деген сұрақты зерттеу керек.

Түйінді сөздер: ұйқының обструктивті апноэ синдромы, 2 типті қант диабеті, тыныс алуды бақылау, когнитивті функция, МоСа.

Bibliographic citation:

Shinalieva K.A., Kasenova A.S., Zhumabayev M.B., Abdrakhmanova M.G., Bekenova A.O., Madirova S.E. Obstructive sleep apnea and cognitive function with type 2 diabetes mellitus: a hospital-based case-control study // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 1, pp. 94-99. doi 10.34689/SH.2023.25.1.012

Шиналиева К.А., Касенова А.С., Жумабаев М.Б., Абдрахманова М.Г., Бекенова А.О., Мадирова С.Е. Синдром обструктивного апноэ сна и когнитивной функции при сахарном диабете 2 типа: исследование случай-контроль // *Наука и Здравоохранение*. 2023. 1(Т.25). С. 94-99. doi 10.34689/SH.2023.25.1.012

Шиналиева К.А., Касенова А.С., Жумабаев М.Б., Абдрахманова М.Г., Бекенова А.О., Мадирова С.Е. Обструктивты ұйқы апноэ синдромының және когнитивты функциясы 2 қант диабет түрінде: ауруханалық кейс-бақылау // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2023. 1 (Т.25). Б. 94-99. doi 10.34689/SH.2023.25.1.012

Introduction

Type 2 diabetes mellitus (DM-2) is a major medical and social health problem in most countries of the world. According to the International Diabetes Federation (IDF), in 2021 the number of patients with diabetes in the world exceeded 536 million people, which is about 10% of the adult population of the world [6]. The number of patients with diabetes mellitus is expected to reach 642 million people by 2040 [1].

Obstructive sleep apnea (OSA) is a common sleep disorder in patients with type 2 diabetes mellitus. The incidence of OSAS among patients with obesity and type 2 diabetes is higher than in the general population. The prevalence of OSAS in the general population varies between 23 and 49% [16]. While, according to the Sleep Action for Health in Diabetes (AHEAD) study, the prevalence of this disorder in patients with obesity and type 2 diabetes reaches 88% [7].

OSA is a condition in which recurrent episodes of complete or partial obstruction of the upper airways develop, resulting in a decrease in blood oxygen saturation [11]. Oxygen deficiency as a result of repeated episodes of upper airway obstruction leads to intermittent hypoxia, which, in turn, leads to activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal system and a shift in the balance of the autonomic nervous system in favor of its sympathetic division.

Current evidence suggests that OSAS can contribute to the development of carbohydrate metabolism disorders, including type 2 diabetes mellitus and increased insulin resistance. [15] Intermittent hypoxemia and sleep fragmentation are cardinal features of OSAS and are likely in the causal pathway leading to metabolic dysfunction. A number of studies have shown that nocturnal hypoxemia in OSAS contributes to the development and progression of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), which potentiates insulin resistance by reducing the activity of the insulin signaling pathway and subsequent disruption of intracellular glucose functioning transporters (GLUTs) [2]. Several cross-sectional studies demonstrated an independent association between the severity of OSAS and insulin resistance in individuals without type 2 diabetes [8]. In healthy volunteers, exposure to 5 hours of intermittent hypoxia during wakefulness led to a 17% reduction in insulin sensitivity without a simultaneous increase in insulin secretion. In another experiment, however, exposure to 3 hours of intermittent hypoxia resulted in an increase in plasma glucose levels without changes in insulin secretion. Therefore, there may be a threshold regarding the intensity of hypoxemia or duration of exposure that may lead to an adverse impact on insulin sensitivity. The sleep fragmentation using acoustic stimuli to suppress non-rapid eye movement (REM) slow-wave sleep or to fragment non-REM sleep reduced insulin sensitivity by 20% to 25%.

Cognitive decline is another important consequence of OSAS. Cognitive functions help us to process the complex knowledge about the world. These include perception, psychomotor functions, speech, attention, memory, control functions, social intelligence.

R.S. Bucks *et al.* proposed two possible mechanisms of the OSAS effect on cognition. First, cognitive decline may be the result of daytime sleepiness, followed by impaired concentration. Secondly, OSAS can lead to remodeling of

the vascular system of the brain [3]. In addition, it was found that in people with OSAS the hippocampus, which plays a significant role in learning and memory, is also involved in the pathological process [19].

At the same time, type 2 diabetes mellitus itself is a significant risk factor for the development and progression of cognitive impairment. It has been established that dementia in patients with type 2 diabetes is diagnosed on average 2.5 years earlier than in the general population. In turn, in patients with type 2 diabetes with an apnea/hypopnea index (AHI) ≥ 15 had the 1.9 times higher risk of dementia [7]. The cognitive abilities also correlate with snoring activity, and this association differs between age groups. This means that the children are more vulnerable for snoring influence on cognitive abilities rather than older groups of people.

Cognitive impairment is a socially significant complication of type 2 diabetes that largely determines the prognosis and quality of life. We suggest that there might be a relationship between snoring and cognitive dysfunction in a way that snoring tends to negatively alter the cognitive thinking. Dementia is mainly manifested by a decrease in memory and cognitive functions, as well as personality changes, which lead to serious consequences for social interaction, professional development and life of patients. Therefore, timely detection of risk factors for cognitive impairment, including OSAS, in patients with type 2 diabetes can have a positive effect on the rate of development and progression of cognitive dysfunction and dementia.

The aim of our study is to study the effect of obstructive sleep apnea on the cognitive functions of the brain in patients with type 2 diabetes.

Materials and Methods

Study design and participant selection.

This study was performed in 2021 at the Department of Neurology of the NAO Medical University of Astana, in the Endocrinological department, the 1st city clinical hospital in Nur Sultan. In working with patients, the ethical principles presented by the Helsinki declaration of the World Medical Association "Ethical Principles of Scientific and Medical Research with the Participation of Human (with the amendments of 2008) were observed. All examined persons gave informed consent to participate in the study and publishing its results in print media, were familiarized with the aim of this work and the design of the study. The research plan was approved by the local bioethical committee at the Astana Medical University No.3 dated 16.01.2020).

Selection criteria: disease duration of at least 1 year, glycosylated hemoglobin index (HbA1C) >6.5 , the presence of hypoglycemic conditions. *Exclusion criteria:* the presence of severe or unstable concomitant somatic pathology, strokes and transient ischemic attacks, traumatic brain injuries, CNS tumors, CNS diseases (inflammatory, degenerative, epilepsy, cerebral palsy), as well as mental disorders, depression, dementia, alcoholism or drug addiction.

Outcomes

The diagnosis of type 2 diabetes was established by an endocrinologist.

Sleep parameters were assessed using respiratory monitoring with a portable apparatus of Somnocheck Micro,

Cardio, Germany [5]. This device allows you to assess the severity of the degree of apnea, hypopnea, the level of blood saturation with oxygen, the intensity of snoring, the frequency and duration of breathing stops in a dream. The results of the assessment were evaluated in accordance with the recommendations of the American Academy of Sleep Medicine guidelines [9]. During the respiratory monitoring we recorded nasal breathing during the night, saturation of hemoglobin with oxygen (SPO2), and heart rate. The pulse waves obtained using photoplethysmography were analyzed jointly with the respiratory flow signals to differentiate obstructive and central apnea and provide information about the degree of fragmentation of sleep [10].

The Apnea-Hipopnea (AHI) index was calculated as a ratio obtained by dividing the total duration of Apnea and hypopnea observed during sleep, for the total duration of sleep[13], [14]. Based on the level of IAG, 5-15, 15-30 and > 30 episodes per hour, a preliminary diagnosis of OSAS of mild, medium and severe degree, respectively.

The ratio of utility (ID) was calculated as the number of desaturation over time. Respiratory disorders were also recorded when a decrease in the saturation of hemoglobin with oxygen by 3% (desaturation) with a holding of breathing at least 10 s (apnea) or a reduction in the amplitude of the respiratory intensity curve (hypopnea) was coincided. In addition, we recorded the levels of minimal, medium and maximum saturation.

Cognitive Testing

Montreal Cognitive Assessment is a one-page 30-point test administered in 10-20 minutes. Details on the specific MoCA items are as follows. The short-term memory recall task (5 points) involves two learning trials of five nouns and delayed recall after approximately 5 minutes. Visuospatial abilities are assessed using a clock-drawing task (3 points) and a three-dimensional cube copy (1 point). Multiple aspects of executive functions are assessed using an alternation task adapted from the Trail Making B task (1 point), a phonemic fluency task (1 point), and a two-item verbal abstraction task (2points). Attention, concentration, and working memory are evaluated using a sustained attention task (target detection using tapping; 1 point), a serial subtraction task (3 points), and digits forward and

backward (1 point each). Language is assessed using a three-item confrontation naming task with low-familiarity animals (lion, camel, rhinoceros; 3 points), repetition of two syntactically complex sentences (2 points), and the aforementioned fluency task. Finally, orientation to time and place is evaluated (6 points). The MoCa test according to meta-analysis data at ≤ 26 , the sensitivity for moderate cognitive impairment is 90%, and the specificity is 87% [12].

All patients underwent following assessments: height, weight, BMI, neck circumference, waist/hip ratio. Overweight and obese categories were defined according to the World Health Organization classification based on the following BMI cutoffs: BMI (kg/m²) <18,5 - underweight; 18,5-24,9 normal weight; 25-29,9 – overweight; 30-34,9-obesity I grade; 35-39,9 obesity II grade; >40 obesity III grade[15].

Statistical analysis.

Statistical analysis was performed using SPSS 26 (IBM, USA) program. To compare the mean value of the main group (patients with type 2 diabetes with OSA) and the control group (patients with type 2 diabetes without OSA), a t-test was performed, as well as the Mann-Whitney test. Pearson's correlation analysis was used to assess the relationship between MoCA and clinical and laboratory data and to assess its strength and statistical significance. In order to assess the distribution of the number of observed respondents by groups with low and acceptable MoCA scores in the context of the two compared groups, Pearson's chi-square test was used.

Results

Study population

A total of 94 patients (58 women and 36 men, 61.7% vs 38.3%) took part in the study. Comparison of the main and control groups showed that there was no difference between groups in age, neck circumference, and Hba1c. The average age of respondents suffering from OSA was 55 years. Patients with type 2 diabetes with OSA had significantly higher BMI, larger waist circumference and lower MoCA results ($p < 0.05$). According to the gender structure, there were more males the main group (61.5%), while only 31.6% the control group. The age ranged from 45 to 59 years. Baseline characteristics of study participants are presented in Table 1.

Table 1.

Baseline characteristics of study participants.

	patients with OSA (n=45)	p - value	patients without OSA (n=49)
AHI, mean (SD)	12.73(10.44)	<0.000	2,30(1.16)
Age, mean (SD)	55.49 (8.63)	0.435	57.13 (9.70)
Sex:			
Male	61.50%	0.012*	31.60%
Female	38.50%		68.40%
Body mass index, mean (SD)	31.36 (7.14)	0.050	28.51 (5.16)
Waist circumference, mean (SD)	112.23 (18.62)	0.018*	101 (22.01)
Hip circumference, mean (SD)	109.56 (16.63)	0.692	108.24 (12.37)
Neck circumference, mean (SD)	46.07 (19.26)	0.057	40.64 (4.72)
MoCA score, mean (SD)	22.07 (3.17)	0.007**	24.21 (3.57)
Hba1c, mean (SD)	11.24 (3.00)	0.924	11.17 (3.13)

Note. Statistical significance: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

Frequency analysis according to MoCA results.

As part of this analysis, the number of people with MoCA scores below ≥ 26 and over 26 were compared for each group. In the main group, 66.7% of participants had

MoCA score below 26, in the control group - only 67.3% (Table 2). The difference in frequency distribution presented in the table had statistical significance according to Pearson's chi-square test ($p < 0.05$).

Table 2.

MoCA results in the main and control group.

		MoCA score ≥ 26	MoCA score < 26	Result
group 2 without OSA	Frequency	16	33	49
	% instatus	32,7%	67,3%	100,0%
group 1 - with OSA	Frequency	15	30**	45
	% instatus	33,3%	66,7%	100,0%

Note. Suggested statistical significance: ** $p < 0.05$

Comparison of MoCA indicators between the two groups.

The MoCA subscales - Visuospatial and executive functioning Clock and Orientation were significantly lower in

the main group compared to controls ($p < 0.05$), (Table 3). For other indicators, there were no significant differences ($p > 0.05$) between the compared groups.

Tables 3.

Comparison of MoCA scores among (score).

Ability, mean (SD)	group 1 - patients with type 2 diabetes with OSA (n=45)	p -value	group 2 - patients with type 2 diabetes without OSA (n=49)
MoCA Visuospatial and executive functioning Create Alternating Path 1 (n-1)	0.67 (0.48)	0.680	0.71 (0.46)
MoCA Visuospatial and executive functioning Cube (n-1)	0.49 (0.51)	0.109	0.68 (0.53)
MoCA Visuospatial and executive functioning Clock (n-1)	1.97 (0.74)	0.024*	2.29 (0.96)
Animal naming (n-3)	2.97 (0.16)	0.543	2.95 (0.23)
Attention (n-6)	4.15 (1.41)	0.376	4.45 (1.41)
Language (n-3)	2.18 (0.94)	0.316	2.42 (0.76)
Abstraction (n-2)	1.62 (0.63)	0.380	1.71 (0.61)
Delayed recall (short-term memory) (n-5)	2.56 (1.79)	0.120	3.18 (1.66)
Orientation (n-6)	5.46 (0.55)	0.001**	5.82 (0.51)
MoCA score	22.07 (3.17)	0.007**	24.21 (3.57)

Note. Statistical significance: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

Correlation analysis between the MoCA indicators and clinical and laboratory data (Table 4).

In the main group there was no correlation between studied parameters. However, in the control group,

significant correlation between the MoCA indicator and BMI, waist circumference, neck circumference (positive) and Hba1c (negative) was found.

Table 4.

Correlation the MoCA indicators and clinical and laboratory data.

	MoCA (with OSA)		MoCA (without OSA)	
	Pearson's correlation coefficient:	p-value	Pearson's correlation coefficient:	p-value
Age	-0,11	0,493	-0,17	0,311
AHI	-0,099***	0,516	-0,23	0,876
Body mass index	-0,15	0,351	0,39	0,015*
Sex	0,00	0,988	-0,28	0,087
Neck circumference	-0,16	0,329	0,33	0,040*
Waist circumference	0,04	0,826	0,48	0,002**
Hip circumference	0,30	0,063	0,21	0,207
Hba1c	0,19	0,256	-0,39	0,016*

Note. Statistical significance: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** - Spearman correlation

Discussion

The results of this study showed that: 1) patients with type 2 diabetes with OSAS have lower MoCA scores, especially in visual-spatial and executive functions, Clock and Orientation subscales; 2) In the main group 82.1% of participants had MoCA score below 25 compared to 47.4% in controls; 3) in the control group there was a significant correlation between the MoCA indicator and BMI, waist circumference, neck circumference (positive) and Hba1c (negative) was found.

Our results are in line with the results from a meta-analysis that showed that OSA was associated with an increased risk of cognitive impairment (relative risk 2.37)

[18], [20]. Our study confirmed that patients with OSA have the worst indicators of cognitive functions: MOCA, executive functions, orientation. The severity of OSA is associated with deterioration in cognitive functions: visual constructive function, executive function, orientation. However, not all studies have found such associations [4].

Our study had several limitations. Firstly, sample size was one of the limiting factors of this study. Therefore the results may not be extrapolated to the larger population. Secondly, all participants in this study had decompensated type 2 diabetes. Possibly this was one of the reasons why all participants had poor sleep. Therefore, the results could not be readily generalized to all people with type 2 diabetes,

especially those with good glycemic control. Thirdly, the results of this cross-sectional study can not confirm the direction of the association and causality. Further large prospective studies with people at different levels of compensations are warranted.

Conclusion

Lower sleep efficiency is associated with lower cognitive function in patients with abnormal glucose tolerance. Whether sleep optimization may improve cognitive function in these patients should be explored.

Disclosure: The authors declare no conflict of interest. All authors have seen and approved the manuscript. Informed consent was obtained from all patients for being included in the study.

Role of the Funder/Sponsor: Center for the Department of Medicine "Senim", "Astana Medical University", provided financial support in the form of a device for diagnosing respiratory disorders during sleep "Somnocheck Micro" and a research fund.

Acknowledgements: The authors would like to thank of the participants for taking the time to participate in this study, Sarmanova Aliya for her valuable comments and help with the manuscript.

Conflict of interest: Authors did not have conflict of interests, including specific financial interests and relationships and affiliations relevant to the subject of this manuscript. The principal author "had full access to all of the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis".

References:

- Boyle J.P. et al. Projection of the year 2050 burden of diabetes in the US adult population: Dynamic modeling of incidence, mortality, and prediabetes prevalence // *Population Health Metrics*. 2010. № 1 (8). C. 29.
- Briançon-Marjollet A. et al. The impact of sleep disorders on glucose metabolism: Endocrine and molecular mechanisms // *Diabetology and Metabolic Syndrome*. 2015. T. 7. № 1. pp. 7-16.
- Bucks R.S. et al. Reviewing the relationship between OSA and cognition: Where do we go from here? // *Respirology*. 2017. T. 22. №7. C. 1253–1261.
- Bubu O.M. et al. Sleep, cognitive impairment, and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis // *Sleep*. 2017. № 40 (1). P.1-18.
- Bilgin C. et al. Use of a portable monitoring device (Somnocheck Micro) for the investigation and diagnosis of obstructive sleep apnoea in comparison with polysomnography // *Pak J Med Sci*. 2016 Mar-Apr. 32(2). C.471-5.
- Dedov I.I., Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. et al. Standards of specialized diabetes care // Edited

by 10th edition // *Diabetes mellitus*. 2022. № 1S (24). C. 1–148.

7. Holingue C. et al. Disturbed sleep and diabetes: A potential nexus of dementia risk // *Metabolism: Clinical and Experimental*. 2018. № 3 (84). C. 85–93.

8. Isaac Almendros et al. Sleep apnoea, insulin resistance and diabetes: the first step is in the fat // *European Respiratory Journal*. 2017. 49(4). C. 4–8.

9. Maggi G. et al. Sleep Disorders and Cognitive Dysfunctions in Parkinson's Disease: A Meta-Analytic Study // *Neuropsychology Review*. 2021. T. 31. №4. C. 643–682.

10. Malhotra R.K. et al. Polysomnography for Obstructive Sleep Apnea Should Include Arousal-Based Scoring: An American Academy of Sleep Medicine Position Statement // *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2018. №7 (14). C. 1245–1247.

11. Muraki I., Wada H., Tanigawa T. Sleep apnea and type 2 diabetes // *Journal of Diabetes Investigation*. 2018. T. 9. № 5. C. 991–997.

12. Nasreddine Z.S. et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment // *Journal of the American Geriatrics Society*. 2005. Vol. 53, № 4. P. 695-699.

13. Osorio R.S. et al. Sleep-disordered breathing advances cognitive decline in the elderly // *Neurology*, 2015. Vol. 84, №19. C.1964-71

14. Punjabi N.M. et al. Sleep-disordered Breathing and Insulin Resistance in Middle-aged and Overweight Men // *Am J Respir Crit Care Med*. 2002. (165). C. 677–682.

15. Reichmuth K.J. et al. Association of sleep apnea and type II diabetes: A population-based study // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2005. №12 (172). C. 1590–1595.

16. Reutrakul S. et al. Obstructive Sleep Apnea and Diabetes: A State of the Art Review // *Chest*. 2017. T. 152. № 5. C. 1070–1086.

17. Seidell J.C. et al. The global burden of obesity and the challenges of prevention // *Annals of Nutrition and Metabolism*. 2015. (66). C. 7–12.

18. Sommermeier D. et al. Detection of sleep disordered breathing and its central/obstructive character using nasal cannula and finger pulse oximeter // *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2012. № 5 (8). C. 527–533.

19. Song X. et al. Altered resting-state hippocampal and caudate functional networks in patients with obstructive sleep apnea // *Brain and Behavior*. 2018. №6(8). pp.7-13.

20. Tyagi A. et al. Targeting Insulin Resistance to Treat Cognitive Dysfunction // *Molecular Neurobiology*. 2021. T.58. №6. C. 2672–2691.

Correspondence to:

Shinalieva Karlygash - Assistant of the Department of Neurology, NJSC "Astana Medical University", , the Republic of Kazakhstan, Astana,

Address: Kazakhstan, 010000, Astana, 49A Beibitshilik Street.

E-mail: shinalievak@mail.ru

Phone: +7 775 850 50 25

Received: 14 October 2022 / Accepted: 11 February 2023 / Published online: 28 February 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.1.013

UDC 616 – 089.168.1

TRANSVERSUS ABDOMINIS PLANE BLOCK AFTER LAPAROSCOPIC SURGERY AND LAPAROTOMY COMPARED WITH OPIOID ANALGESIA

Rinat Ashzhanov¹, Daulet Mamyrov¹, Marat Syzdykbayev², Yoshihiro Noso³, Olga Tashtemirova⁴, Assem Ashzhanova⁴, Anton Sheinin⁵

¹ Pavlodar branch of the JSC «Semey Medical University», Department of Emergency Medicine, Pavlodar, the Republic of Kazakhstan;

² JSC «Semey Medical University», Department of Hospital Surgery, Anaesthesiology and Reanimatology, Semey, the Republic of Kazakhstan;

³ Hiroshima International University, Department of Health Services Management, Hiroshima, Japan;

⁴ Pavlodar branch of the JSC «Semey Medical University», Department of Surgery, Pavlodar, the Republic of Kazakhstan;

⁵ Tel-Aviv University, Sagol School of Neuroscience, Tel-Aviv, Israel.

Abstract

Actuality. Adequate postoperative analgesia is essential for successful recovery after laparoscopic surgery and laparotomy. Opioids are commonly used to treat severe postoperative pain, and their use is often associated with many dose-dependent side effects such as nausea, vomiting, constipation, ileus, and respiratory depression]. Thus, a reduction in the administration of opioids is highly desirable, and multimodal forms of postoperative anesthesia are preferred. For this reason, the blockade of the transverse plane of the abdomen has received much attention.

Aim of this study was to evaluate the effectiveness of TAP blockade after laparoscopic surgery and laparotomy and compare it with standard systemic anesthesia.

Materials and methods of research: We analyzed the results of pain relief in 120 patients who underwent laparoscopic surgery or laparotomy and were divided into two equal (n=60) groups. One group received bipolar TAP block in the early postoperative period (within the first 24 hours). In addition, patients in this group also received intravenous administration of ketonal. The second group received the standard systemic administration of the narcotic analgesic Promedol and Ketonal during the first day after the operation.

Statistical significance was determined using unpaired two-tailed Student's t-test. Statistical processing of the material was carried out using the software package Statistica v. 7.0.

Results: The assessment of pain in the first 24 hours after surgery using the visual analog scale (VAS) did not reveal significant differences between the groups, except for the assessment after 5 hours, where the difference between the groups was significant ($p < 0.05$). Patient satisfaction with anesthesia, assessed on the Likert scale, did not reveal significant differences between the groups. Similarly, assessments of surgeons' satisfaction with anesthesia did not reveal a significant difference between the groups. We did not find any statistical differences in heart rate, systolic and diastolic blood pressure between the two experimental groups. We also assessed the volume of systemic analgesics used in the first 24 hours after surgery. Ketonal was used in both groups at 400 mg ($p > 0.5$). Promedol was used only in the group of narcotic analgesics 44.50 ± 7.4 mg ($p < 0.001$).

Conclusion: Based on these results, we suggest that multimodal analgesia in the form of bipolar TAP blockade in combination with intravenous administration of ketonal provides adequate anesthesia in the postoperative period, comparable to standard systemic administration of opioids and ketonal.

Keywords: transversus abdominis plain (TAP) block, postoperative analgesia, opioid analgesia, laparoscopy, laparotomy, bupivacaine, ketonal.

Резюме

БЛОКАДА ПОПЕРЕЧНОЙ ПЛОСКОСТИ ЖИВОТА ПОСЛЕ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ОПЕРАЦИИ И ЛАПАРОТОМИИ В СРАВНЕНИИ С ОПИОИДНОЙ АНАЛЬГЕЗИЕЙ

Ринат Ашжанов¹, Даулет Мамыров¹, Марат Сыздыкбаев², Йосихиро Носо³, Ольга Таштемирова⁴, Асем Ашжанова⁴, Антон Шейнин⁵

¹ Павлодарский филиал НАО «Медицинский университет Семей», Кафедра скорой медицинской помощи, г. Павлодар, Республика Казахстан;

² НАО «Медицинский университет Семей», Кафедра госпитальной хирургии, анестезиологии и реаниматологии, г. Семей, Республика Казахстан;

³ Международный университет Хиросимы, Кафедра управления службами здравоохранения, Хиросима, Япония;

⁴ НАО «Медицинский университет Семей», Кафедра хирургии Павлодарского филиала, г. Павлодар, Республика Казахстан;

⁵ Тель-Авивский университет, Школа Нейронаук им.Саголь, г.Тель-Авив, Израиль.

Резюме

Актуальность. Адекватная послеоперационная анальгезия необходима для успешного восстановления после лапароскопической операции и лапаротомии. Опиоидные препараты обычно используются для лечения сильной послеоперационной боли, их использование часто связано со многими дозозависимыми побочными эффектами, такими как тошнота, рвота, запор, кишечная непроходимость и угнетение дыхания. Таким образом, крайне желательно сокращение введения опиоидов и предпочтительны мультимодальные формы послеоперационной анестезии. По этой причине блокада поперечной плоскости живота привлекла большое внимание

Цель: оценить эффективность ТАР-блокады после лапароскопической операции и лапаротомии и сравнить ее со стандартной системной анестезией.

Материалы и методы исследования: Нами был проведен анализ результатов обезболивания 120 пациентов, подвергшихся лапароскопической операции или лапаротомии, были разделены на две равные (n=60) группы. Одна группа получила биполярную ТАР-блокаду в раннем послеоперационном периоде (в течение первых 24 часов). Кроме того, больные этой группы также получали внутривенное введение кетонала. Вторая группа получала стандартное системное введение наркотического анальгетика промедола и кетонала в течение первых суток после операции.

Статистическую значимость определяли с помощью непарного двустороннего критерия Стьюдента. Статистическую обработку материала проводили с использованием программных средств пакетов Statistica v. 7.0.

Результаты: Оценка боли в первые 24 ч после операции по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) не выявила достоверных различий между группами, за исключением оценки через 5 ч, где разница между группами была достоверной (p<0,05). Удовлетворенность пациентов анестезией, оцененная по шкале Лайкерта, не выявила достоверных различий между группами. Точно так же оценка удовлетворенности хирургов анестезией не выявила существенной разницы между группами. Мы не обнаружили каких-либо статистических различий в частоте сердечных сокращений, систолическом и диастолическом артериальном давлении между двумя экспериментальными группами. Мы, также оценили объем системных анальгетиков, использованных в первые 24 часа после операции. Кетонал применяли в обеих группах по 400 мг (p>0,5). Промедол использовали только в группе наркотических анальгетиков 44,50 ± 7,4 мг (p<0,001).

Заключение: На основании приведенных результатов мы предполагаем, что мультимодальная анальгезия в виде биполярной ТАР-блокады в сочетании с внутривенным введением кетонала обеспечивает адекватную анестезию в послеоперационном периоде, сравнимую со стандартным системным введением опиоидов и кетонала.

Ключевые слова: блокада поперечной мышцы живота, послеоперационное обезболивание, опиоидное обезболивание, лапароскопия, лапаротомия, бупивакаин, кетонал.

Түйіндеме

ОПИОИДТІ АНАЛГЕЗИЯМЕН САЛЫСТЫРҒАНДА ЛАПАРОСКОПИЯЛЫҚ ОПЕРАЦИЯДАН ЖӘНЕ ЛАПАРТОМИЯДАН КЕЙІН ІШТІҢ КӨЛДЕНЕҢ ЖАЗЫҚТЫҒЫНЫҢ БЛОКАДАСЫ

**Ринат Әшжанов¹, Дәулет Мамыров¹, Марат Сыздықбаев², Йошихиро Носо³,
Ольга Таштемирова⁴, Әсем Әшжанова⁴, Антон Шейнин⁵**

¹ «Семей медицина университет» КеАҚ Павлодар филиалы, Жедел медициналық көмек кафедрасы, Павлодар қ., Қазақстан Республикасы;

² «Семей медицина университет» КеАҚ, Госпитальдық хирургия, анестезиология және реаниматология кафедрасы, Семей қ., Қазақстан Республикасы;

³ Хиросима халықаралық университеті, Денсаулық сақтау қызметтерін басқару кафедрасы, Хиросима қ., Япония;

⁴ «Семей медицина университет» КеАҚ Павлодар филиалы, хирургия кафедрасы, Павлодар қ., Қазақстан Республикасы;

⁵ Тель-Авив университеті, Сагол Нейрология мектебі, Тель-Авив қ., Израиль.

Өзектілігі. Адекватты анальгезия лапароскопиялық операция мен лапаротомиядан кейінгі кезеңде тиімді қалпына келу үшін өте маңызды. Опиоидтер әдетте ауыр операциядан кейінгі ауырсынуды емдеу үшін қолданылады және оларды қолдану жиі жүрек айнуы, құсу, іш қату, ішек өтімсіздігі және тыныс алу депрессиясы сияқты дозаға тәуелді көптеген жанама әсерлермен байланысты. Осылайша, опиоидтарды енгізуді азайту және операциядан кейінгі анестезияның мультимодальды формаларын қолдану өте маңызды. Осы себепті іштің көлденең жазықтығының блокадасына көп көңіл бөлінеді.

Бұл зерттеудің мақсаты лапароскопиялық хирургия мен лапаротомиядан кейін ТАП- блокадасының тиімділігін бағалау және оны стандартты жүйелік анестезиямен салыстыру болып табылады.

Зерттеу материалдары мен әдістері: Біз лапароскопиялық хирургия немесе лапаротомия жасалған және екі тең (n=60) топқа бөлінген 120 науқаста ауырсынуды басу нәтижелерін талдадық. Бір топ операциядан кейінгі ерте

кезеңде (алғашқы 24 сағат ішінде) биполярлы ТАП блокадасын алды. Сонымен қатар, осы топтағы емделушілерге кетонал көктамыр ішіне енгізілді. Екінші топ операциядан кейінгі алғашқы тәулікте есірткілік анальгетик Промедол мен Кетоналдың стандартты жүйелі қабылдауын алды.

Статистикалық маңыздылық жұпталмаған екі жақты Стьюдент критерии арқылы анықталды. Материалды статистикалық өңдеу Statistica v 7.0 бағдарламалық пакетінің көмегімен жүзеге асырылды.

Нәтижелер: Операциядан кейінгі алғашқы 24 сағатта ауырсынуды визуалды аналогтық шкала (VAS) арқылы бағалау топтар арасындағы айырмашылық айтарлықтай болған, 5 сағаттан кейінгі бағалауды қоспағанда ($p < 0,05$). айтарлықтай айырмашылықты анықтаған, Лайкерт шкаласы бойынша бағаланған пациенттердің анестезияға қанағаттануы топтар арасында айтарлықтай айырмашылықтарды анықтаған жоқ. Сол сияқты, хирургтардың анестезияға қанағаттануын бағалау топтар арасында айтарлықтай айырмашылықты анықтаған жоқ. Біз екі эксперименталды топ арасында жүрек соғу жиілігінде, систолалық және диастолалық қысымында статистикалық айырмашылықтарды таппадық. Біз сондай-ақ операциядан кейінгі алғашқы 24 сағатта қолданылатын жүйелі анальгетиктердің көлемін бағаладық. Кетонал екі топта да 400 мг ($p > 0,5$) қолданылды. Промедол есірткілік анальгетиктер тобында ғана қолданылған $44,50 \pm 7,4$ мг ($p < 0,001$)

Қорытынды: Осы нәтижелерге сүйене отырып, кетоналды көктамыр ішіне енгізумен біріктірілген биполярлы ТАП блокадасы түріндегі мультимодальды анальгезия, опиоидтар мен кетоналды стандартты жүйелі енгізумен салыстыруға болатын, операциядан кейінгі кезеңде адекватты анестезияны қамтамасыз етеді деп болжаймыз.

Түйінді сөздер: іштің көлденең бұлшықетінің блокадасы, операциядан кейінгі анальгезия, опиоидты анальгезия, лапароскопия, лапаротомия, бупивакаин, кетонал.

Bibliographic citation:

Ashzhanov R., Mamyrov D., Syzdykbayev M., Noso Yo., Tashtemirova O., Ashzhanova A., Sheinin A. Transversus abdominis plane block after laparoscopic surgery and laparotomy compared with opioid analgesia // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 1, pp. 100-105. doi 10.34689/SH.2023.25.1.013

Ашжанов Р., Мамыров Д., Сыздықбаев М., Носо Йо., Таштемирова О., Ашжанова А., Шейнин А. Блокада поперечной плоскости живота после лапароскопической операции и лапаротомии в сравнении с опиоидной анальгезией // *Наука и Здравоохранение*. 2023. 1(Т.25). С. 100-105. doi 10.34689/SH.2023.25.1.013

Ашжанов Р., Мамыров Д., Сыздықбаев М., Носо Йо., Таштемирова О., Ашжанова А., Шейнин А. Опиоидті анальгезиямен салыстырғанда лапароскопиялық операциядан және лапаротомиядан кейін іштің көлденең жазықтығының блокадасы // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2023. 1(Т.25). С. 100-105. doi 10.34689/SH.2023.25.1.013

Introduction

The number of laparoscopic surgical procedures has been significantly increased during the last years [1]. Laparoscopic techniques have many significant advantages, including reduced lower complication rates, reduced post-operative pain and shorted hospitalization [7]. Therefore, the laparoscopic surgery became common in abdominal and gynecologic surgeries.

The adequate postoperative analgesia is essential for the successful recovery after the laparoscopic surgery and laparotomy. While systemic opioid drugs are commonly used to manage the severe post-operative pain, their use is often associated with many dose-dependent adverse effects, such as nausea, vomiting, constipation, ileus and respiratory depression [18]. Thus, the decrease in opioid administration is highly desirable and the multimodal forms of post-operative anaesthesia are preferable. For this reason, the transversus abdominis plane (TAP) block introduced by Rafi in 2001 has received a lot of attention [20]. The TAP block is a form of loco-regional anaesthesia in which anaesthetics introduced into a space between internal oblique and transversus abdominis muscles in order to "bathe" a thoracolumbar nerve originating from the T6 to L1 roots that are passing in this space [3, 13, 14]. The resulting "neural field" block affects the innervation of the abdominal skin, muscles and parietal peritoneum [20]. The TAP block could be performed either by a blind "double pop" technique, based on the anatomical landmarks [3, 11, 12, 17, 20] or guided by the ultrasound navigation [8, 10, 14]. The ultrasound guidance is preferred

since it allows more accurate injection of the anaesthetic than the blind technique [10].

In this study, we attempted to assess the effectiveness of the bipolar TAP block during the post-operative period and compare it to the standard systemic anaesthesia. We hypothesized that the ultrasound-guided TAP block in the early post-operative period effectively reduces the pain intensity without additional administration of systemic opioid drugs.

Materials and methods

Experimental groups.

The design of the study is a randomized clinical trial. The period of the study is from 2018 to 2020 in the regional hospital of the city of Pavlodar. The study included 120 patients, both male and female, who were subjected to the laparoscopic surgery or laparotomy. The age of the patients varied from 18 to 75, the ASA physical status of all patients was either I or II. All surgeries were conducted under the general endotracheal anaesthesia. Depending on the method of the post-surgical analgesia, all patients were divided into 2 equal groups: 1) the group in which the TAP block was performed in early post-operative period (during the first 24 hrs). In addition, the patients of this group also received the intravenous administration of the non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) ketonal, total volume of 8 ml, 4 times/24 hrs. This group will be referred to as "TAP" through the article. 2) the group in which the systemic administration of both narcotic analgesic (NA) promedol and ketonal were used. Both promedol and ketonal

were administered intravenously 4 times/24 hrs. This group will be referred as "NA" through the article.

TAP block.

The patient was placed into the supine position. After the skin disinfection and local infiltration with 2% lidocaine, the ultrasound probe is placed in a transverse plane to the lateral abdominal wall in the midaxillary line, between the lower costal margin and iliac crest. The external oblique, internal oblique and transversus abdominis muscles were identified first. Then, the echogenic needle was introduced directly under the probe to the depth of 50-100 mm and deeper, until it reaches a space between the internal oblique and transversus abdominis muscle. The 2 ml of saline was injected slowly in order to confirm the correctness of the needle position. Then, 15 ml of local anaesthetic solution (0.5% bupivacaine HCl, or 75 mg) was injected incrementally into each side of the abdomen.

Pain assessment

The evaluation of the pain intensity was performed every hour, after 24 hrs, according to numerical visual analog scale (VAS) of pain intensity, in rest and during the movement. In addition, the following criteria were also

monitored: pulse, systolic and diastolic arterial pressure, the amount of narcotic analgesic promedol used.

Statistical analysis

All data presented in the article as mean ± SEM; the statistical significance was determined by the unpaired two-tailed Student's *t*-test. All statistical tests of significance were performed using Igor Pro software (Wavemetrics, OR) and custom-written procedures. The level of significance was set to *P* < 0.05.

Results. In our study, the average age of the patients and the gender distribution of both experimental groups were similar.

The mean age in the TAB group was 45.30 ± 9.9, in the narcotic analgesics group 45.28 ± 8.1 (*p* > 0.5). By gender difference, respectively, in the groups - men were 53.33% and 55.0% (*p* > 0.5), women - 46.67% and 45.0% (*p* > 0.5).

The type of surgery is summarized in Table 1. Overall, 16.66% (10 patients) of each experimental group undergone the laparoscopic surgery, while the majority of the patients (83.33%, or 50 patients) undergone the laparotomy.

Table 1.

Type of surgery.

Typeofsurgery	Group with TAP anesthesia and ketonal (numberofpatients)	Opioid Pain Group (numberofpatients)	p
Laparotomy			
Cholecystectomy. Sanitation and drainage of the abdominal cavity.	18	17	>0,5
Removal of a colon tumor. Stoma placement. Sanitation and drainage of the abdominal cavity.	6	6	>0,5
Imposition of gastrointestinal and inter-intestinal anastomoses	5	6	>0,5
Marsupialization of the cyst in the head of the pancreas	5	6	>0,5
Resection of 2/3 of the stomach	5	4	>0,5
Ulcerclosure	2	2	>0,5
Appendectomy. Sanitation and drainage of the abdominal cavity	7	7	>0,5
Herniarepair. Hernioplasty	2	2	>0,5
Laparoscopic cholecystectomy	10	10	>0,5
Total	60	60	

Assessment of the pain during the first 24 hrs after the surgery according to the visual analog scale (VAS) revealed no significant difference between the groups, except for the assessment after 5 hrs where the difference between the groups was significant (*p* < 0.05) (Fig. 1).

The patient satisfaction with the anaesthesia assessed according to Likert scale did not reveal any significant difference between the groups (Table 2).

Similarly, the assessment of the satisfaction of the surgeons with the anaesthesia did not reveal any significant difference between the groups (Table 3).

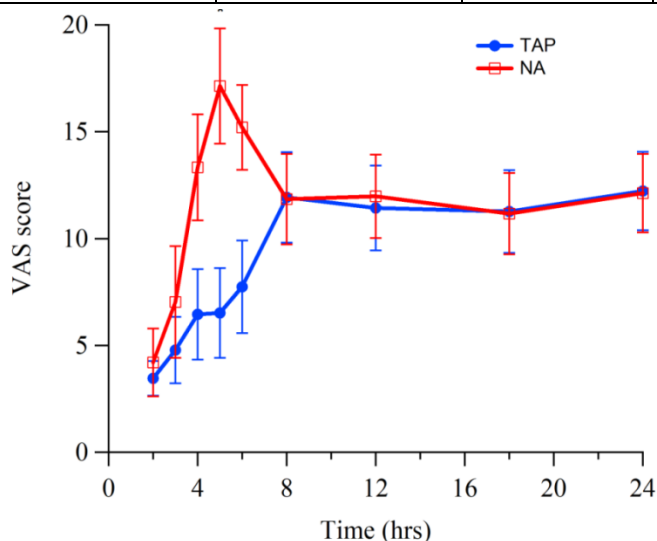


Figure 1. Assessment of the pain during the first 24 hrs after the surgery according to the visual analog scale (VAS).

Table 2.

Satisfaction of the patients with the anaesthesia.

Satisfaction of patients with the anaesthesia	Groups		
	Group with TAP anesthesia and ketonal (%)	Opioid Pain Group (%)	p
Extremely satisfied	10 (16.67)	11 (18.33)	>0.5
Very satisfied	48 (80.0)	47 (78.33)	>0.5
Satisfied	2 (3.33)	2 (3.33)	>0.5
Dis satisfied	-	-	>0.5
Verydis satisfied	-	-	>0.5
Total	60 (100%)	60 (100%)	

The heart rate and the arterial pressure were also monitored during the first 24 hrs after the surgery. Again, we did not find any statistical differences in heart rate, systolic and diastolic arterial pressure between the two experimental groups.

We also assessed the volume of systemic analgesics used in the first 24 hrs after the surgery. Ketonal was used in both groups at 400 mg ($p > 0.5$). Promedol was used only in the narcotic analgesic group 44.50 ± 7.4 mg ($p < 0.001$)

Table 3.

Satisfaction of the surgeons with the anaesthesia.

Satisfaction of surgeons with the anaesthesia	Groups		
	Group with TAP anesthesia and ketonal (%)	Opioid Pain Group (%)	p
Extremely satisfied	9 (15.00)	10 (16.67)	>0.5
Very satisfied	44 (73.33)	43 (71.67)	>0.5
Satisfied	7 (11.67)	7 (11.67)	>0.5
Total	60 (100%)	60 (100%)	

Discussion

In the present study that included patients who had undergone the laparoscopic surgery or laparotomy, we found that there were no significant differences in patient self-reported pain scores amongst those who received TAP blocks in combination with the intravenous administration of ketonal and the group in which the opioids were administered systemically in the early post-operative period. The assessment of the satisfaction of patients and the surgeons with the anaesthesia also did not reveal any significant difference between the two experimental groups. In addition, no significant differences in hemodynamic characteristics (heart rate, systolic and diastolic arterial pressure) and the post-operative oxygen saturation levels were observed between the patients who received the TAP blocks and systemic administration of narcotic analgesics. Moreover, the time of transition of the patient to the ambulatory care was not significantly different between the two experimental groups. Taken together, these findings suggest that the TAP block performed in immediate post-operative period could be as effective for managing the pain after the laparoscopic surgeries as the standard administration of opioids.

In our study, the only significant difference in pain assessment between the two experimental groups was at 5 hrs after the surgery (Fig. 1). The duration of action of the plain bupivacaine has been reported to vary in the range from 2 to 10 hrs, with the peak effect noted around 30-45 min [2]. Thus, the short duration of the TAP blocks appears

to be a limitation of this method of anaesthesia. Continuous infusion of the anaesthetic through the indwelling catheters could potentially help to overcome this limitation [6, 19]; however, the use of the catheters may increase the risk of infections and peritonitis. Alternatively, the use of long-acting liposomal anaesthetics could seem promising for the prolongation of postsurgical analgesia [2]. Recently, it has been shown that the duration of the TAP blockade could be prolonged up to 72 hrs with the use of a liposomal bupivacaine LB [15]. One serious concern related to both continuous infusion of the anaesthetic and the long-acting liposomal anaesthetics should be noted. The plasma concentrations of the anaesthetics have been reported to reach the toxic levels after bipolar TAP blocks when 30-40 ml of anaesthetic solution are administered [5, 11, 12, 17]. Theoretically, there is a possibility that some of the TAP block effects could be attributed to the absorption of the anaesthetic. Thus, the research of the pharmacokinetic parameters of TAP blockade appears to be the important condition for the routine use of TAP blocks in the near future.

TAP blocks are generally considered safe procedures [9, 22], especially when performed under the ultrasound guidance. The use of ultrasound allows visualization of the walls of the plane in which the anaesthetic solution is injected, as well as the injecting needle and the spread of local anaesthetic. As a result, the anaesthetic solution is injected with a greater precision, in comparison to the "blind" technique. Theoretically, the precision of the needle insertion and the visual control over the entire procedure may limit the excessive "spillage" of the anaesthetic thereby reducing the risk of local anaesthetic toxicity. The lack of differences in terms of post-operative side effects between the two experimental groups of the present study probably indicates that the local absorption of the anaesthetic during the TAP block does not contribute to the common side effects of the general anaesthesia.

We demonstrated that in combination with the intravenous administration of ketonal, the TAP block performed immediately after the surgery resulted in an effective anaesthesia and allowed us to avoid an administration of opioids. These results are in agreement with some other studies in which TAP block reduced the amount of used narcotic analgesics [4, 12, 16]. However, some studies report no difference in opioid consumption between the TAP and standard systemic analgesia following the laparoscopic colorectal surgery [21]. In that study, the authors hypothesized that because of minimal pain experienced by the patients, the TAP blockade could be less effective in laparoscopic colectomy than in other forms of abdominal surgery [21].

Our study has some limitations. First, the design of the study was retrospective, and performed in a single center. However, the one of the potential strengths of the present study is the relatively large number of patients included. Secondly, the study assessment was limited to 24 hrs while some other studies report the assessment during the 36 hrs after the surgery (ref). In our study, we limited the assessment to 24 hrs because the majority of the patients usually no longer require the administration of systemic opioids 24 hrs after the surgery. Finally, the types of surgeries included into the study were different, with the

non-equal number of laparoscopic interventions and laparotomy.

Conclusions

We suggest that the use of multimodal analgesia in the form of bipolar TAP block in conjunction with intravenous administration of ketonal provides an adequate anaesthesia in the post-operative period, comparable to the standard systemic administration of opioids and ketonal. The proposed approach utilizes the synergy of actions of the local anaesthetic bupivacaine and systemically administered ketonal. In addition, the proposed method of TAP blockade reduces the use of narcotic analgesics and contributes to the earliest possible activation of patients and their fast recovery after the laparoscopic surgery and laparotomy.

References:

1. Alkatout I., Mechler U., Mettler L., Pape J., Maass N., Biebl M., et al. The Development of Laparoscopy-A Historical Overview // *Front Surg.* 2021;8:799442.
2. Beiranvand S., Moradkhani M.R. Bupivacaine Versus Liposomal Bupivacaine For Pain Control // *Drug Res (Stuttg).* 2018;68(7):365-9.
3. Carney J., McDonnell J.G., Ochana A., Bhinder R., Laffey J.G. The transversus abdominis plane block provides effective postoperative analgesia in patients undergoing total abdominal hysterectomy // *Anesth Analg.* 2008;107(6):2056-60.
4. El-Dawlatly A.A., Turkistani A., Kettner S.C., Machata A.M., Delvi M.B., Thallaj A., et al. Ultrasound-guided transversus abdominis plane block: description of a new technique and comparison with conventional systemic analgesia during laparoscopic cholecystectomy // *Br J Anaesth.* 2009;102(6):763-7.
5. Griffiths J.D., Barron F.A., Grant S., Bjorksten A.R., Hebbard P., Royse C.F. Plasma ropivacaine concentrations after ultrasound-guided transversus abdominis plane block // *Br J Anaesth.* 2010;105(6):853-6.
6. Guirguis M.N., Abd-Elsayed A.A., Girgis G., Soliman L.M. Ultrasound-guided transversus abdominis plane catheter for chronic abdominal pain // *Pain Pract.* 2013;13(3):235-8.
7. Gustafsson U.O., Scott M.J., Schwenk W., Demartines N., Roulin D., Francis N., et al. Guidelines for perioperative care in elective colonic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS(R)) Society recommendations // *World J Surg.* 2013;37(2):259-84.
8. Hebbard P., Fujiwara Y., Shibata Y., Royse C. Ultrasound-guided transversus abdominis plane (TAP) block // *Anaesth Intensive Care.* 2007;35(4):616-7.
9. Ma N., Duncan J.K., Scarfe A.J., Schuhmann S., Cameron A.L. Clinical safety and effectiveness of transversus abdominis plane (TAP) block in post-operative analgesia: a systematic review and meta-analysis // *J Anesth.* 2017;31(3):432-52.
10. McDermott G., Korba E., Mata U., Jaigirdar M., Narayanan N., Boylan J., et al. Should we stop doing blind transversus abdominis plane blocks? // *Br J Anaesth.* 2012;108(3):499-502.
11. McDonnell J.G., Curley G., Carney J., Benton A., Costello J., Maharaj C.H., et al. The analgesic efficacy of transversus abdominis plane block after cesarean delivery: a randomized controlled trial // *Anesth Analg.* 2008;106(1):186-91, table of contents.
12. McDonnell J.G., O'Donnell B., Curley G., Heffernan A., Power C., Laffey J.G. The analgesic efficacy of transversus abdominis plane block after abdominal surgery: a prospective randomized controlled trial // *Anesth Analg.* 2007;104(1):193-7.
13. Mukhtar K., Singh S. Transversus abdominis plane block for laparoscopic surgery // *Br J Anaesth.* 2009;102(1):143-4.
14. Mukhtar K., Singh S. Ultrasound-guided transversus abdominis plane block // *Br J Anaesth.* 2009;103(6):900; author reply -1.
15. Nedeljkovic S.S., Kett A., Vallejo M.C., Horn J.L., Carvalho B., Bao X., et al. Transversus Abdominis Plane Block With Liposomal Bupivacaine for Pain After Cesarean Delivery in a Multicenter, Randomized, Double-Blind, Controlled Trial // *Anesth Analg.* 2020;131(6):1830-9.
16. Niraj G., Searle A., Mathews M., Misra V., Baban M., Kiani S., et al. Analgesic efficacy of ultrasound-guided transversus abdominis plane block in patients undergoing open appendicectomy // *Br J Anaesth.* 2009;103(4):601-5.
17. O'Donnell B.D., McDonnell J.G., McShane A.J. The transversus abdominis plane (TAP) block in open retropubic prostatectomy // *Reg Anesth Pain Med.* 2006;31(1):91.
18. Oderda G.M., Said Q., Evans R.S., Stoddard G.J., Lloyd J., Jackson K., et al. Opioid-related adverse drug events in surgical hospitalizations: impact on costs and length of stay // *Ann Pharmacother.* 2007;41(3):400-6.
19. Petersen P.L., Hilsted K.L., Dahl J.B., Mathiesen O. Bilateral transversus abdominis plane (TAP) block with 24 hours ropivacaine infusion via TAP catheters: A randomized trial in healthy volunteers // *BMC Anesthesiol.* 2013;13(1):30.
20. Rafi A.N. Abdominal field block: a new approach via the lumbar triangle // *Anaesthesia.* 2001;56(10):1024-6.
21. Smith S.R., Draganic B., Pockney P., Holz P., Holmes R., McManus B., et al. Transversus abdominis plane blockade in laparoscopic colorectal surgery: a double-blind randomized clinical trial // *Int J Colorectal Dis.* 2015;30(9):1237-45.
22. Tian C., Lee Y., Oparin Y., Hong D., Shanthanna H. Benefits of Transversus Abdominis Plane Block on Postoperative Analgesia after Bariatric Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Pain Physician.* 2021;24(5):345-58.

Correspondence to:

Marat Syzdykbayev, Department of Hospital Surgery, Anaesthesiology and Reanimatology, Semey Medical University, University Hospital.

Address: Kazakhstan, 071400, Semey, 1st Sechenov street.

Phone: +7 777 633 4757

Email: fortunato74@mail.ru

Received: 1 October 2022 / Accepted: 06 February 2023 / Published online: 28 February 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.1.014

UDC 617-089.844

ПРИМЕНЕНИЕ PRP ТЕРАПИИ В ОПТИМИЗАЦИИ ЗАЖИВЛЕНИЯ РАН ПОСЛЕ ГЕМОРРОИДЭКТОМИИ

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>

Нурлан Кемелханов³, <https://orcid.org/0000-0002-6382-8564>

Адилбек Артыкбаев¹, <https://orcid.org/0000-0003-4587-0969>

¹ Казахский медицинский университет «Высшая школа общественного здравоохранения», г. Алматы, Республика Казахстан;

² Национальный центр нейрохирургии, г. Астана, Республика Казахстан;

³ Казахский Национальный университет имени аль-Фараби, г. Алматы, Республика Казахстан.

Резюме

Актуальность. Геморрой является заболеванием с исключительно высокой распространенностью, составляя 140–160 на 1000 взрослого населения (14–16%), доля которого среди колоректальных заболеваний составляет более 40%. На сегодняшний день известны различные методики выполнения геморроидэктомии. Эта операция, независимо от применяемого метода, приводит к образованию открытых ран анального канала, сроки заживления, которых остаются длительными, достигая 45 дней.

Целью нашего исследования является изучение влияния применения PRP терапии в ускоренном восстановлении и заживлении ран после геморроидэктомии.

Материалы и методы исследования: Нами был проведен анализ результатов лечения пациентов с хроническим геморроем, находившихся на лечении с января 2021 г. по январь 2022 г., проведенном на базе хирургического отделения РДЦ и ТОО «Клиники МИПО». Проведено нерандомизированное проспективное исследование. В исследование было включено 100 пациентов в возрасте от 21 до 72 лет с хроническим геморроем II и III стадии, в лечении которых применялся метод геморроидэктомии с PRP терапией (основная группа), и открытая геморроидэктомия (контрольная группа). При анализе клинической эффективности оценивалось выраженность и длительность болевого синдрома, проявления осложнений в раннем послеоперационном периоде, цитоморфологический анализ «мазков – отпечатков», количество проведенных койко-дней и период восстановления трудоспособности. Также проведен анализ оценки качества жизни пациентов после операции в течение 6 месяцев.

Статистическая обработка полученных результатов в ходе исследования была проведена путем использования пакета статистических программ R 3.4.4 для Windows с применением стандартных алгоритмов вариационной статистики, а также путем использования программы SPSSv.25 USA.

Результаты: Интенсивность выраженности болей, оценивалась в среднем $3 \pm 0,2$ балла в основной группе и $6,1 \pm 0,3$ балла в контрольной группе сравнения. Длительность продолжения болей после операции составила в среднем $3,1 \pm 0,2$ суток в основной группе и $4,4 \pm 0,2$ суток в контрольной группе сравнения. Развитие ранних послеоперационных осложнений в основной группе – у 6 (12%), в контрольной группе диагностированы в 14 (28%) наблюдениях. При оценке динамики раневого процесса по цитологической картине, отмечено, что в контрольной группе нейтрофильная реакция была более выражена. В основной группе быстрее (с 10-го дня – у 35%) появлялись элементы эпителизации. Средние сроки эпителизации были в контрольной группе $31,1 \pm 2,2$ дня в сравнении с $20,3 \pm 3,9$ дня в основной группе. В основной группе к 15 дню 31 (62%) пациентов и к 25 дню 50 (100,0%) все больные возвратились к труду. В контрольной группе к 30 дню 32 (64%) пациентов и к 40 дню 100% приступили к труду.

Заключение: Учитывая результаты исследования, рекомендовано применение комплексного подхода с применением PRP терапии при лечении хронического геморроя. Показано, что применение предложенной запатентованной схемы лечения приводит к уменьшению послеоперационного болевого синдрома, ускорению заживления ран, снижению числа осложнений.

Ключевые слова: хронический геморрой, геморроидэктомия, Platelet-rich plasma – PRP, послеоперационное ведение.

Abstract

THE USE OF PRP THERAPY IN OPTIMIZING WOUND HEALING AFTER HEMORRHOIDECTOMY**Dinara Nuspekova**¹, <https://orcid.org/0000-0003-3577-907X>**Auyes Khan Dzhumabekov**¹, <https://orcid.org/0000-0002-5817-8851>**Aidos Doskaliev**², <https://orcid.org/0000-0001-8727-567X>**Nurlan Kemelkhanov**³, <https://orcid.org/0000-0002-6382-8564>**Adilbek Artykbayev**¹, <https://orcid.org/0000-0003-4587-0969>¹ Kazakhstan's Medical University "Kazakhstan School of Public Health", Almaty c., the Republic of Kazakhstan;² National Center for Neurosurgery, Astana c., Republic of Kazakhstan;³ Al-Farabi Kazakh National University, Almaty c., the Republic of Kazakhstan.

Relevance. Hemorrhoids are a disease with an exceptionally high prevalence, amounting to 140-160 per 1000 adult population (14-16%), whose share among colorectal diseases is more than 40%. To date, various methods of performing hemorrhoidectomy are known. This operation, regardless of the method used, it leads to the formation of open wounds of the anal canal, the healing time of which remains long, reaching 45 days.

The **aim** of our research is to explore the effect of the use of PRP therapy in accelerated recovery and wound healing after hemorrhoidectomy.

Materials and methods: We analyzed the results of a study of the treatment of patients with chronic hemorrhoids who were treated from January 2021 to January 2022, conducted on the basis of the surgical department of the RDC and MIPO Clinics LLP. The study included 100 patients aged 21 to 72 years with chronic hemorrhoids of stage II and III, in the treatment of which the method of hemorrhoidectomy with PRP therapy (main group) and open hemorrhoidectomy (control group) was used. In the analysis of clinical efficacy, the severity and duration of pain syndrome, manifestations of complications in the early postoperative period, cytomorphological analysis of fingerprint smears, the number of bed days spent and the period of recovery were used. An analysis of the assessment of the quality of life of patients after surgery in the long-term period was also carried out.

Statistical processing of the results obtained in the course of the study was carried out by using the statistical software package R 3.4.4 for Windows using standard algorithms of variational statistics, as well as by using the SPSSv program 25 USA.

Results: The intensity of pain severity was estimated at an average of 3 ± 0.2 points in the main group and 6.1 ± 0.3 points in the control comparison group. The duration of pain continuation after surgery averaged 3.1 ± 0.2 days in the main group and 4.4 ± 0.2 days in the control comparison group. The development of early postoperative complications in the main group – in 6 (12%), in the control group were diagnosed in 14 (28%) cases. When assessing the dynamics of the wound process according to the cytological picture, it was noted that the neutrophil reaction was more pronounced in the control group. In the main group, epithelization elements appeared faster (from the 10th day - in 35%). The average epithelization time was 31.1 ± 2.2 days in the control group compared to 20.3 ± 3.9 days in the main group. In the main group, by day 15, 31 (62%) patients and by day 25, 50 (100.0%) all patients returned to work. In the control group, 32 (64%) patients started working by day 30 and 100% by day 40.

Conclusion: Taking into account the results of the study, the use of an integrated approach with the use of PRP therapy in the treatment of chronic hemorrhoids is recommended. It is shown that the use of the proposed patented treatment regimen leads to a decrease in postoperative pain syndrome, accelerated wound healing, and a decrease in the number of complications.

Keywords: chronic hemorrhoids, hemorrhoidectomy, Platelet-rich plasma – PRP, postoperative management.

Түйіндеме

**ГЕМОРОИДЭКТОМИЯДАН КЕЙІН ЖАРАЛАРДЫ ЕМДЕУДІ
ОҢТАЙЛАНДЫРУДА PRP ТЕРАПИЯСЫН ҚОЛДАНУ****Динара Нуспекова**¹, <https://orcid.org/0000-0003-3577-907X>**Ауесхан Джумабеков**¹, <https://orcid.org/0000-0002-5817-8851>**Айдос Доскалиев**², <https://orcid.org/0000-0001-8727-567X>**Нурлан Кемелханов**³, <https://orcid.org/0000-0002-6382-8564>**Адилбек Артыкбаев**¹, <https://orcid.org/0000-0003-4587-0969>¹ «Қоғамдық денсаулық сақтау жоғары мектебі» Қазақстан медицина университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;² Ұлттық нейрохирургия орталығы, Астана қ., Қазақстан Республикасы;³ Аль-Фараби атындағы Қазақ Ұлттық университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы.

Өзектілігі. Геморрой-бұл өте жоғары таралатын ауру, 1000 ересек адамға шаққанда 140-160 (14-16%), оның колоректальды аурулардың үлесі 40% - дан асады. Бүгінгі таңда геморроидэктомияны орындаудың әртүрлі әдістері белгілі. Бұл операция қолданылатын әдіске қарамастан. бұл анальды каналдың ашық жараларының пайда болуына әкеледі, олардың емделу мерзімі ұзақ болып, 45 күнге жетеді.

Біздің зерттеуіміздің **мақсаты** геморроидэктомиядан кейін жараларды жедел қалпына келтіру және емдеуде PRP терапиясын қолданудың әсерін зерттеу болып табылады.

Материалдар және әдістері: Біз 2021 жылғы қаңтардан бастап 2022 жылғы қаңтарға дейін емделіп жатқан созылмалы геморроймен ауыратын науқастарды емдеу нәтижелеріне талдау жасадық, РДО хирургиялық бөлімшесі мен "МИПО клиникасы"ЖШС базасында жүргізілді. Зерттеуге PRP терапиясымен (негізгі топ) геморроидэктомия әдісін және ашық геморроидэктомияны (бақылау тобы) емдеуде қолданған II және III сатыдағы созылмалы геморройы бар 21-72 жас аралығындағы 100 пациент енгізілді. Клиникалық тиімділікті талдау кезінде ауырсыну синдромының ауырлығы мен ұзақтығы, операциядан кейінгі ерте кезеңдегі асқынулардың көрінісі, жара бетінің жағындыларының цитоморфологиялық талдауы, төсек күндерінің саны және еңбекке қабілеттілікті қалпына келтіру кезеңі қолданылды. Сондай-ақ, алыс кезеңдегі операциядан кейінгі пациенттердің өмір сүру сапасын бағалауға талдау жасалды.

Зерттеу барысында алынған нәтижелерді статистикалық өңдеу стандартты вариациялық статистика алгоритмдерін қолдана отырып, сонымен қатар Spssv бағдарламасын қолдана отырып, Windows үшін R 3.4.4 статистикалық бағдарламалар пакетін қолдану арқылы жүргізілді.25 USA.

Нәтижелер: ауырсыну ауырлығының қарқындылығы, негізгі топта орташа есеппен $3 \pm 0,2$ балл және салыстыру бақылау тобында $6,1 \pm 0,3$ балл болды. Операциядан кейінгі ауырсынудың ұзақтығы негізгі топта орта есеппен $3,1 \pm 0,2$ тәулікті және салыстырудың бақылау тобында $4,4 \pm 0,2$ тәулікті құрады. Негізгі топтағы операциядан кейінгі ерте асқынулардың дамуы-6 (12%), бақылау тобында 14 (28%) белгіленді. Цитологиялық көрініс бойынша жара процесінің динамикасын бағалау кезінде бақылау тобында нейтрофильді реакция айқынырақ болғандығы атап өтілді. Негізгі топта эпителизация элементтері тезірек пайда болды (10-шы күннен бастап – 35%). Эпителизацияның орташа мерзімдері негізгі топтағы $20,3 \pm 3,9$ күнмен салыстырғанда $31,1 \pm 2,2$ күн бақылау тобында болды. Негізгі топта 15 күнде 31 (62%) пациент және 25 күнде 50 (100,0%) науқастар жұмысқа қайта оралды. Бақылау тобында 30-шы күні 32 (64%) пациент және 40-шы күні 100% жұмысқа кірісті.

Қорытынды: зерттеу нәтижелерін ескере отырып, созылмалы геморройды емдеуде PRP терапиясын қолдану арқылы кешенді тәсілді қолдану ұсынылады. Ұсынылған патенттелген емдеу режимін қолдану операциядан кейінгі ауырсыну синдромының төмендеуіне, жараларды емдеуді жеделдетуге және асқынулардың төмендеуіне әкелетіні көрсетілген.

Түйін сөздер: созылмалы геморрой, геморроидэктомия, Platelet-rich plasma-PRP, операциядан кейінгі емдеу.

Библиографическая ссылка:

Нуспекова Д., Джумабеков А., Доскалиев А., Кемелханов Н., Артыкбаев А. Применение PRP терапии в оптимизации заживления ран после геморроидэктомии // Наука и Здравоохранение. 2023. 1(Т.25). С. 106-114. doi 10.34689/SH.2023.25.1.014

Nuspekova D., Dzhumabekov A., Doskaliev A., Kemelkhanov N., Artykbayev A. The use of PRP therapy in optimizing wound healing after hemorrhoidectomy // *Nauka i Zdravookhraneni* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 1, pp. 106-114. doi 10.34689/SH.2023.25.1.014

Нуспекова Д., Джумабеков А., Доскалиев А., Кемелханов Н., Артыкбаев А. Геморроидэктомиядан кейін жараларды емдеуді оңтайландыруда PRP терапиясын қолдану // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2023. 1 (Т.25). Б. 106-114. doi 10.34689/SH.2023.25.1.014

Введение

Хронический геморрой является причиной значительных экономических издержек и личных страданий пациента, при этом ему уделяется на удивление мало внимания со стороны исследователей. В Соединенных Штатах геморрой является третьим наиболее распространенным амбулаторным желудочно-кишечным диагнозом с почти 4 миллионами посещений частных клиник и отделений неотложной помощи ежегодно [16]. В США было проведено только одно общенациональное исследование геморроя, в 1989 году. В дополнении к Национальному опросу о состоянии здоровья у участников спросили, ставил ли им когда-либо врач диагноз геморроя. Данные опроса были экстраполированы на население США. По

оценкам, геморрой был диагностирован у 23 миллионов взрослых (13% населения США) в прошлом году. По оценкам, у 36 миллионов взрослых (20% населения США) когда-либо диагностировали геморрой [9].

По статистическим данным Республиканского центра развития здравоохранения в городе Алматы в 2021 и 2022 году проведено 649 и 1119 операций по поводу острого и хронического геморроя. В основном применяются операции геморроидэктомия, иссечение геморроидальных узлов. Соответственно этим данным можно отметить, что количество операций с каждым годом увеличивается [1]. По данным различных авторов осложнения после операций по поводу хронического геморроя составляют от 2 до 22% [1,2,9]. Даже современные хирургические технологии не позволяют

полностью избежать кровотечений и гнойно-некротических осложнений, образование грубых рубцовых стриктур в послеоперационном периоде, частота которых может достигать 20% [3,4]. На современном этапе особое значение имеет проблема формирования эластичного рубца в послеоперационном этапе [1,4,6]. Качество послеоперационного рубца зависит от общего состояния организма, наличие у пациента недифференцируемой дистрофии соединительных тканей, стадии заболевания, опыта хирурга, вида шовного материала, правильного ведения пациента в послеоперационном периоде и множества других факторов [3,4,6]. Правильное ведение пациента в послеоперационном периоде, направлено на минимизацию отрицательных последствий хирургического вмешательства и стабилизацию состояния организма. Особое значение имеет отсутствие сопутствующей патологии, особенно сахарного диабета, присоединения инфекционного фактора, которые отрицательно влияют на заживление послеоперационных ран. Все это может приводить к отклонению от детерминированных алгоритмов ведения послеоперационных ран [6]. По данным литературы, сосудистая и нервная сеть перианальной области развита очень хорошо, но при этом имеется постоянная контаминация бактериями каловых масс и отсутствие необходимой оксигенации, в связи с чем раны данной области заживают медленнее по сравнению с другими анатомическими областями. Любое хирургическое вмешательство приводит к нарушению локальной микроциркуляции в операционной зоне, что в дальнейшем приводит к воспалительной реакции. При отсутствии достаточного кровоснабжения местных тканей, вокруг ран возникает опасность развития осложнений. Недостаточное кровоснабжение и обсеменение перианальных ран и ран анального канала приводит к длительному формированию рубца, и ухудшению его качества [11,20]. Регулярно изучаются и разрабатываются способы улучшения процесса заживления послеоперационных ран различных областей. Предлагаются оптимизированные методы ведения пациентов, позволяющие уменьшить процент осложнений в послеоперационном периоде и ускорить процессы восстановления.

Современный этап развития свидетельствует о необходимости дальнейшего совершенствования хирургического лечения и оптимизации методов ведения пациентов с хроническим геморроем, создания единых стандартов оказания помощи данному контингенту больных.

Из многих способов, влияющих на ускоренное заживление и восстановление PRP- терапия является одним из более оптимизированных для процесса ускоренной регенерации. PRP-терапия основана на использовании аутологичной богатой тромбоцитами плазмы (Platelet-rich plasma – PRP) для лечения различных заболеваний. Чаще всего применяется в лечении ран кожи – острых, хронических и послеоперационных, особенно при замедленной регенерации [7,15,17,18]. Согласно литературным данным, при использовании аутологичной плазмы,

богатой тромбоцитами, в сравнении с традиционными методами лечения подтверждено быстрее наступает полная эпителизация раны [14,19]. При изучении научных источников отмечено, что применение PRP-терапии ускоряет наступление полной эпителизации раны, положительно влияет при профилактике ранних и поздних осложнений, значительно уменьшает послеоперационную боль в раннем периоде и сокращает сроки реабилитации, и что не маловажно, способствует формированию эластичного рубца [8,12,13].

При проведенном литературном поиске нами выявлено малое изучение и освещение использования аутоплазмы в колопроктологической практике и реализация программы ускоренного восстановления в условиях современного стационара. Следовательно, очевидна необходимость проведенного сравнительного анализа результатов оперативного лечения пациентов по поводу хронического геморроя в г. Алматы, с 2021 по 2022 год.

Целью нашего исследования является изучение влияния применения PRP терапии в заживлении ран анального канала и перианальной области после геморроидэктомии.

Материалы и методы: На базе проктологического центра ТОО «Клиники МИПО» и многопрофильного хирургического отделения регионального диагностического центра нами было выполнено сравнительное нерандомизированное проспективное исследование с ретроспективной контрольной группой, основанное на результатах лечения пациентов с хроническим геморроем, находившихся на стационарном лечении в период с января 2021 по январь 2022 гг. В исследование было включено 100 пациентов, в возрасте от 21 до 72 лет, с хроническим геморроем II и III стадии. Все пациенты были разделены на 2 группы: основную (n = 50) и контрольную (n = 50). В основной группе в качестве лечебной тактики применялся метод геморроидэктомии с PRP терапией. В контрольной группе использовалось традиционное оперативное лечение – открытая геморроидэктомия. Все пациенты не имели статистически достоверных различий между основной и контрольной группами больных по полу, возрасту, длительности анамнеза заболевания, стадиям геморроя и факторам риска развития заболевания, что в свою очередь позволяет провести объективную оценку результатов геморроидэктомии с PRP терапией в сравнении с геморроидэктомией по Миллигану-Моргану.

При проведении оценки клинической эффективности операций применялись такие критерии: длительность и выраженность болевого синдрома; проявление и выраженность осложнений (во время и в раннем послеоперационном периоде); цитоморфологический анализ мазков отпечатков, для оценки течения фаз раневого процесса; количество проведенных койко-дней в стационаре; период восстановления трудоспособности пациентов; и в итоге полное выздоровление. Также проведен анализ оценки качества жизни пациентов после операции в отдаленном периоде, через 6 и 12 месяцев.

Одним из основных критериев нами был избран цитоморфологический метод для оценки течения фаз

раневого процесса. В клинике применяется много различных методов: метод мазков отпечатков с ран, определение pH раневого отделяемого, количества белка в нем, качественный и количественный бактериологический контроль [19]. Чаще всего из цитологических методов исследования ран используется метод «поверхностной биопсии ран». Метод основан на заборе материала с поверхностного слоя раны плоским инструментом, который затем переносится на предметное стекло, фиксируется и окрашивается [20].

Нами цитологическое исследование мазков, из содержимого послеоперационных ран, было проведено на 5-е, 10-е, 21-е сутки после оперативного вмешательства. Мазки отпечатки взяты среди всех пациентов основной и контрольной группы на 156 стеклопрепаратах. Забор раневого отделяемого проводился тонким шпателем, который наносился на предметные стекла, с последующим изготовлением тонких мазков. Приготовленные мазки высушивали, с последующим фиксированием и окрашиванием. На мазках, совместно с цитоморфологом, идентифицировали эпителиоциты различных стадий дифференцировки, в том числе дистрофически измененные, с инвазией нейтрофилов и контаминированные микроорганизмами. Помимо этого, выявляли мононуклеары с цитоплазмой, голоядерные мононуклеары, сегментоядерные нейтрофилы и

лимфоциты, эритроциты, фибробласты, коллагеновые волокна, палочковую и кокковую микрофлору.

Статистическая обработка полученных результатов в ходе исследования была проведена путем использования пакета статистических программ R 3.4.4 для Windows с применением стандартных алгоритмов вариационной статистики, а также путем использования программы SPSSv.25 USA.

Результаты для количественных показателей были выражены в виде $M \pm m$, где M - средняя арифметическая выборки, а m - стандартное отклонение. При сравнении средних значений использовался двусторонний t-критерий Стьюдента. Качественные переменные описаны абсолютными (n), и относительными (%) значениями. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Интенсивность выраженности болей, оценка проводилась пациентами по шкале VAS, была максимальной в первые сутки после операции, и оценивалась в среднем $3 \pm 0,2$ балла в основной группе, и $6,1 \pm 0,3$ балла - в контрольной группе. При этом, через сутки после вмешательства, в обеих группах произошло достоверное снижение выраженности болей в баллах ($0,9 \pm 0,2$ и $1 \pm 0,2$) ($P < 0,001$). Длительность продолжения болей после операции составила в среднем $3,1 \pm 0,2$ суток в основной группе, и $4,4 \pm 0,2$ суток - в контрольной группе (рисунок 1).

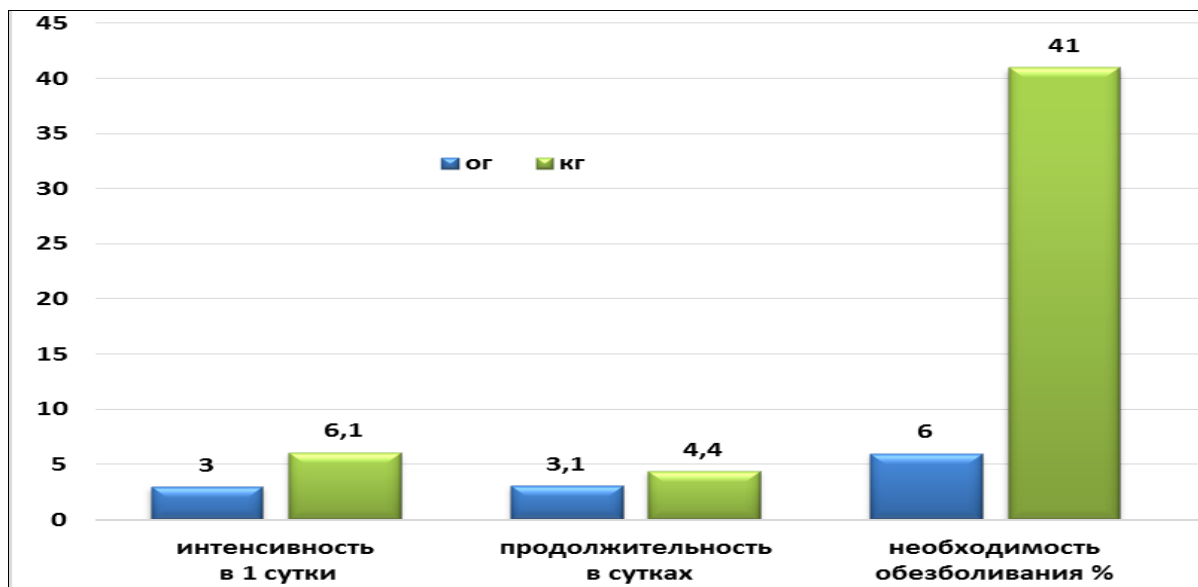


Рисунок 1. Выраженность и продолжительность болевого синдрома.

(Pic. 1. Severity and duration of pain syndrome).

Осложнения раннего послеоперационного периода.

Развитие ранних послеоперационных осложнений в основной группе наблюдалось у 6 (12%), в контрольной группе - в 14 (28%). Применяемые нами методы операций при хроническом геморрое имеют определенные преимущества, за счет уменьшения числа осложнений (рисунок 2).

Динамику раневого процесса оценивали по цитологической картине в «мазках-отпечатках» с раневой поверхности, фокусируясь на критериях: выраженность нейтрофильной реакции, сроки

появления, количество и зрелость эпителиоцитов, фибробластов, коллагеновых волокон. Цитологическое исследование проводили на 5, 10 и 21-й дни после операции. В контрольной группе нейтрофильная реакция была более выражена, и сохранялась у ряда больных до 15-го дня после операции (рисунок 3).

В основной группе у 35% больных с 10-х суток появлялись элементы эпителизации, на много раньше и в большем количестве определялись фибробласты, эпителиоциты и пучки коллагеновых волокон (рисунок 4), и на 21-й день присутствовали уже более чем у 70% больных.

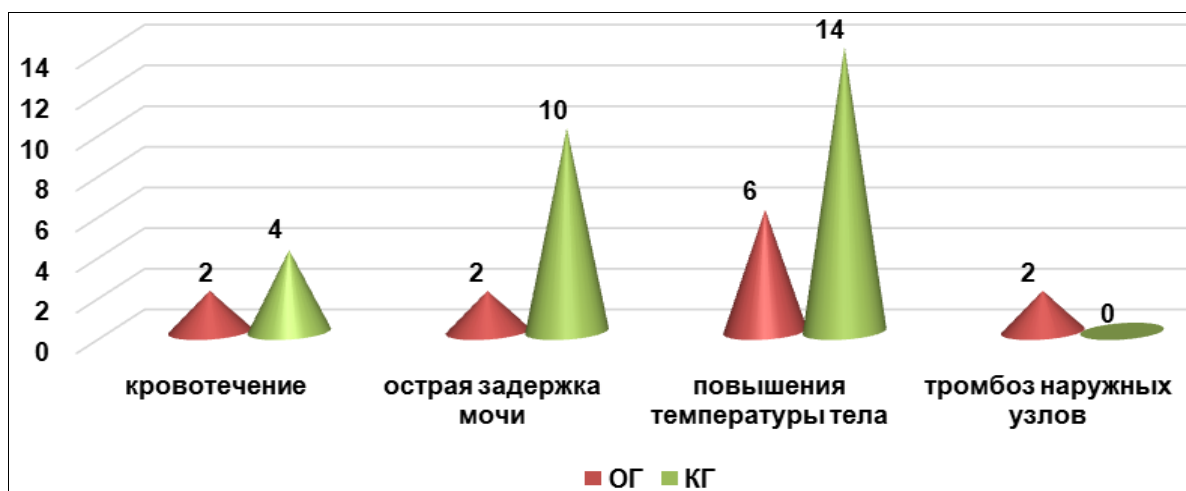


Рисунок 2. Осложнения раннего послеоперационного периода.

(Pic. 2. Complications of the early postoperative period).

В то же время цитологические признаки эпителизации в контрольной группе наблюдали менее чем в половине случаев. Полную эпителизацию ран определяли визуально при наблюдении пациентов после выписки из стационара. Заживление ран фиксировали в диапазоне от 15-го до 36-

го дня после операции. Средние сроки эпителизации в основной группе составляли $20,3 \pm 3,9$ дня, в сравнении с контрольной группой, где продолжительность ее составили $31,1 \pm 2,2$ дня. Различия в группах были достоверны ($p < 0,05$).

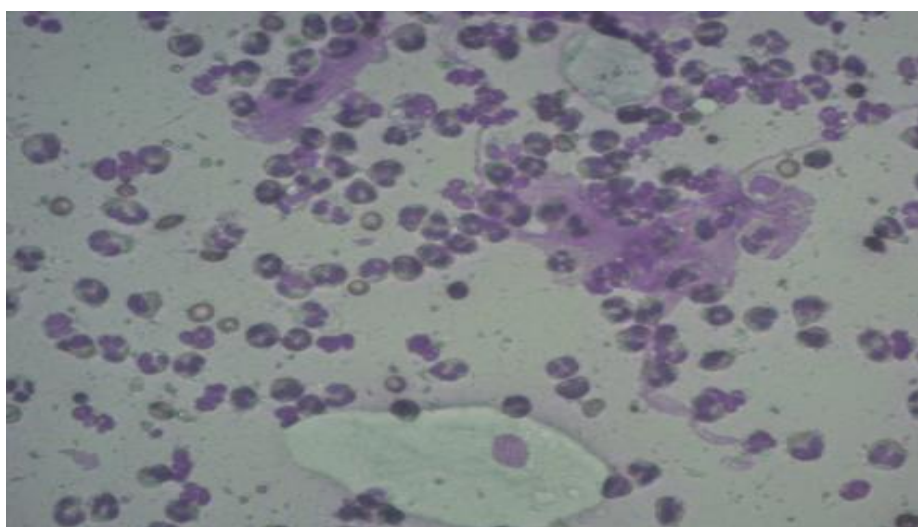


Рисунок 3. Цитоморфологическая картина, контрольная группа, 5 сутки. Выраженная нейтрофильная реакция.

(Pic. 3. cytomorphological picture, control group, day 5. Pronounced neutrophilic reaction).

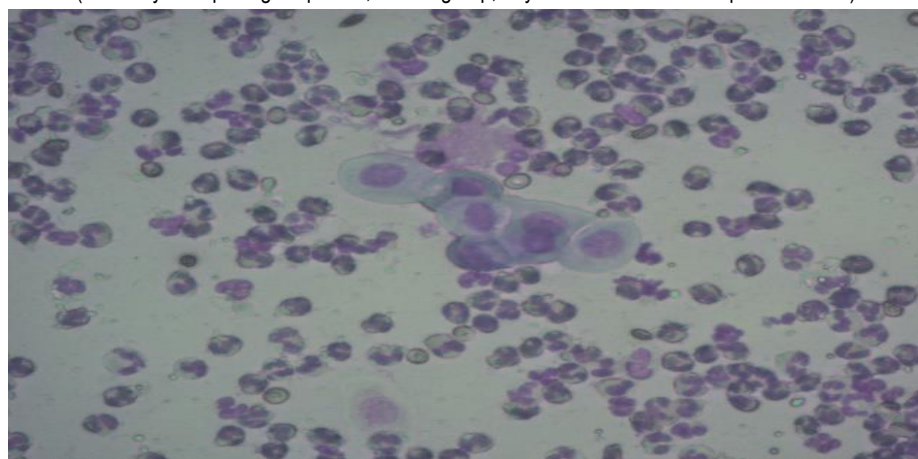


Рисунок 4. Цитоморфологическая картина, основная группа, 5 сутки. Имеются элементы эпителизации, фибробласты, эпителиоциты.

(Pic. 4. cytomorphological picture, main group, day 5. There are elements of epithelization, fibroblasts, epithelial cells)

Сроки восстановления трудоспособности, медицинской реабилитации. Одним из важных критериев, оценивающих эффективность хирургического вмешательства, является изучение сроков восстановления трудоспособности и медицинская реабилитация. После геморроидэктомии с PRP терапией (основная группа) к 15 дню 31 (62%) больных, и к 25 дню 50 (100,0%), восстанавливали трудоспособность и возвращались к труду. При геморроидэктомии по Миллигану-Моргану (контрольная группа) к 30 дню 32 (64%) пациента, и к 40 дню все больные, приступили к труду. Таким образом, у больных перенесших геморроидэктомию с PRP терапией, по поводу геморроидальной болезни 2-3 стадии, значительно сокращается период нетрудоспособности, что связано с ускоренным наступлением полной эпителизации раны, которое способствует профилактике развития осложнений и незначительным числом их возникновения в послеоперационном периоде, а также уменьшению интенсивности болей и рубцевания, и сокращению сроков реабилитации.

Результаты лечения хронического геморроя через 3 месяца после вмешательства.

Проведенный сравнительный анализ жалоб пациентов через 3 месяца, после оперативных вмешательств, показал, что при методике операции геморроидэктомии с применением PRP терапии быстрее, чем после традиционных методов лечения, исчезают жалобы на ректальные кровотечения. Оценка объективной и субъективной симптоматики показывают, что через 3 месяца после оперативных вмешательств, из сравниваемых методик, с применением PRP лечебная тактика демонстрирует наилучшие результаты. Всего в обеих группах было зафиксировано развитие 2 типов отдаленных осложнений проведенного лечения – образование анальных трещин и развития стриктур анального канала. Образование анальных трещин имело место только после применения традиционной методики (частота - 3%). Развития стриктур анального канала регистрировалось у 1 пациента основной группы и у 2 пациентов основной группы (Таблица 1).

Таблица 1.

Результаты исследования.

(Tab. 1. Research results).

Группа	Основная группа	Контрольная группа		
Интенсивность болей в 1 сутки (баллы VAS)	3±0,2	6,1±0,3 *		
Продолжительность болей (сут)	3,1±0,2	4,4±0,2 *		
Необходимость обезболивания наркотическими анальгетиками	6%	41% *		
Осложнения раннего п/о периода у пациентов	6/12%	14/28%		
Сроки восстановления трудоспособности в процентном соотношении	15 сутки	62%	15 сутки	-
	25 сутки	100%	25 сутки	-
	30 сутки	100%	30 сутки	64%
	40 сутки	100%	40 сутки	100%
Уменьшения жалоб через 3 месяца (кровотечения)	Уменьшение на 88%	Уменьшение на 67%		
Образование стриктуры	2%	4%		
Образование анальной трещины	0%	3%		

Оценка качества жизни пациентов через 6 месяцев после операции.

Нами проведено анкетирование пациентов для оценки качества жизни после операции геморроидэктомии. Через Google forms разработанная нами анкета разослана 100 пациентам после операции через 6 месяцев. По результатам опросника статистической разницы между группами по изменению качества жизни, через 6 месяцев после операции, не выявлено. У 80% процентов опрошенных уровень качества жизни высокий, и не требует дополнительных медицинских вмешательств. Им рекомендовано ведение правильного образа жизни. У 16% индекс качества жизни хороший, но больные отмечают периодические дискомфортные ощущение, так как имеется склонность к запорам. Этой группе пациентов рекомендовано проводить профилактическое лечение раз в год и регулирование стула. У 4% пациентов имеются жалобы по снижению качества жизни. У одного пациента жалобы на периодическое подтекание слизи (возрастной пациент, 72 года), до операции были проблемы со слабостью мышц сфинктера, проводится курс комплекса лечебной гимнастики для мышц тазового дна. Три пациента отмечают периодически зуд

в области заднего прохода, боли при дефекации и редко выделения крови. При осмотре выявлены анальные трещины, варикозно-расширенные вены в анальном канале и прямой кишке. Также по анализу бактериологического посева кала, выявлены признаки дисбактериоза. Назначен комплекс консервативной терапии и регуляция стула.

Обсуждение

Операции при геморроидальной болезни всегда являются травматичными и отличаются длительным реабилитационным периодом. Учитывая анатомические особенности и высокую контаминацию, раны после геморроидэктомии заживают медленнее, по сравнению с ранами других областей тела. Это приводит к длительному и интенсивному болевому синдрому, удлинению периода применения обезболивающих препаратов, присоединению ранних осложнений, таких как рефлекторная задержка мочеиспускания, кровотечения, реактивное повышение температуры. Длительно не заживающие раны увеличивают период нетрудоспособности пациента и снижают качество жизни.

Несмотря на то, что в последнее время применяются инновационные современные методики

хирургического лечения геморроидальной болезни, ускоренное восстановление является основным приоритетом. Этого можно добиться, применяя элементы программы ускоренного восстановления после хирургического вмешательства и используя методики лечения для быстрого заживления ран. В данное время широко применяются в различных отраслях клинической медицины, известный метод лечения с использованием обогащенной аутоплазмы, содержащей тромбоциты в высокой концентрации. Данная обогащенная плазма имеет в составе целый ряд факторов белковой природы, которые восстанавливают ткани, улучшают питание, активизируют функцию клеток, в особенности соединительной ткани, что ускоряет заживление ран. Такая плазма, имеет противовоспалительный эффект, снижает уровень болевого синдрома. За счет факторов роста и других активных молекул (хемокинов, арахидоновой кислоты, фибриногена и фибрина и др.) тромбоциты участвуют в регенерации тканей. Они накапливаются в альфа-гранулах, электронно-плотных тельцах и лизосомах и высвобождаются в месте повреждения (локально) посредством экзоцитоза после активации тромбоцитов тромбином или кальция хлоридом.

В настоящее время изучено более 30 факторов роста, содержащихся в альфа-гранулах тромбоцитов: тромбоцитарные факторы роста (PDGF-AA, PDGF-BB, PDGF-AB), два трансформирующих фактора роста (TGF- β 1 и TGF- β 2), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и фактор роста эпителия (EGF), фактор роста фибробластов (FGF), инсулиноподобный фактор роста (IGF-1 и IGF-2) и др.

В различных научных литературных источниках доказано, что за счет множества факторов роста обогащенная тромбоцитами аутоплазма стимулирует образование коллагена, ускоряет регенерацию кожи и слизистых оболочек, индуцирует рост сосудов, эндотелия, обеспечивает гемостаз, уменьшает боль, обладает противовоспалительным эффектом, снижает риск инфекционных осложнений, предотвращает послеоперационные осложнения. Данные эффекты возможны при интеграции с местными клеточными структурами, что приводит к возникновению специфических реакций, таких как, пролиферация, синтез экстраклеточного матрикса, клеточную миграцию.

Технический результат заключается в ускорении репаративных процессов и послеоперационной реабилитации пациентов, сокращении сроков лечения и расходов на дорогостоящее лечение и реабилитацию.

Задачей предлагаемого способа является эпителизация ран после геморроидэктомии за счет введения аутоплазмы большого, богатой тромбоцитами, что позволит создать условия для заживления ран и достигнуть хорошего долгосрочного эффекта за счет минимальной рубцовой деформации, эластичности рубцов и сокращения сроков послеоперационной реабилитации пациентов.

Описанный метод нами успешно применен за последний год у 50 пациентов в основной группе. Группа сравнения состояла из 50 пациентов, которым

не проводилось введение аутоплазмы после операции. В послеоперационном периоде больным проводили оценку заживления ран визуально и цитоморфологически в течение полугода. В результате сроки заживления послеоперационной раны составили 3-4 недели в основной группе, в сравнении с 4-6 неделями в контрольной. Длительность нетрудоспособности в основной группе составила $16,1 \pm 4,8$, против – $22,5 \pm 4,5$ в контрольной. При плановом осмотре через 3 и 6 месяцев пациенты обеих групп жалоб не предъявляют, дефектов слизистой не определяется.

Заключение

Учитывая результаты исследования, нами рекомендовано применение комплексного подхода с применением PRP терапии при лечении хронического геморроя. Разработанный комплексный метод с применением PRP терапии и послеоперационного медикаментозного лечения и ведения пациентов позволяет успешно производить лечение хронического геморроя 2-3 стадии. Одним из способов оптимизации процесса ускоренной регенерации является PRP-терапия. Применение PRP-терапии ускоряет наступление полной эпителизации раны, способствует профилактике осложнений, способствует уменьшению боли и сокращению сроков реабилитации, уменьшает рубцевание. Внедрение в практику лечебных учреждений оптимизированных методов лечения и ведения пациентов с хроническим геморроем позволят улучшить результаты лечения больных за счет снижения частоты послеоперационных осложнений и рецидивов заболевания, сокращения сроков лечения и временной нетрудоспособности и добиться высокого экономического эффекта.

Конфликт интересов. Не заявлен.

Вклад авторов:

Нусекова Д.Т. подготовка и написание статьи.

Джумабеков А.Т., Доскалиев А.Ж., Кемелханов Н.Т., Артыкбаев А.Ж. концепция статьи, корректировка и утверждение.

Финансирование: не было.

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 - 2021. Med Element. 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. doi.org/10.33878/2073-7556-2019-18-1-7-38

3. 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.

4. *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.
5. *Froehner Junior I., Kotze P.G., Rocha J.G., Miranda E.F., Sartor M.C., Martins J.F., Abou-Rejaile V., Steckert Filho A., Correa M.F.* Postoperative topical analgesia of hemorrhoidectomy with policesulen and cinchocaine: a prospective and controlled study // *Rev. col. bras.cir.* 2014. Mar.-Apr. Vol. 41. № 2. P. 92–8.
6. *Gallo G. et al.* Consensus statement of the Italian society of colorectal surgery (SICCR): management and treatment of hemorrhoidal disease // *Techniques in Coloproctology*, 2020. vol. 24, no. 2. Springer, pp. 145–164, Feb. 01. doi: 10.1007/s10151-020-02149-1.
7. *Gassling V.L.* Platelet-rich plasma and platelet-rich fibrin in human cell culture // *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, and Oral Radiology*. 2009. N108. P.48–55.
8. *Laughlan K., Jayne D.G., Jackson D.* Stapled haemorrhoidectomy compared to Milligan-Morgan and Ferguson haemorrhoidectomy: a systematic review // *Int. j. colorectal. dis.* 2009. Mar. 24. № 3. P. 335–44.
9. *LeClere F.B., Moss A.J., Everhart J.E., Roth H.P.* Prevalence of major digestive disorders and bowel symptoms, 1989. *Adv Data*. 1992 Mar 24. (212):1-15. PMID: 10119851.
10. *Lopez N., Cervero S., Jimenez M.J., Sanchez J.F.* Cellular characterization of wound exudate as a predictor of wound healing phases // *Wounds*. 2014. №26. P.101–107.
11. *Moreira H.Jr., Moreira J.P., Isaac R.R., Alves-Neto O., Moreira T.A., Vieira T.H., Brasil A.M.* Morphine spinal block anesthesia in patients who undergo an open hemorrhoidectomy: a prospective analysis of pain control and postoperative complications // *Ann Coloproctol*. 2014 Jun. 30(3):135-40. doi: 10.3393/ac.2014.30.3.135. Epub 2014 Jun 23. PMID: 24999465; PMCID: PMC4079812.
12. *Nienhuijs S.W., de Hingh I.H.* Pain after conventional versus Ligasurehaemorrhoidectomy. A meta-analysis // *Internationaljournal of surgery*. 2010. Vol. 8. № 4. P. 269–73.
13. *Panarese A., Pironi D., Vendettuoli M.* Stapled and conventional Milligan-Morgan haemorrhoidectomy: different solutions for different targets // *International journal of colorectal diseases*. 2012. Apr. Vol. 27. №4. P. 483–87.
14. *Pietrzak W.S.* Platelet rich plasma: biology and new technology // *Journal of Craniofacial Surgery*. 2005. V.16, N. 6. P.1043–1054.
15. *Saluja H.* Platelet-Rich fibrin: A second generation platelet concentrate and a new friend of oral and maxillofacial surgeons // *Annals of Maxillofacial Surgery* 2011. V.1. P.53–57.
16. *Sandler R.S., Peery A.F.* Rethinking What We Know About Hemorrhoids // *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019 Jan. 17(1):8-15. doi: 10.1016/j.cgh.2018.03.020. Epub 2018 Mar 27. PMID: 29601902; PMCID: PMC7075634.
17. *Simonpieri A.* The relevance of Choukroun's platelet-rich fibrin and metronidazole during complex maxillary rehabilitations using bone allograft. Part I: A new grafting protocol // *Implant Dentistry*. 2009. V.18. P. 102–111.
18. *Villela D.L., Santos V.L.* Evidence on the use of platelet-rich plasma for diabetic ulcer: a systematic review. *Growth Factors*. 2010 Apr. 28(2):111-6. doi: 10.3109/08977190903468185. PMID: 20001406.
19. *Villela D.L.* Topical therapy of chronic leg ulcers with platelet-rich plasma: a systematic review of the literature // *Conference of the Wound Ostomy Continence Nurse Society, St Louis, Mo, June 2010*. 12-16
20. *Wesarachawit W., Pattana-arun J.* Antibiotics and early post operative complications of closed hemorrhoidectomy: a retrospective matched pair study // *J Med Assoc Thai*. 2007 Sep. 90(9): 1828-32. PMID:17957926.

References: [1-2]

1. *Gemorroi. Klinicheskie protokoly Ministerstva zdavoookhraneniya Respubliki Kazakhstan – 2018* [Hemorrhoids. Clinical protocols of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan - 2021]. 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

Received: 21 September 2022 / Accepted: 30 January 2023 / Published online: 28 February 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.1.015

ЭОЖ 618.14-006.6:614.1/.2(574)

ҚАЗАҚСТАНДАҒЫ ЖАТЫР ДЕНЕСІНІҢ ҚАТЕРЛІ ІСІГІ СЫРҚАТТАНУШЫЛЫҒЫНЫҢ ГЕОГРАФИЯЛЫҚ ВАРИАБЕЛДІГІ

Жансая Б. Тельманова¹⁻³, <https://orcid.org/0000-0002-2364-6520>

Аида Ж. Байбусунова¹⁻³, <https://orcid.org/0000-0002-4460-0476>

Гульнур С. Игисина^{4,1}, <https://orcid.org/0000-0001-6881-2257>

Зарина А. Билялова¹, <https://orcid.org/0000-0002-0066-235X>

Жанар Ж. Кожаметова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-7255-0955>

Жанерке Р. Ажетова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-8266-1720>

Серикбай Т. Оразбаев², <https://orcid.org/0000-0003-3895-0426>

Куаныш Т. Кулаев⁵, <https://orcid.org/0000-0002-3886-7238>

Ерлан К. Куандыков⁵, <https://orcid.org/0000-0002-7966-1471>

Нұрбек С. Игісін¹⁻³, <https://orcid.org/0000-0002-2517-6315>

¹ Central Asian Institute for Medical Research, Астана, Қазақстан Республикасы;

² Астана медицина университеті, Астана, Қазақстан Республикасы;

³ Eurasian Institute for Cancer Research, Бішкек, Қырғыз Республикасы;

⁴ Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы, Қазақстан Республикасы;

⁵ Қ.А. Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университеті, Шымкент, Қазақстан Республикасы.

Түйіндеме

Кіріспе: Қазақстан жатыр денесі қатерлі ісігімен (ЖДҚІ) сырқаттанушылық пен өлім-жітім деңгейі жоғары елдерге жатады. Жасы бойынша стандартталған сырқаттанушылық деңгейіне сәйкес, қатерлі ісіктердің ең жиі таралған 10 түрінің қатарына кіреді. Ал әйелдер арасында ауру құрылымында жатыр денесінің қатерлі ісігі 5-ші орында тұр (6,3%).

Зерттеудің мақсаты: Қазақстанда жатыр денесінің қатерлі ісігімен сырқаттанушылықтың эпидемиологиялық ерекшеліктерін және оның кеңістіктік және уақыт бойынша бағалануын зерделеу.

Материал және зерттеу әдістері. 2009-2018 жылдар аралығында ретроспективті зерттеу жүргізілді. Эпидемиологияның сипаттамалық және аналитикалық әдістері қолданылды. Қатаң, жасына қарай стандартталған, сырқаттанушылықтың теңестірілген мен аппроксимацияның көрсеткіштері есептелді. Орташа мәннен (x) стандартты ауытқуды (σ) анықтауға негізделген картограмма әдісі қолданылды.

Нәтижелер. Зерттеу кезеңінде 10 522 жаңа ЖДҚІ жағдайы тіркелді. Жасы бойынша стандартталған орташа жылдық сырқаттанушылық көрсеткіші 100 000 әйелге шаққанда $11,1 \pm 0,2$ жағдайды құрады ($T=+0,6\%$; $R^2=0,083$). Картограммаларды жасау кезінде сырқаттанушылық көрсеткіштері стандартталған көрсеткіштер негізінде анықталды (100 000 әйелге шаққанда): төмен – 8,9 – ға дейін, орташа – 8,9-дан 12,6-ға дейін, жоғары- 12,6-дан жоғары. Кеңістіктік талдау нәтижелері 100 000 әйел адамға шаққанда ЖДҚІ-мен сырқаттанушылық деңгейі неғұрлым жоғары өңірлерді көрсетті: Павлодар, Қостанай, Қарағанды, Алматы, Солтүстік Қазақстан және Астана.

Қорытынды: Соңғы жылдары Қазақстанда ЖДҚІ сырқаттанушылық деңгейі өсуде. Сырқаттанушылықтың жоғары көрсеткіштері елдің солтүстік аймақтарында анықталды, ал аурудың өсу тенденциясы батыс және шығыс аймақтарда айқын байқалды.

Негізгі сөздер: жатыр денесінің қатерлі ісігі, сырқаттанушылық, тренд, картограмма, Қазақстан.

Abstract

GEOGRAPHICAL VARIABILITY OF CORPUS UTERI CANCER INCIDENCE IN KAZAKHSTAN

Zhansaya B. Telmanova¹⁻³, <https://orcid.org/0000-0002-2364-6520>

Aida Zh. Baybusunova¹⁻³, <https://orcid.org/0000-0002-4460-0476>

Gulnur S. Igissinova^{4,1}, <https://orcid.org/0000-0001-6881-2257>

Zarina A. Bilyalova¹, <https://orcid.org/0000-0002-0066-235X>

Zhanar Zh. Kozhakhmetova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-7255-0955>

Zhanerke R. Azhetova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-8266-1720>

Serikbay T. Orozbaev², <https://orcid.org/0000-0003-3895-0426>

Kuanish T. Kulayev⁵, <https://orcid.org/0000-0002-3886-7238>

Yerlan K. Kuandykov⁵, <https://orcid.org/0000-0002-7966-1471>

Nurbek S. Igissin¹⁻³, <https://orcid.org/0000-0002-2517-6315>

¹ Central Asian Institute for Medical Research, Astana, the Republic of Kazakhstan;

² Astana Medical University, Astana, the Republic of Kazakhstan;

³ Eurasian Institute for Cancer Research, Bishkek, the Kyrgyz Republic;

⁴ Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

⁵ Khoja Akhmet Yassawi International Kazakh-Turkish University, Shymkent, the Republic of Kazakhstan.

Introduction: Kazakhstan belongs to the countries with a high incidence and mortality from corpus uteri cancer (CUC). According to the level of morbidity, standardized by age, it is among the 10 most common types of malignant neoplasms. And in the structure of morbidity among women, CUC occupies the 5th place (6.3%).

Aim: To study the epidemiological features of the incidence of uterine body cancer and its spatial and temporal assessment in Kazakhstan.

Materials and methods. A retrospective study was conducted for the period 2009-2018. Descriptive and analytical methods of epidemiology were used. Crude, age-standardized, equalized incidence rates and approximations were calculated. The cartogram compilation method based on the determination of the standard deviation (σ) from the mean value (x) was applied.

Results. During the study period, 10,522 new cases of CUC were registered. The average annual age-standardized incidence rate was 11.1 ± 0.2 cases per 100,000 female population ($T=+0.6\%$; $R^2=0.083$). When compiling cartograms, incidence rates were determined on the basis of standardized indicators: low – up to 8.9, average – from 8.9 to 12.6, high – above 12.6 per 100,000 female population. The results of the spatial analysis showed regions with a higher incidence of CUC per 100,000 female population: Pavlodar, Kostanay, Karaganda, Almaty, Northern Kazakhstan and Astana.

Conclusions. In recent years, the incidence of CUC in Kazakhstan has been growing. High incidence rates were found in the northern regions of the country, and the trend of increasing incidence was more pronounced in the western and eastern regions.

Key words: corpus uteri cancer, incidence, trends, cartogram, Kazakhstan.

Резюме

ГЕОГРАФИЧЕСКАЯ ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ РАКОМ ТЕЛА МАТКИ В КАЗАХСТАНЕ

Жансая Б. Тельманова¹⁻³, <https://orcid.org/0000-0002-2364-6520>

Аида Ж. Байбусунова¹⁻³, <https://orcid.org/0000-0002-4460-0476>

Гульнур С. Игисинова^{4,1}, <https://orcid.org/0000-0001-6881-2257>

Зарина А. Билялова¹, <https://orcid.org/0000-0002-0066-235X>

Жанар Ж. Кожаметова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-7255-0955>

Жанерке Р. Ажетова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-8266-1720>

Серикбай Т. Оразбаев², <https://orcid.org/0000-0003-3895-0426>

Куаныш Т. Кулаев⁵, <https://orcid.org/0000-0002-3886-7238>

Ерлан К. Куандыков⁵, <https://orcid.org/0000-0002-7966-1471>

Нұрбек С. Игісін¹⁻³, <https://orcid.org/0000-0002-2517-6315>

¹ Central Asian Institute for Medical Research, г. Астана, Республика Казахстан;

² Медицинский университет Астана, г. Астана, Республика Казахстан;

³ Eurasian Institute for Cancer Research, г. Бишкек, Кыргызская Республика;

⁴ Казахский национальный медицинский университет им. Асфендиярова, г. Алматы, Республика Казахстан;

⁵ Международный казахско-турецкий университет имени Ходжи Ахмеда Ясави, г. Шымкент, Республика Казахстан.

Введение. Казахстан относится к странам с высоким уровнем заболеваемости и смертности от рака тела матки (РТМ). По уровню заболеваемости, стандартизованному по возрасту, он входит в число 10 наиболее распространенных видов злокачественных новообразований. А в структуре заболеваемости среди женщин рак тела матки занимает 5-е место (6,3%).

Цель исследования: изучить эпидемиологические особенности заболеваемости раком тела матки и его пространственная и временная оценка в Казахстане.

Материал и методы исследования. За период 2009-2018 годов было проведено ретроспективное исследование. Использовались описательные и аналитические методы эпидемиологии. Были рассчитаны грубые,

стандартизированные по возрасту, выровненные показатели заболеваемости и аппроксимации. Был применен метод составления картограммы, основанный на определении стандартного отклонения (σ) от среднего значения (χ).

Результаты. За исследуемый период было зарегистрировано 10 522 новых случая РТМ. Среднегодовой стандартизированный по возрасту показатель заболеваемости составил $11,1 \pm 0,2$ случая на 100 000 женского населения ($T=+0,6\%$; $R^2=0,083$). При составлении картограмм показатели заболеваемости определялись на основе стандартизированных показателей: низкий – до 8,9, средний – от 8,9 до 12,6, высокий – выше 12,6 на 100 000 женского населения. Результаты пространственного анализа показали регионы с более высоким уровнем заболеваемости РТМ на 100 000 женского населения: Павлодар, Костанай, Караганда, Алматы, Северный Казахстан и Астана.

Выводы. В последние годы заболеваемость РТМ в Казахстане растет. Высокие показатели заболеваемости были обнаружены в северных регионах страны, а тенденция роста заболеваемости была более выражена в западных и восточных регионах.

Ключевые слова: рак тела матки, заболеваемость, тенденции, картограмма, Казахстан.

Библиографиялық сілтеме:

Тельманова Ж.Б., Байбусунова А.Ж., Игисина Г.С., Билялова З.А., Кожакметова Ж.Ж., Ажетова Ж.Р., Оразбаев С.Т., Кулаев К.Т., Куандыков Е.К., Игісін Н.С. Қазақстандағы жатыр денесінің қатерлі ісігі сырқаттанушылығының географиялық вариабелдігі // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2023. 1 (Т.25). Б. 115-122. doi 10.34689/SH.2023.25.1.015

Telmanova Zh.B., Baybusunova A.Zh., Igissinova G.S., Bilyalova Z.A., Kozhakhmetova Zh.Zh., Azhetova Zh.R., Orozbaev S.T., Kulayev K.T., Kuandykov Y.K., Igissin N.S. Geographical variability of corpus uteri cancer incidence in Kazakhstan // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 1, pp. 115-122. doi 10.34689/SH.2023.25.1.015

Тельманова Ж.Б., Байбусунова А.Ж., Игисина Г.С., Билялова З.А., Кожакметова Ж.Ж., Ажетова Ж.Р., Оразбаев С.Т., Кулаев К.Т., Куандыков Е.К., Игісін Н.С. Географическая вариабельность заболеваемости раком тела матки в Казахстане В // Наука и Здравоохранение. 2023. 1(Т.25). С. 115-122. doi 10.34689/SH.2023.25.1.015

Өзектілігі

Жатыр денесінің қатерлі ісігі жатыр қуысының эпителий қабығынан пайда болады; сондықтан оны көбінесе эндометриялық қатерлі ісік деп атайды. Миометрияның стромальды және бұлшықет тіндерінде пайда болатын қатерлі ісік аурулары жатырдың саркомалары деп аталады [12]. Жатыр денесінің қатерлі ісігінің (ЖДҚІ) 90% - дан астамы эпителий ісіктері болып табылады [14]. Эндометриялық қатерлі ісік әлемде қатерлі аурулардың таралуы бойынша он бесінші орында. Жыл сайын осы қатерлі ісіктің 417 367 жаңа жағдайы тіркеліп, одан 97 370 әйел қайтыс болады. Жағдайлардың 40,1%-ы Азия елдерінің тұрғындарына, ал 31,2% - ы Еуропа тұрғындарына тиесілі [19]. Ауру деңгейінің байқалған өзгерістеріне сәйкес, жақын арада әйелдер арасында жатыр денесінің қатерлі ісігінің ауыртпалығы артады деп күтілуде [21].

Әйелдерде орын алатын көптеген ісіктері сияқты, ЖДҚІ - нің нақты этиологиясы белгісіз. Алайда, ЖДҚІ және сүт безі обырының қауіп факторлары репродуктивті өмірмен және антропометриялық факторлармен байланысты. Кеш менопауза, гормон алмастыратын терапия қолдану, бедеулік және семіздік ЖДҚІ үшін белгілі қауіп факторлары болып табылады. Менопауза алдындағы әйелдерге қарағанда менопаузадан кейінгі әйелдер арасында ауру 10 есе жоғары, ал өлім-жітім 10-30 есе жоғары екені белгілі [15]. Соңғы жылдары жатырдың қатерлі ісігі ауруы өсуде, бұл халықтың қартаюына және семіздіктің жоғарылауына байланысты [30]. Дамыған елдерде

жатыр денесінің қатерлі ісігінің жоғары деңгейі негізінен өмір салты факторларымен және репродуктивті тарихтың өзгеруіне әкелетін әлеуметтік-экономикалық факторлармен да байланысты [22]. Сүт безі және жатыр мойны қатерлі ісігі сияқты әйелдердің онкологиялық ауруларының көпшілігінің скринингтік стратегиялары жасалды, бірақ ЖДҚІ скринингінің нақты стратегиясы әлі күнге жоқ. Американдық онкологиялық қоғам эндометриялық қатерлі ісік скринингіне қатысты ұсыныстарды растайтын жеткілікті дәлелдер жоқ деген қорытындыға келді [27]. Өмір сүруге жағымды әсер ету үшін эндометриялық қатерлі ісікті ерте сатысында анықтау үшін скринингтік әдістерді зерттеу қажет. Қазіргі уақытта жалпы халық арасында скрининг ұсынылмағанымен, қауіп жоғары әйелдерді анықтауға күш салу пайдалы болуы мүмкін.

Жатыр денесінің қатерлі ісігі скринингісі әдісінің болмауына қарамастан, көптеген жағдайларда ол менопаузадан кейінгі қан кетумен көрінеді, сол кезде әйелдер дереу медициналық көмекке жүгінуі керек. Және де бұндай жағдай орын алғанда әйелдердің іс-әрекеттерінің реттілігі туралы хабардарлығын арттыру арқылы жақсартуға болады. Медицина мамандары үшін әйелдердің проблемалары мен белгілеріне байланысты уақтылы бағалау және қажетті бақылау жүргізу маңызды.

Жаңа жағдайлардың 90%-дан астамы адамның даму индексі жоғары және өте жоғары елдерде тіркелген [19]. Ең жоғары орташа сырқаттанушылық (100 000-ға 14,5) адам дамуының деңгейі өте жоғары аудандарда байқалады, ал ең төменгі

сырқаттанушылық (100 000-ға 3,4) адам дамуының деңгейі төмен көрсеткішке ие аудандарда байқалады [19]. Қатерлі ісік ауруын тіркеудің нақты жүйелері, скринингтік тексерулер, қоғамдағы әйелдерді қатерлі ісік белгілерімен таныстыру және қатерлі ісік ауруын ерте сатысында анықтау тіркелген жағдайлар санының көбеюіне ықпал еткен болуы мүмкін. Қазақстан жатыр денесінің обырымен сырқаттанушылық пен өлім-жітім деңгейі жоғары елдерге жатады. Жасы бойынша стандартталған сырқаттанушылық деңгейіне сәйкес, қатерлі ісіктердің ең жиі таралған 10 түрінің қатарына кіреді. Ал әйелдер арасында ауру құрылымында жатыр денесінің қатерлі ісігі 5-ші орында тұр (6,3%) [19].

Қазақстанда жатыр денесінің қатерлі ісігімен сырқаттанушылықтың уақытша үрдістері зерттелген алдыңғы зерттеулер жекелеген қалалармен немесе өңірлермен шектеліп, қысқа кезеңдегі деректерге негізделді [1, 7, 10].

Зерттеудің мақсаты. Бұл зерттеуде біз эндометрия обырымен сырқаттанушылық туралы өзекті жаңа деректерді пайдалана отырып, жалпы Қазақстанда өңірлік деңгейде сырқаттанушылық үрдістерін зерделейміз.

Материалдар мен әдістер. Қатерлі ісікті тіркеу және науқастарды қабылдау 2018 жылғы санақ деректері бойынша Қазақстан Республикасының халқы 18,2 млн адамды құрады, оның 9,36 млн-ын әйелдер (Қазақстан Республикасы Стратегиялық жоспарлау және реформалар агенттігінің ұлттық статистика бюросы), бұл ретте әйелдер халқының сөргіні 2009 жылмен салыстырғанда 13,1%-ға ұлғайды. Қазақстан халқының онкологиялық тіркелімі 14 облысты және Республикалық маңызы бар қалаларды - Алматы мен Астананы қамтиды. Жатыр денесі обырының жаңа жағдайлары республиканың әкімшілік - аумақтық бөлінісі негізінде 2009 жылдан бастап 2018 жылға дейін Халықаралық ауру коды 10, коды C54 пайдаланыла отырып, онкологиялық аурулар тізілімінен қалыптастырылған 7-нысан және 35-нысан Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігінің есепке алу және есептілік нысандарынан алынды.

Халық санының деноминаторлары. Сырқаттанушылық көрсеткіштерін есептеу үшін демографиялық көрсеткіштерді Ұлттық статистика бюросы 2009-2018 жылдарға ұсынды. Бұл ретте зерттелетін өңірлерді ескере отырып, республикадағы әйелдер саны туралы деректер пайдаланылады, барлық деректер ресми сайтта ұсынылған [2].

Статистикалық талдау. Ауруды зерттеуде қолданылатын негізгі әдіс қазіргі эпидемиологияның сипаттамалық және аналитикалық әдістерін қолдана отырып, ретроспективті зерттеу болды. Жасы бойынша стандартталған сырқаттанушылық көрсеткіштері (ASR) он сегіз түрлі жас топтары үшін есептелген (0-4, 5-9, ..., 80-84 және 85+) және 2009 жылдан 2018 жылға дейінгі күнтізбелік он кезең (1 жылдық интервалдар). Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымы ұсынған әлем халқы үшін стандартталған ASR [11] ұлттық қатерлі ісік

институтының ұсыныстарымен (1976) әр зерттелетін жыл үшін бағаланды (ДДҰ 2000-2025).

Аурудың экстенсивті, қатаң және жас бойынша стандартталған көрсеткіштері қазіргі санитарлық статистикада қолданылатын жалпы қабылданған әдіснамаға сәйкес анықталады. Орташа жылдық мәндер (M, P), орташа қате (m), Student критерийі, 95% сенімділік аралығы (95% CI) және орташа жылдық өсу/төмендеу қарқыны (T%) есептелді. Біз осы мақалада негізгі есептеу формулаларын негіздемедік, өйткені олар биомедициналық статистика бойынша нұсқаулықтар мен оқулықтарда егжей-тегжейлі сипатталған [3, 8, 17].

Ауру көрсеткіштерінің динамикасы 10 жыл бойы зерттелді, ал ауру тенденциялары ең аз квадраттар әдісімен анықталды. Картограммаларды жасау кезінде 10 жылдық (2009-2018) қатаң көрсеткіштер мен жас бойынша стандартталған көрсеткіштер қолданылды. Орташа (x) стандартты ауытқуды (σ) анықтауға негізделген 1974 жылы С.И. Игисинов ұсынған картограмманы құру әдісі қолданылды [6].

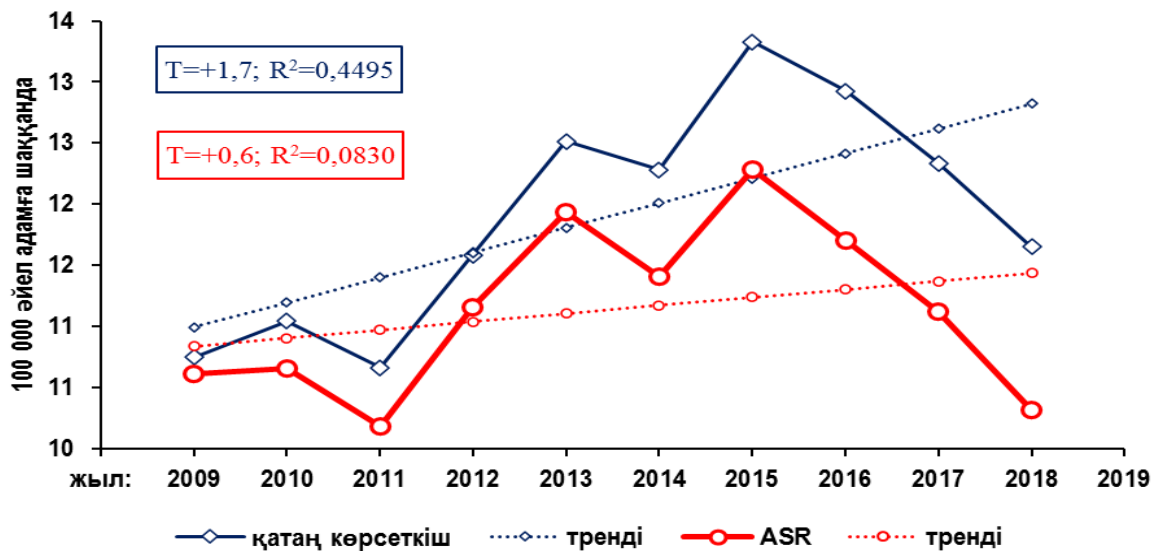
Алынған материалдарды қарау және өңдеу Microsoft 365 (Excel, Word, PowerPoint) бағдарламалық пакетін қолдану арқылы жүзеге асырылды, сонымен қатар онлайн-статистикалық калькуляторлар қолданылды [9], онда Student критерийі орташа мәндерді салыстыру кезінде есептелген.

Этикалық мақұлдау. Бұл зерттеу қоғамдық әкімшілік деректерді талдауды қамтығандықтан және жеке тұлғалармен байланыс орнатпағандықтан, Этика кеңесінің қарауы және мақұлдауын талап етпейді. Сонымен бірге, ұсынылған деректер «Мемлекеттік статистика туралы» Қазақстан Республикасының 2010 жылғы 19 наурыздағы № 257-IV Заңына сәйкес келеді [4], қысқаша есептегі ақпарат құпия болып табылады және Дүниежүзілік медициналық қауымдастық принциптеріне сәйкес статистикалық мақсаттарда ғана қолданыла алады [31].

Нәтижелері.

Республикадағы ЖДҚІ ауруының жалпы көрсеткіші 100 000 әйелге шаққанда $11,9 \pm 0,3$ құрады және ол 2009 жылғы $10,7 \pm 0,4$ -тен 2018 жылы $11,6 \pm 0,4$ -ке дейін өсті (Сурет 1). Динамикада айырмашылық статистикалық маңызды болды ($p=0,112$). Қазақстанда ASR 100 000 әйел адамға шаққанда $11,1 \pm 0,2$ жағдайға тең болды. Уақыт өте келе тегістелген ASR өсті ($p=0,55$; $R^2=0,083$), орташа жылдық өсу қарқыны $T=+0,6\%$ (Сурет 1).

Динамикада ASR аймақтар бойынша айырмашылықтарға ие болды, бұл жалпы республика бойынша көрсеткішке әсер етті. Қызылорда ($T=-1,5\%$; $R^2=0,026$), Жамбыл ($T=-1,0\%$; $R^2=0,064$) және Оңтүстік Қазақстан облыстары ($T=-0,8\%$; $R^2=0,038$) сияқты оңтүстік өңірлерде ЖДҚІ ауруы төмендеген. Алайда, бастапқы және соңғы өлшемдердегі өзгерістер статистикалық тұрғыдан аз болды, аппроксимация мәндері төмен болды.



Сурет 1. 2009-2018 жж Қазақстанда жатыр денесінің қатерлі ісігімен сырқаттанушылықтың қатаң және жас бойынша стандартталған көрсеткіштерінің динамикасы.

(Figure 1. Dynamics of crude and age-standardized indicators of corpus uteri cancer incidence in Kazakhstan, 2009-2018).

Біз батыс өңірлерде аурушаңдықтың айтарлықтай өсуі анықталғандығына алаңдаймыз: Батыс Қазақстан ($T=+3,3$; $R^2=0,342$), Атырау ($T=+3,8$; $R^2=0,176$), Ақтөбе ($T=+4,1$; $R^2=0,191$), Маңғыстау ($T=+6,6$; $R^2=0,421$). Елдің

шығыс бөлігінде жатыр денесінің қатерлі ісігімен сырқаттанушылық артып жатыр және аппроксимацияның жоғары деңгейіне ие (Шығыс Қазақстан – $T=+1,8$; $R^2=0,584$) (Кесте).

Кесте. 2009-2018 жылдардағы жатыр денесінің қатерлі ісігі ауруының жасына қарай стандартталған көрсеткішінің өзгеруі. (Table. The change in the age-standardized indicator of corpus uteri cancer incidence in 2009-2018.)

Аймақтар	ASR 100 000 әйел адамға шаққанда			Маңыздылығы		T, %*	R ²
	2009	2018	Орташа	t	p		
Астана қаласы	13,8±2,5	9,7±1,5	15,3±1,0	1,41	0,16	-2,9	0,223
Павлодар	15,8±1,8	13,2±1,6	14,2±0,6	1,08	0,28	-1,8	0,165
Қызылорда	3,3±1,1	5,9±1,2	5,1±0,5	1,60	0,12	-1,5	0,026
Қостанай	14,7±1,6	11,7±1,4	14,3±0,6	1,41	0,16	-1,2	0,078
Жамбыл	7,0±1,2	6,4±1,0	7,2±0,3	0,38	0,70	-1,0	0,064
Оңтүстік Қазақстан	6,6±0,9	5,4±0,7	6,5±0,3	1,05	0,29	-0,8	0,038
Қарағанды	14,1±1,3	14,9±1,2	14,4±0,5	0,45	0,65	+0,4	0,011
Қазақстан	10,6±0,4	10,3±0,3	11,1±0,2	0,60	0,55	+0,6	0,083
Алматы қаласы	15,4±1,4	14,3±1,2	14,64±0,5	0,60	0,55	+0,7	0,048
Алматы	8,4±1,0	6,7±0,8	8,7±0,8	1,33	0,19	+0,7	0,007
Солтүстік Қазақстан	12,5±1,8	12,3±1,8	14,8±0,7	0,08	0,94	+1,7	0,116
Шығыс Қазақстан	10,8±1,1	13,0±1,1	12,3±0,3	1,41	0,17	+1,8	0,584
Ақмола	6,8±1,2	9,7±1,4	10,1±0,6	1,57	0,12	+3,2	0,336
Батыс Қазақстан	10,2±1,9	11,1±1,7	10,7±0,6	0,35	0,73	+3,3	0,342
Атырау	5,0±1,6	6,6±1,7	5,9±0,5	0,69	0,50	+3,8	0,176
Ақтөбе	11,8±1,8	11,0±1,6	12,2±1,1	0,33	0,74	+4,1	0,191
Маңғыстау	4,0±1,6	8,7±1,8	5,8±0,6	1,95	0,06	+6,6	0,421

*Кесте жалпы өсудің А-дан Я-ға дейінгі сұрыпталуын ескере отырып құрылған.

Есептелген орташа жылдық көрсеткіштер негізінде ASR ЖДҚІ картограммасы жасалды. Келесі критерийлер негізінде 100 000 әйел адамға шаққанда ASR ЖДҚІ деңгейлері анықталды: төмен – 8,9 – ға дейін, орташа – 8,9-дан 12,6-ға дейін, жоғары-12,6-дан жоғары. Нәтижесінде аймақтардың келесі топтары анықталды (Сурет 2):

1. Көрсеткіштері ең төмен өңірлер (100 000 әйел адамға шаққанда 8,9-ға дейін): Қызылорда (5,1), Маңғыстау (5,8), Атырау (5,9), Оңтүстік Қазақстан (6,5), Жамбыл (7,2), Алматы (8,7).

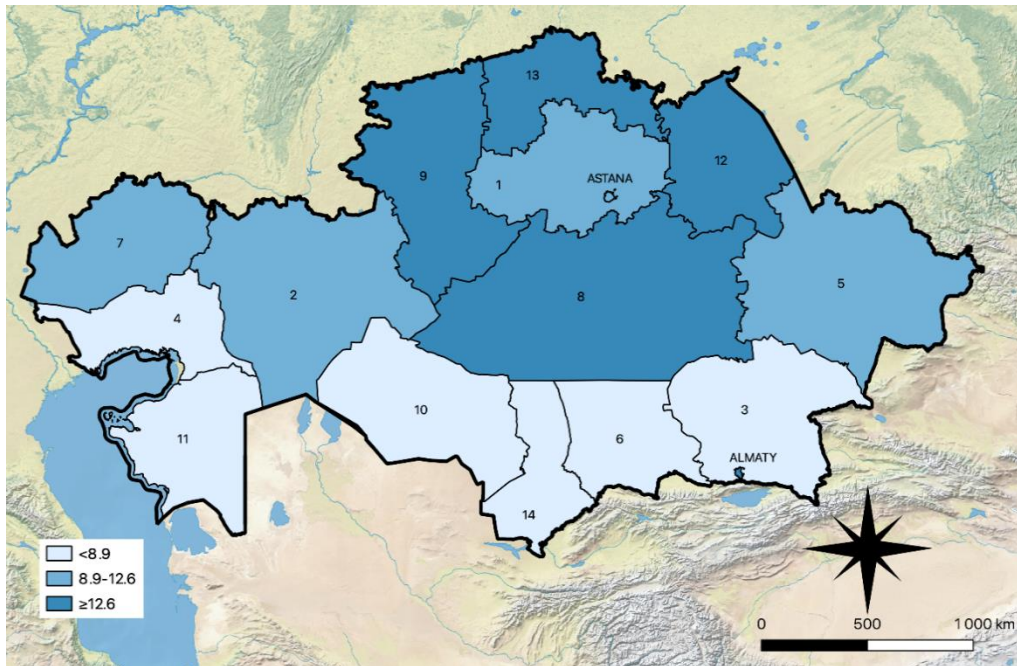
2. Орташа көрсеткіштері бар өңірлер (100 000 әйел адамға шаққанда 8,9-дан 12,6-ға дейін): Ақмола (10,1), Батыс Қазақстан (10,7), Ақтөбе (12,2), Шығыс Қазақстан (12,3).

3. Жоғары көрсеткіштері бар өңірлер (100 000 әйел адамға шаққанда 12,6 және одан жоғары): Павлодар (14,2), Қостанай (14,3), Қарағанды (14,4), Алматы қаласы (14,6), Солтүстік Қазақстан (14,8) және Астана қаласы (15,3).

Осылайша, аурудың картограммасы республикадағы ЖДҚІ кеңістіктік таралуын неғұрлым

нақты көрсетеді, ал ЖДҚІ ауруының теориялық және нақты таралуы арасындағы айырмашылық аймақтар

мен қалалар бойынша аз, Пирсон критерийі (χ^2) 5,3 құрайды.



Облыстар: 1. Ақмола, 2. Ақтөбе, 3. Алматы, 4. Атырау, 5. Шығыс Қазақстан, 6. Жамбыл, 7. Батыс Қазақстан, 8. Қарағанды, 9. Қостанай, 10. Қызылорда, 11. Маңғыстау, 12. Павлодар, 13. Солтүстік Қазақстан, 14. Оңтүстік Қазақстан.

Сурет 2. Қазақстанда жатыр денесінің қатерлі ісігімен сырқаттанушылықтың картограммасы, 2009-2018 жж.
(Figure 2. Cartogram of corpus uteri cancer incidence in Kazakhstan, 2009-2018.)

Талқылау

Зерттеу көрсеткендей, Қазақстанда ЖДҚІ сырқаттанушылығы өсуде. Бұл, ең алдымен, жергілікті халықтың қартаюы, әйелдер арасында босану жиілігінің төмендеуі, семіздік сияқты қауіп факторларының жоғарылауымен, сондай-ақ әлеуметтік-демографиялық, этникалық және репродуктивті тарих факторларымен байланысты. Бұл ретте сырқаттанушылықтың өсуі халықтың жас құрылымындағы өзгерістермен (+1,27^{0/0000}) байланысты болса, ал науқастар санының өсуі негізінен демографиялық құрамдастың (+117,3%) есебінен болды [29]. ЖДҚІ егде жастағы топтарда дамидықтан, бұл біздің елдегі аурудың өсуін түсіндіреді. Өйткені, Қазақстанда қарттардың салыстырмалы саны өсуде [26].

Қатерлі ісіктердің барлық басқа түрлерімен салыстырғанда эндометриялық қатерлі ісік семіздікпен ең күшті байланысқа ие. Атап айтқанда, эстроген деңгейінің жоғарылауы менопаузадан кейінгі семіздікке шалдыққан әйелдерде эндометриялық қатерлі ісік қаупінің жоғарылауының ең ықтимал себебі екені белгілі [25]. Және керісінше, физикалық белсенділік пен үздіксіз біріктірілген эстроген-прогестин терапиясын ұзақ уақыт қолдану эндометриялық қатерлі ісік қаупінің төмендеуімен байланысты [16]. Осылайша, эндометриялық қатерлі ісік ауруы өмір сүру ұзақтығы мен семіздіктің жоғарылауына байланысты артады.

Біздің республикамызда ЖДҚІ жоғары сырқаттанушылығының негізгі себебі кеңінен таралған артық салмақ пен семіздік болуы мүмкін. Өйткені, ЖДҚІ

сырқаттанушылық көрсеткіштері, зерттеу нәтижелері бойынша, семіздіктің орташа және жоғары деңгейі анықталған аймақтарда жоғары екендігі байқалады [5]. Жатыр денесінің қатерлі ісігі жағдайларының едәуір бөлігін сау салмақты сақтау арқылы болдырмауға болатыны белгілі [13]. Әлемде семіздікке шалдыққан әйелдер арасында жоғары дифференцияланған клиникалық агрессивті ісіктермен сырқаттанушылықтың өсуін ескере отырып [23], жатыр денесінің қатерлі ісігімен күрес бойынша негізгі шаралардың бірі әйелдер арасында, оның ішінде Қазақстандағы семіздіктің таралуын төмендету болуы тиіс. Салмақты азайтуға немесе дәрі-дәрмектерді қолдануға бағытталған алғашқы алдын-алу шаралары алдын-алудың тартымды стратегиялары болып табылады.

Польшада 1985-1990 жылдары біздің еліміздегідей сырқаттанушылықтың өсу тенденциясы байқалды, яғни көрсеткіштің 10,6^{0/0000}-нан 11,8^{0/0000}-ға дейін өсуі [14]. Азия елдерінде, біздің елдегі сияқты сырқаттанушылық Сауд Арабиясында (10,9^{0/0000}), Түркияда (11,3^{0/0000}) және Біріккен Араб Әмірліктерінде (11,7^{0/0000}) байқалады. Бұл ретте ЖДҚІ сырқаттанушылығының ең жоғары деңгейі Польша (26,2^{0/0000}) және Литва (25,4^{0/0000}) елдерінде болса, ал ең төменгі көрсеткіштер Йемен (0,18^{0/0000}) және Гамбия Республикасында (0,89^{0/0000}) анықталды [19].

Соңғы 10 жыл ішінде ЖДҚІ сырқаттанушылығының өсу қарқыны +1,7% құрады. Бұл үрдіс көптеген елдерде де анықталды: Уганда (1991-2012 жылдары+1,7%), Норвегия (1988-2010 жылдары+1,7%),

Израиль (1983-2007 жылдары+1,9%), Испания (1988-2007 жылдары+1,9%) [22].

Аурудың жоғары көрсеткіштері елдің солтүстік аймақтарында анықталды, ал аурудың өсу тенденциясы батыс және шығыс аймақтарда айқын байқалды. Ал Қытайда шығыс аймақтағы сырқаттанушылық деңгейі орталық аймақ пен батыс аймаққа қарағанда жоғары [24].

АҚШ-та ЖДҚІ жүктемесінде айтарлықтай географиялық және этникалық айырмашылықтар бар. АҚШ ғалымдарының пайымдауынша гистерэктомия жиілігі ЖДҚІ жүктемесінің географиялық өзгеруіне негіз болатын фактор болуы мүмкін [28]. Өкінішке орай біздің зерттеуде сырқаттанушылықтың гистерэктомиямен байланысы туралы деректер жоқ.

Болжамды модельдер эндометрия қатерлі ісігінің жиілігі негізінен семіздіктің таралуының өсуіне байланысты өсе беретінін көрсетеді. Эндометриялық қатерлі ісіктің басқа қауіп факторларының таралуындағы өзгерістер аурудың болжамды өсуіне ықпал етеді, соның ішінде қант диабеті мен метаболикалық синдромның жоғарылауы, аралас гормондық терапияны қолданудың төмендеуі, бала туу мен темекі шегудің төмендеуі [18]. Әйелдерге салауатты салмаққа қол жеткізуге сақтауға және жеткілікті физикалық белсенділікке қол жеткізуге көмектесу үшін жеке, қоғамдық, клиникалық және жүйелік деңгейлердегі көп факторлы күш-жігер жатырдың қатерлі ісігінің даму қаупін азайтуы мүмкін.

Ағымдағы зерттеудің шектеулеріне бастапқы деректердің сапасы, этникалық топтар бойынша, жатыр денесі қатерлі ісігінің жекелеген типтері бойынша, сонымен қатар қосымша фактор гистерэктомия бойынша деректердің болмауы жатады. Біздің болашақ зерттеулеріміз үшін эпидемиология, атап айтқанда этноэпидемиология мәселелерін тереңірек зерттеу және аудандық картограммалар жасау басым бағыттар болып табылады.

Қорытынды

Біздің зерттеуіміз Қазақстандағы жатыр денесінің обыры туралы білімді кеңейтеді және жатыр обырының болашақ зерттеулерін, жалпы республика бойынша алдын алу және бақылау стратегияларын әзірлеу үшін негіз болады. Болашақ талдауларда әр аймақта жатырдың қатерлі ісігі қаупіне қандай факторлар әсер ететінін жақсы түсіну үшін өзгертін және өзгермейтін қауіп факторларын, сондай-ақ гендер мен қоршаған ортаның өзара әрекеттесуін ескеру қажет. Араласулар осы популяциядағы аурудың белгілі қауіп факторларына назар аударуы керек және жатыр денесінің қатерлі ісігінің алдын-алуға және бақылауға әсер ету үшін қазіргі заманғы емдеу әдістеріне қол жетімділікті қамтамасыз етуі қажет.

Авторлардың үлестері. Бұл мақаланы зерттеуге және жазуға барлық авторлар бірдей қатысты.

Мүдделер қақтығысы. Мүдделер қақтығысы жарияланған жоқ.

Қаржыландыру. Бұл жұмыстарды жүргізу кезінде сырттан ұйымдар мен медициналық өкілдер тарапынан қаржыландырылмаған.

Басылым туралы ақпарат. Бұл мақала бұрын басқа басылымдарда жарияланбаған және басқа баспаларда қарастырылмаған.

Әдебиеттер:

1. Бокаева М.И., Жабагин К.Т., Семенова Ю.М., Даулетьярова М.А. и др. Заболеваемость и смертность от рака эндометрия в Республике Казахстан за 5-летний период (с 2012 по 2016 гг) // Наука и Здравоохранение. 2018. 20(2). С. 67-77.

2. Бюро национальной статистики Агентства стратегического планирования и реформ Республики Казахстан. <https://stat.gov.kz> (Дата обращения 23.06.2022).

3. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Москва: Практика, 1999, 460 с.

4. Закон Республики Казахстан от 19 марта 2010 года № 257-IV “О государственной статистике”. <http://adilet.zan.kz/rus/docs/Z100000257> (Дата обращения 22.06.2022).

5. Игисинов Н.С., Балтакаева А.М. Пространственная оценка заболеваемости ожирением в Казахстане // Молодой ученый. 2011. 2(25), С. 153-156.

6. Игисинов С.И. Способ составления и применения картограмм в онкологической практике // Здрав. Казахстана. 1974. 2, С. 69-71.

7. Козгамбаева Л.Т., Тулеуов А.Е., Оразбеков Б.С. Эпидемиология рака тела матки в г. Астана // Сибирский онкологический журнал. 2007. 2, С 57.

8. Мерков А.М., Поляков Л.Е. Санитарная статистика. Ленинград: Медицина, 1974 г, 384 с.

9. Онлайн-Статистический калькулятор. <https://medstatistic.ru/calculators/averagestudent.html> (Дата обращения 21.05.2022).

10. Шакирова А.Ф. Динамика заболеваемости раком тела матки в Карагандинской области и их возрастные особенности // Тюменский медицинский журнал. 2014. 1(4), С. 7-9

11. Ahmad O.E., Boschi-Pinto C., Lopez A.D., et al. Age standardization of rates: a new who standard. GPE Discussion Paper Series: No.31 EIP/GPE/EBD World Health Organization. 2001.

12. Amant F., Mirza M.R., Koskas M., Creutzberg C.L. Cancer of the corpus uteri // Int J Gynaecol Obstet. 2018. 143(2), P. 37-50.

13. Arnold M., Pandeya N., Byrnes G., Renehan A.G. et al. Global burden of cancer attributable to high body-mass index in 2012: a population-based study // Lancet Oncol. 2015. 16, P 36-46.

14. Banas T., Juszczak G., Pitynski K. et al. Incidence and mortality rates in breast, corpus uteri, and ovarian cancers in Poland (1980-2013): an analysis of population-based data in relation to socioeconomic changes // Onco Targets Ther. 2016. 9, P. 5521-5530.

15. Bray F., Loos A.H., Oostindier M., Weiderpass E. Geographic and temporal variations in cancer of the corpus uteri: incidence and mortality in pre- and postmenopausal women in Europe // Int J Cancer. 2005. 117(1), P. 123-131.

16. Cust A.E. Physical activity and gynecologic cancer prevention // *Recent Results Cancer Res.* 2011. 186, P. 159-185.
17. dos Santos I.S. Cancer epidemiology: principles and methods. Lyon, France, IARC, 1999, 442 p.
18. Felix A.S., Brinton L.A. Cancer Progress and Priorities: Uterine Cancer // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2018. 27(9), P. 985-994.
19. Ferlay J., Ervik M., Lam F. et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2020. Available from: <https://gco.iarc.fr/today> (accessed 30.07.2022).
20. Khazaei Z., Goodarzi E., Sohrabivafa M., Naemi H., Mansori K. Association between the incidence and mortality rates for corpus uteri cancer and human development index (HDI): a global ecological study // *Obstet Gynecol Sci.* 2020. 63(2), P. 141-149.
21. Lai J.C., Weng C.S., Huang S.M. et al. Incidence and lifetime risk of uterine corpus cancer in Taiwanese women from 1991 to 2010 // *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2017. 56(1), P. 68-72.
22. Lortet-Tieulent J., Ferlay J., Bray F. et al. International patterns and trends in endometrial cancer incidence, 1978-2013 // *J Natl Cancer Inst.* 2018. 110, P. 354-361.
23. Lu K.H., Broaddus R.R. Endometrial Cancer // *N Engl J Med.* 2020. 383(21), P. 2053-2064.
24. Ma J.Y., Zhou Y., Lin Y.T. et al. Incidence and mortality of corpus uteri cancer in China, 2015 // *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi [Chinese journal of oncology].* 2021. 43(1), P. 108-112.
25. Renehan A.G., Tyson M., Egger M., Heller R.F., Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies // *Lancet.* 2008. 371, P. 569-578.
26. Sidorenko A., Eshmanova A., Abikulova A. Aging of the Population in Kazakhstan. 1. Problems and Opportunities // *Advances in Gerontology.* 2018. 8(1), P. 12-21.
27. Sighoko D. Ethnic and geographic variations in corpus uteri cancer burden: evidence based on data from 29 states and the District of Columbia. CI5 IX, X and SEER data (1998-2010) // *Cancer Causes Control.* 2014. 25(9), P. 1197-1209.
28. Smith R.A., Manassaram-Baptiste D., Brooks D. et al. Cancer screening in the United States, 2014: a review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening // *CA Cancer J Clin.* 2014. 64, P. 30-51.
29. Telmanova Z., Igissinova G., Igissinov N. Corpus uteri cancer in Kazakhstan: component analysis of incidence dynamics // *Medicina (Kaunas).* 2021. 57(1), P. 119.
30. Wartko P., Sherman M.E. et al. Recent changes in endometrial cancer trends among menopausal-age U.S. women // *Cancer Epidemiol.* 2013. 37(4), P. 374-377.
31. WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. 2013. Available from: <https://www.wma.net/> (Accessed 24.06.2022).

References:[1-10]

1. Bokayeva M., Zhabagin K., Semenova Y., et al. Zabolevaemost' i smertnost' ot raka endometriya v Respublike Kazahstan za 5 letnij period (s 2012 po 2016 gg) [Mortality and morbidity from endometrial cancer in the Republic of Kazakhstan from 2012 to 2016]. *Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare].* 2018. 20(2), pp. 67-77. [in Russian]
2. Byuro nacional'noj statistiki Agentstva po strategicheskomu planirovaniyu i reformam Respubliki Kazahstan [The Bureau of National Statistics of the Agency for Strategic Planning and Reforms of the Republic of Kazakhstan]. Available from: <https://stat.gov.kz/> (Accessed 23.06.2022).
3. Glanc S. Mediko-biologicheskaya statistika [Biomedical statistics]. Moscow, Praktika [Practice], 1999, 460 p. [in Russian]
4. Zakon Respubliki Kazahstan ot 19 marta 2010 goda № 257-IV "O gosudarstvennoj statistike" [The Law of the Republic of Kazakhstan No. 257-IV of March 19, 2010 "About State statistics"]. Available from: <http://adilet.zan.kz/rus/docs/Z100000257> (accessed 22.06.2022). [in Russian]
5. Igissinov N., Baltakaeva A. Prostranstvennaya otsenka zabolevaemosti ozhireniem v Kazakhstane [Spatial assessment of the incidence of obesity in Kazakhstan]. *Molodoi uchenyi [Young scientist].* 2011. 2(25), P. 153-156. [in Russian]
6. Igissinov S.I. Sposob sostavleniya i primeneniya kartogramm v onkologicheskoi praktike [Preparation and application method of cartograms in oncology]. *Zdravookhranenie Kazakhstana [Healthcare of Kazakhstan].* 1974. 2, P. 69-71. [in Russian]
7. Kozgambayeva L.T., Tuleuov A.E., Orzbekov B.S. Epidemiologiya raka tela matki v g. Astana [Epidemiology of uterine body cancer in Astana]. *Sibirskii onkologicheskii zhurnal [Siberian oncological journal].* 2007. 2, P. 57. [in Russian]
8. Merkov A.M., Polyakov L.E. Sanitarnaya statistika [Sanitary statistics]. Leningrad, Meditsina [Medicine], 1974, 384 p. [in Russian]
9. Online Statistical Calculator. Available from: <https://medstatistic.ru/calculators/averagestudent.html> (accessed 21.05.2022).
10. Shakirova A.F. Dinamika zabolevaemosti rakom tela matki v Karagandinskoj oblasti i ih vozrastnie osobennosti [Dynamics of the incidence of uterine body cancer in the Karaganda region and their age characteristics]. *Tyumenskii meditsinskii zhurnal [Tyumen Medical Journal].* 2014. 1(4), P. 7-9. [in Russian]

Байланыс ақпараты:

Игісін Нұрбек Сағынбекұлы - профессор, медицина ғылымдарының докторы, кардиоторакальды хирургия және жақ-бет хирургиясы курстары бар хирургиялық аурулар кафедрасының профессоры, Астана медицина университеті, Қазақстан Республикасы.

Почтовый адрес: Қазақстан Республикасы, 010000, Астана қ., Бейбітшілік көшесі, 49а,

E-mail: n.igissinov@gmail.com,

Телефон: +7 702 429 34 21

Received: 14 September 2022 / Accepted: 16 January 2023 / Published online: 28 February 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.1.016

UDC 577.18.08 (574.4)

AWARENESS ASSESSMENT OF EAST KAZAKHSTAN REGION POPULATION ON THE ANTIBIOTICS USE

Nazym S. Iskakova¹, <https://orcid.org/0000-0001-5631-5499>

Zaituna A. Khismetova¹, <https://orcid.org/0000-0001-5937-3045>

Gulzat Zh. Sarsenbayeva², <https://orcid.org/0000-0002-1518-6528>

Kenesh O. Dzhusupov³, <https://orcid.org/0000-0002-2213-1373>

Dinara S. Serikova-Esengeldina¹, <https://orcid.org/0000-0002-9470-9488>

Zhanat U. Sadibekova², <https://orcid.org/0000-0003-1789-1834>

¹ NCJSC «Semey medical university», Semey, the Republic of Kazakhstan;

² JSC «South Kazakhstan Medical Academy», Shymkent, the Republic of Kazakhstan;

³ International school of medicine, Bishkek, Kyrgyz Republic.

Abstract

Background: The acquisition of drug resistance by microorganisms narrows the possibilities for the treatment of diseases that these microorganisms cause. The emergence of antimicrobial resistance is observed all over the world and in a wide range of microorganisms. The prevalence of this phenomenon is growing and threatens the health of both humans and animals. The immediate consequences of infection with resistant microorganisms can be serious, including a longer course of the disease, increased mortality, longer hospitalization, weaker protection of patients from infection during operations and other medical procedures, as well as an increase in the cost of treatment. Antimicrobial resistance has implications for all areas of health care and a wide variety of sectors, affecting society as a whole.

Materials and Methods: A cross-sectional study of knowledge, attitudes and use of antibiotics was conducted among 727 people without medical education and over 18 years of age from October 2021 to March 2022 in East Kazakhstan region according to the WHO questionnaire «Antibiotic resistance: multi-country public awareness survey».

Results: 20.2% of respondents took antibiotics over the past 6 months, 21.7% over the past month. 52% said they received a prescription for antibiotics from a doctor, 35% without a prescription and 13% did not remember. 28.3% of those surveyed believe that it is necessary to stop taking antibiotics when they feel better. 41% of residents said that when they get sick again with the same symptoms, they will buy or ask their doctor again for an antibiotic that has helped them last.

Conclusion: According to the results of the respondents' responses, it can be concluded that the knowledge of the population about antibiotics is insufficient and it is necessary to increase public awareness of these drugs both by public health specialists and at the primary level.

Keywords: *antibiotics, antibiotic resistance, knowledge about antibiotics, use of antibiotics, attitude to antibiotics.*

Резюме

ОЦЕНКА ИНФОРМИРОВАННОСТИ НАСЕЛЕНИЯ ВОСТОЧНО-КАЗАХСТАНСКОЙ ОБЛАСТИ ОБ ИСПОЛЬЗОВАНИИ АНТИБИОТИКОВ

Назым С. Искакова¹, <https://orcid.org/0000-0001-5631-5499>

Зайтуна А. Хисметова¹, <https://orcid.org/0000-0001-5937-3045>

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

Кенеш О. Джусупов³, <https://orcid.org/0000-0002-2213-1373>

Динара С. Серикова-Есенгельдина¹, <https://orcid.org/0000-0002-9470-9488>

Жанат У. Садобекова², <https://orcid.org/0000-0003-1789-1834>

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

² АО «Южно-Казахстанская медицинская академия», г. Шымкент, Республика Казахстан;

³ Международная высшая школы медицины, г. Бишкек, Кыргызская Республика.

Введение. Приобретение микроорганизмами устойчивости к лекарственным средствам сужает возможности для лечения болезней, которые эти микроорганизмы вызывают. Возникновение устойчивости к противомикробным препаратам наблюдается во всем мире и у широкого спектра микроорганизмов. Распространенность этого явления

растет и угрожает здоровью как людей, так и животных. Непосредственные последствия инфицирования резистентными микроорганизмами могут быть серьезными, включая более длительное течение болезни, повышенную смертность, более длительную госпитализацию, более слабую защиту пациентов от инфицирования во время операций и других медицинских процедур, а также увеличение стоимости лечения. Устойчивость к противомикробным препаратам имеет последствия для всех областей здравоохранения и самых разных секторов, влияя на общество в целом.

Материалы и методы исследования: В период с октября 2021 года по март 2022 года было проведено перекрестное исследование знаний, отношения и использования антибиотиков среди 727 жителей Восточно-Казахстанской области без медицинского образования и старше 18 лет в соответствии с вопросником ВОЗ «Устойчивость к антибиотикам: многострановое исследование осведомленности общественности».

Результаты: 20,2% респондентов принимали антибиотики за последние 6 месяцев, 21,7% - за последний месяц. 52% сказали, что получили рецепт на антибиотики от врача, 35% - без рецепта и 13% ответили, что не помнят. 28,3% опрошенных считают, что необходимо прекратить прием антибиотиков, когда они почувствуют себя лучше. 41% жителей заявили, что, когда они снова заболеют с теми же симптомами, они купят или снова попросят у своего врача антибиотик, который помог им в прошлом.

Вывод: По результатам ответов респондентов, можно сделать вывод, что знания населения об антибиотиках недостаточны и требуется повышения осведомленности населения об этих препаратах как со стороны специалистов общественного здравоохранения, так и на уровне первичного звена.

Ключевые слова: антибиотики, устойчивость к антибиотикам, знания об антибиотиках, применение антибиотиков, отношение к антибиотикам.

Түйіндеме

ШЫҒЫС ҚАЗАҚСТАН ОБЛЫСЫ ТҰРҒЫНДАРЫНЫҢ АНТИБИОТИКТЕРДІ ҚОЛДАНУ ТУРАЛЫ АҚПАРАТТАНУЫН БАҒАЛАУ

Назым С. Искакова¹, <https://orcid.org/0000-0001-5631-5499>

Зайтуна А. Хисметова¹, <https://orcid.org/0000-0001-5937-3045>

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

Кенеш О. Джусупов³, <https://orcid.org/0000-0002-2213-1373>

Динара С. Серикова-Есенгельдина¹, <https://orcid.org/0000-0002-9470-9488>

Жанат У. Садибекова², <https://orcid.org/0000-0003-1789-1834>

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

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

³ Халықаралық жоғары медицина мектебі, Бишкек қ., Қырғыз Республикасы.

Кіріспе. Микроорганизмдердің дәрілік заттарға төзімділігін алу осы микроорганизмдер тудыратын ауруларды емдеу мүмкіндіктерін тарылтады. Микробқа қарсы тұрақтылықтың пайда болуы бүкіл әлемде және микроорганизмдердің кең ауқымында байқалады. Бұл құбылыстың таралуы өсіп, адамдар мен жануарлардың денсаулығына қауіп төндіруде. Төзімді микроорганизмдермен инфекцияның салдары ауыр болуы мүмкін, соның ішінде аурудың ұзағырақ ағымы, өлім-жітімнің жоғарылауы, ауруханаға жатқызудың ұзағырақ болуы, операциялар мен басқа да медициналық процедуралар кезінде пациенттерді инфекциядан әлсіз қорғау және емдеу құнының артуы. Микробқа қарсы препараттарға төзімділік денсаулық сақтаудың барлық салаларына және әртүрлі секторларына, жалпы қоғамға әсер етеді.

Материалдар мен әдістер: ДДҰ-ның "Антибиотиктерге төзімділік: тұрғындардың ақпараттануын көп елдік зерттеу" сауалнамасына сәйкес Шығыс Қазақстан облысында медициналық білімі жоқ және 18 жастан асқан 727 адам арасында 2021 жылдың қазан айынан 2022 жылдың наурыз айына дейін антибиотиктердің білімін, көзқарасын және қолданылуын өзара зерттеу жүргізілді.

Нәтижелері: Респонденттердің 20,2% - ы соңғы 6 айда антибиотиктерді, 21,7% - ы соңғы айда қабылдады. 52% - ы дәрігерден антибиотиктерге рецепт алғанын, 35% - ы рецептсіз және 13% - ы есінде жоқ екенін айтты. Сауалнамаға қатысқандардың 28,3% - ы өздерін жақсы сезінген кезде антибиотиктерді қабылдауды тоқтату керек деп санайды. Тұрғындардың 41% - ы дәл осындай белгілермен қайтадан ауырған кезде дәрігерден бұрын көмектескен антибиотик сатып алатынын немесе сұрайтынын айтты.

Қорытынды: Респонденттердің жауаптарының нәтижелері бойынша халықтың антибиотиктер туралы білімі жеткіліксіз және қоғамдық денсаулық сақтау мамандары да, бастапқы деңгейде де осы препараттар туралы халықтың ақпараттануын арттыру қажет деген қорытынды жасауға болады.

Түйінді сөздер: антибиотиктер, антибиотиктерге төзімділік, антибиотиктер туралы білім, антибиотиктерді қолдану, антибиотиктерге деген көзқарас.

Bibliographic citation:

Iskakova N.S., Khismetova Z.A., Sarsenbayeva G.Zh., Dzhusupov K.O., Serikova-Esengeldina D.S., Sadibekova Zh.U. Awareness assessment of East Kazakhstan region population on the antibiotics use // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 1, pp. 123-139. doi 10.34689/SH.2023.25.1.016

Искакова Н.С., Хисметова З.А., Сарсенбаева Г.Ж., Джусупов К.О., Серикова-Есенгельдина Д.С., Садибекова Ж.У. Оценка информированности населения Восточно-Казахстанской области об использовании антибиотиков // *Наука и Здравоохранение*. 2023. 1(Т.25). С. 123-139. doi 10.34689/SH.2023.25.1.016

Искакова Н.С., Хисметова З.А., Сарсенбаева Г.Ж., Джусупов К.О., Серикова-Есенгельдина Д.С., Садибекова Ж.У. Шығыс Қазақстан облысы тұрғындарының антибиотиктерді қолдану туралы ақпараттануын бағалау // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2023. 1 (Т.25). Б. 123-139. doi 10.34689/SH.2023.25.1.016

Introduction

Currently, the consumption of medicines by a person significantly increased [9]. Pharmaceutical preparations are an integral part of the diet human nutrition around the world [2]. Among them are products antibiotics all used drug treatment strategies, as they are necessary for treatment and faster recovery from any disease. However among the population and health professionals, there are some misconceptions associated with the use of antibiotics [5]. With this in mind misconceptions, inappropriate and excessive use antibiotics can be used by ordinary people, sometimes medical professionals can lead to adverse events harm the patient and accelerate the growth of resistance to microorganisms many effective antibiotics include [1, 10, 13]. Antibiotic resistance poses a serious threat to society health and safety around the world. To stop antibiotic resistance, WHO set the topic: "No action today, no treatment tomorrow" [14]. The irrational use of antibiotics causes it is necessary to take measures to alarm and prevent antibiotic resistance. The global problem of antibiotic resistance it was formed due to many factors related to inappropriate, uncontrollable prevalence and use of antibiotics [15]. Therefore, management and proper provision of the general public training of medical personnel on antibiotics it is necessary to control their irrational use [11, 15]. Each member of the medical team plays a certain role in antibiotic management. Pharmacists play important role as outpatient and drug dispatchers inpatient patients in inpatient facilities [3]. Reasonable use medicines for the prevention and treatment of diseases are mainly dependent on from the results of clinical laboratory diagnostics of the patient developed by a clinical laboratory assistant [8]. Nurses various therapeutic drugs are prescribed and plays an important role in patient training [6]. Thus, among these health professionals, educational initiatives on the effective and responsible use of antibiotics should be promoted [7]. Future medical workers should receive relevant higher education in antibiotic management, development of relevant knowledge about antibiotics, their use and resistance to antibiotics [12]. However, not enough higher education in antibiotic management promoting clinical negligence in the use of antibiotics, this has serious consequences for the health of patients [4].

Aim of study: To assess the level of knowledge of the population about the use of antibiotics.

Materials and Methods*Study design and area*

A cross-sectional study was conducted among the population of East Kazakhstan region without medical education from October 2021 to March 2022. A total of 727

respondents were included in the study after sample size estimation.

Data collection tool and procedure

In addition to general and demographic characteristics like age, sex, residence, and marital status, other variables were captured such as employment, and education level. Knowledge concerning the use of antibiotics was assessed using questions adapted from a validated WHO questionnaire used in a multi-country survey. The final questionnaire consisted of 27 questions covering: 1) awareness and ownership of AMR; 2) knowledge, attitude and history on antibiotic use; and 3) views on potential control measures and AMR-related health promotion.

The tool used that was developed in Kazakh and Russian. The time used to fill in the questionnaire ranged from 15 to 20 min. The objectives of the study were explained clearly to the participants before data collection. The privacy of respondents was assured by not asking their identity information such as their name, employee identity numbers in the questionnaire. We used all data for the purpose of the research, and they were encrypted and stored electronically in a secure location, with a password used by the principal investigator to ensure privacy and confidentiality. Informed consent was obtained from each participant, and then a structured questionnaire was distributed to collect all the data.

Ethical considerations

Ethical clearance for this study was granted by the Semey medical university ethics committee, protocol No.2, 28.10.2020. Permission to conduct the study were obtained from the participants prior to interview.

Data analysis:

Data were entered in a database and cleaned before checked for completeness. Data were then analyzed using the Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 20. The age profile of participants was summarized by calculating the median age and the interquartile range in years. Categorical variables including the general characteristics of participants (sex, marital status, education level, employment), knowledge about the use of antibiotics and responses on questions about the use of antibiotics in different conditions, were summarized using frequencies and percentages. $P < 0.05$ were considered statistically significant. Associations between selected demographic information and responses to selected questions were examined by Kruskal-Wallis test.

Results

To more clearly characterize the quantitative relationship between gender, place and place of residence, level of education, family composition, age and income with

the respondent's answer option (Yes, No, I don't remember), the relative risk values (RR) of the presented predictors were calculated using a multinomial logistic regression. Each block provides information for understanding the reliable significance of the quantitative influence of a predictor (independent variable) on the variable under study. So, in the first block "Yes", the most statistically reliable predictors of the respondent's response are the level of education (HR=1.28; z=2.91; p≤0.004) and income (HR=2.07; z=3.63; p≤0.0001). The remaining

factors are weak predictors of the answer "Yes" and their relative risk ranges from – 0.85-1.13 (p≥0.05). In the second "No" block, the statistically reliable predictors of the respondent's response (HR=0.62; z=-2.26; p≤0.02) are the area of residence and income (HR=2.05; z=3.49; p≤0.001). Thus, there is a direct relationship between the response variant and the identified predictors in the study group of people (Wald $\chi^2 = 61.8$; p≤0.0001). The remaining predictors are much less powerful than those listed above and are statistically unreliable (p≥0.05) (Table 1).

Table 1.

Comparative assessment of the quantitative impact of some biological, socio-economic and other factors on the respondent's response to the question of obtaining antibiotics (or a prescription for them) from a doctor or nurse based on multinomial logistic regression (relative risk).

Factors	Relative risk	±m	z	P≥ z	[95% Confidence interval]	
Yes						
sex	1,07	0,31	0,22	0,82	0,60	1,89
place of residence	1,01	0,03	0,48	0,63	0,95	1,07
location	0,85	0,17	-0,82	0,41	0,57	1,25
education level	1,28	0,11	2,91	0,004**	1,08	1,50
family composition	1,09	0,07	1,45	0,14	0,96	1,24
age	1,13	0,18	0,78	0,43	0,82	1,56
income	2,07	0,42	3,63	0,0001***	1,39	3,07
No						
sex	0,58	0,17	-1,86	0,06	0,32	1,03
place of residence	1,05	0,03	1,50	0,13	0,98	1,10
location	0,62	0,13	-2,26	0,02*	0,40	0,93
education level	1,15	0,10	1,59	0,11	0,96	1,37
family composition	0,95	0,06	-0,71	0,47	0,83	1,08
age	1,008	0,17	0,05	0,96	0,71	1,41
income	2,05	0,42	3,49	0,001**	1,37	3,07

Note: n () = 727; LR $\chi^2 = 61,8$; p≤0,0001; R² = 0,04

In a comparative analysis between the percentage distribution of respondents' answers in the context of the level of education, a statistically significant relationship was found (p≤0.01) between incomplete secondary education and the answer "I don't remember" (32.3%) with a calculated relative risk of 3.62. In addition, respondents with a master's degree and PhD answered this question affirmatively "Yes" – 69.8% - 71.4% with statistical confidence (p<0.05) and relative risk – 2.22 and 2.29, respectively. In other cases, there was a uniform percentage distribution in the responses of respondents with calculated values of relative risk in the range – 0.34 – 1.92 (p≥0.05). The Kraskel-Wallis analysis of variance (14.08; p≤0.001) helped to conclude that the higher the respondent's level of education, the more the answer to this question tends to "Yes".

The relationship between the quantitative characteristics of the answer of respondents in the East Kazakhstan region to the question of getting advice from a

doctor, nurse or pharmacist on how to take them and their level of education is shown in Table 2.

When comparing the percentage distribution in answers of respondents by level of education, a statistically significant relationship was found (p≤0.0001-0.05) between incomplete and complete secondary education, and the answer "I don't remember" (41.9% and 21.9%) with the calculated relative risk – 5.12 and 2.16. However, respondents with a PhD degree on this question the affirmative answer was "Yes" - 71.4% with statistical confidence (p≤0.05) and relative risk – 2.38. In other cases, there was a uniform percentage distribution in the responses of respondents with calculated values of relative risk in the range – 0.35 – 1.48 (p≥0.05). The Kraskel-Wallis analysis of variance (20.01; p≤0.0001) helped to conclude that the higher the respondent's level of education, the more the answer to this question tends to "Yes" and, conversely, the lower the level of education, the respondent's answer tends to "I don't remember".

Table 2.

Characteristics of the response of respondents of the East Kazakhstan region to the question "Have you received advice from a doctor, nurse or pharmacist on how to take them" in the context of the level of education

Indicators			Consultation from a doctor, nurse or pharmacist			Total
			Yes	No	I don't remember	
Education level	No schooling completed	abs.no	13	5	13	31
		% by line	41,9%	16,1%	41,9%***	100,0%
		% by column	3,5%	2,0%	13,1%	4,3%
		Total %	1,8%	0,7%	1,8%	4,3%
	High school graduate with diploma/qualifications	abs.no	69	49	33	151
		% by line	45,7%	32,5%	21,9%*	100,0%
		% by column	18,4%	19,3%	33,3%	20,8%
		Total %	9,5%	6,7%	4,5%	20,8%
	Some college credit, no degree	abs.no	18	17	6	41
		% by line	43,9%	41,5%	14,6%	100,0%
		% by column	4,8%	6,7%	6,1%	5,6%
		Total %	2,5%	2,3%	0,8%	5,6%
	Technical/Vocational training or Associate degree	abs.no	56	39	6	101
		% by line	55,4%	38,6%	5,9%	100,0%
		% by column	15,0%	15,4%	6,1%	13,9%
		Total %	7,7%	5,4%	0,8%	13,9%
	Bachelor's degree	abs.no	181	126	36	343
		% by line	52,8%	36,7%	10,5%	100,0%
		% by column	48,4%	49,6%	36,4%	47,2%
		Total %	24,9%	17,3%	5,0%	47,2%
Master's/Professional degree	abs.no	32	16	5	53	
	% by line	60,4%	30,2%	9,4%	100,0%	
	% by column	8,6%	6,3%	5,1%	7,3%	
	Total %	4,4%	2,2%	0,7%	7,3%	
Doctorate degree	abs.no	5	2	0	7	
	% by line	71,4%*	28,6%	0,0%	100,0%	
	% by column	1,3%	0,8%	0,0%	1,0%	
	Total %	0,7%	0,3%	0,0%	1,0%	
Total	abs.no	374	254	99	727	
	% by line	51,4%	34,9%	13,6%	100,0%	
	% by column	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	
	Total %	51,4%	34,9%	13,6%	100,0%	

Thus, when assessing the quantitative relationship between the subjective response of respondents in the East Kazakhstan region to the question of getting advice from a doctor, nurse or pharmacist on how to take antibiotics and their level of education, the following patterns were revealed. The critical value of χ^2 at the significance level $p \leq 0.0001$ is 43.07, and the calculated Kramer V criteria and the conjugacy coefficient showed a weak to medium relationship between the studied variables at the level of 0.17 and 0.23, respectively.

When comparing the percentage distribution in the responses of respondents in the context of income, a uniform percentage distribution was observed with calculated values of relative risk in the range – 0.53 – 1.77

($p \geq 0.05$). The Kraskel-Wallis analysis of variance (16.59; $p \leq 0.0001$) showed that the relationship between income and respondents' response options is statistically reliable.

Thus, when assessing the quantitative relationship between the subjective response of respondents in the East Kazakhstan region to the question "Antibiotic resistance occurs when your body becomes resistant to antibiotics and they stop acting" and their income level, the following patterns were identified. The critical value of χ^2 at the significance level $p \leq 0.001$ is 19.5, and the calculated criteria of Kramer's V and the conjugacy coefficient showed a weak relationship between the studied variables at the level of – 0.12 and 0.16, respectively.

The relationship between the quantitative characteristics of the response of respondents of the East Kazakhstan region to the question of antibiotic resistance

arises when your body becomes resistant to antibiotics, and they cease to act and age is shown in Table 3.

Table 3.

Characteristics of the response of respondents of the East Kazakhstan region to the question "Antibiotic resistance occurs when your body becomes resistant to antibiotics and they cease to act" in the context of age.

Indicators		Antibiotic resistance			Total	
		True	False	Don't know		
Age	18-24 years	abs.no	130	87	221	438
		% by line	29,7%	19,9%*	50,5%	100,0%
		% by column	52,6%	74,4%	60,9%	60,2%
		Total %	17,9%	12,0%	30,4%	60,2%
	25-44 years	abs.no	92	14	80	186
		% by line	49,5%*	7,5%	43,0%	100,0%
		% by column	37,2%	12,0%	22,0%	25,6%
		Total %	12,7%	1,9%	11,0%	25,6%
	45-65+ years	abs.no	25	16	62	103
		% by line	24,3%	15,5%	60,2%	100,0%
		% by column	10,1%	13,7%	17,1%	14,2%
		Total %	3,4%	2,2%	8,5%	14,2%
Total	abs.no	247	117	363	727	
	% by line	34,0%	16,1%	49,9%	100,0%	
	% by column	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	
	Total %	34,0%	16,1%	49,9%	100,0%	

When comparing the percentage distribution in the responses of respondents by age, a statistically significant relationship was found ($p \leq 0.05$) between the level of "25-44 years" and the answer "True" (49.5%) with a calculated relative risk of 2.44 and the age of "18-24 years" and the answer "Incorrect" (19.9%) with a relative risk of 2.14 at $p \leq 0.05$. In other cases, there was a uniform percentage distribution in the responses of respondents with calculated values of relative risk in the range – 0.35 – 1.62 ($p \geq 0.05$). Kraskel-Wallis analysis of variance (9.38; $p \leq 0.009$) helped to conclude that the younger the age of the respondent, the more the answer to this question tends to "Wrong".

Thus, when assessing the quantitative relationship between the subjective response of respondents in the East Kazakhstan region to the question "Antibiotic resistance occurs when your body becomes resistant to antibiotics and they stop acting" and their age, the following patterns were identified. The critical value of χ^2 at the significance level $p \leq 0.0001$ is 34.7, and the calculated Kramer V criteria and the conjugacy coefficient showed a weak relationship between the studied variables at the level of 0.16 and 0.21, respectively.

Analyzing the percentage distribution of respondents' responses by age, a statistically significant relationship was found ($p \leq 0.01-0.05$) between the level of "45-65+ years" and the answers "Strongly disagree" (4.9%) with the calculated relative risk – 2.22, "To some extent disagree" (8.7%; 3.89) and "I am neutral" (17.5%; 1.99). In other cases, there was a uniform percentage distribution in the responses of respondents with calculated values of relative risk in the range – 0.44 – 1.76 ($p \geq 0.05$). Kraskel-Wallis analysis of Variance (22.41; $p \leq 0.0001$) helped to conclude that the older the age of the respondent, the more the answer to this question tends from "Strongly disagree" to "I am neutral".

When comparing the percentage distribution in the responses of respondents by level of education, a statistically significant relationship was found ($p \leq 0.0001$) between incomplete secondary education and the answer "Categorically disagree" (29.0%) with the calculated relative risk – 13.83. However, respondents with a bachelor's degree answered this question in the affirmative "To some extent disagree" - 3.8% with statistical reliability ($p \leq 0.01$) and relative risk – 2.99; master's degree - "To some extent agree" - 22.6% with statistical reliability ($p \leq 0.05$) and relative risk – 1.98; and PhD - "To some extent I agree" - 28.6% with statistical reliability ($p \leq 0.01$) and relative risk – 2.57. In other cases, there was a uniform percentage distribution in the responses of respondents with calculated values of relative risk in the range – 0.19 – 1.77 ($p \geq 0.05$). The Kraskel-Wallis analysis of variance (24.16; $p \leq 0.0001$) helped to conclude that the higher the respondent's level of education, the more the answer to this question tends to "To some extent agree" and, conversely, the lower the level of education, the respondent's answer tends to "Categorically disagree".

When comparing the percentage distribution in the responses of respondents by level of education, a statistically significant relationship was found ($p \leq 0.001$) between incomplete secondary education and the answer "To some extent disagree" (32.3%) with the calculated relative risk - 10.22. However, respondents with a bachelor's degree answered this question in the affirmative "Categorically disagree" - 6.7% with statistical reliability ($p \leq 0.05$) and relative risk – 2.05; master's degree - "To some extent agree" - 32.1% with statistical reliability ($p \leq 0.05$) and relative risk - 2.12; and PhD - "Totally agree" - 71.4% with statistical reliability ($p \leq 0.01$) and relative risk – 3.54. In other cases, there was a uniform percentage distribution in the responses of respondents with calculated

values of relative risk in the range – 0.15 – 1.64 ($p \geq 0.05$). The Kraskel-Wallis analysis of variance (17.41; $p \leq 0.002$) helped to conclude that the higher the respondent's level of education, the more the answer to this question tends to "Completely agree" and, conversely, the lower the level of education, the respondent's answer tends to "To some extent disagree".

Conclusion. The irrational use of antibiotics is alarming, and steps must be taken to prevent antibiotic resistance. The global issue of antibiotic resistance has developed due to multiple factors related to inappropriate, unsupervised, and uncontrolled dispensing and use of antibiotics. Hence, guiding the general public and providing proper training to healthcare professionals on antibiotics are necessary to control its irrational usage.

Funding. *There is no financial support and sponsorship.*

Author contributions:

Iskakova N., Khismetova Z. – conceptualization and design of the study.

Iskakova N., Serikova-Essengeldina D. – recruiting and investigation.

Sarsenbayeva G., Sadibekova Zh. – statistical analysis.

Iskakova N., Dzhusupov K. – writing, review and editing of the paper.

All authors have read and approved the final version to be published.

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

Publication information. The authors declare that none of the blocks of this article were published in the open press and are not under consideration by other publishers.

References:

1. *Alghadeer S. [u dp.]. Self-medication with antibiotics in Saudi Arabia // Saudi pharmaceutical journal : SPJ : the official publication of the Saudi Pharmaceutical Society. 2018. № 5 (26). C. 719–724.*

2. *AlKhamees O.A. [u dp.]. Top 10 most used drugs in the Kingdom of Saudi Arabia 2010-2015 // Saudi pharmaceutical journal : SPJ : the official publication of the Saudi Pharmaceutical Society. 2018. № 2 (26). C. 211–216.*

3. *Garau J., Bassetti M. Role of pharmacists in antimicrobial stewardship programmes // International*

journal of clinical pharmacy. 2018. № 5 (40). C. 948–952.

4. *Lee C.R. [u dp.]. Educational effectiveness, target, and content for prudent antibiotic use // BioMed research international. 2015. (2015).*

5. *Li Y. China's misuse of antibiotics should be curbed // BMJ (Clinical research ed.). 2014. (348).*

6. *Mathew P., Sivaraman S., Chandy S. Communication strategies for improving public awareness on appropriate antibiotic use: Bridging a vital gap for action on antibiotic resistance // Journal of family medicine and primary care. 2019. № 6 (8). C. 1867.*

7. *McNulty C.A. M. [u dp.]. Overview of e-Bug: an antibiotic and hygiene educational resource for schools // The Journal of antimicrobial chemotherapy. 2011. № SUPPL. 5 (66 Suppl 5).*

8. *Odhiambo F. [u dp.]. Antimicrobial resistance: capacity and practices among clinical laboratories in Kenya, 2013 // The Pan African medical journal. 2014. (19).*

9. *Sakeena M.H.F. [u dp.]. Investigating knowledge regarding antibiotics and antimicrobial resistance among pharmacy students in Sri Lankan universities // BMC infectious diseases. 2018. № 1 (18).*

10. *Scafoli G. [u dp.]. Antibiotic use: a cross-sectional survey assessing the knowledge, attitudes and practices amongst students of a school of medicine in Italy // PLoS one. 2015. № 4 (10).*

11. *Schechner V. [u dp.]. Epidemiological interpretation of studies examining the effect of antibiotic usage on resistance // Clinical microbiology reviews. 2013. № 2 (26). C. 289–307.*

12. *Silverberg S.L. [u dp.]. A review of antimicrobial stewardship training in medical education // International journal of medical education. 2017. (8). C. 353–374.*

13. *Ventola C.L. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats // P & T : a peer-reviewed journal for formulary management. 2015. № 4 (40). C. 277–83.*

14. *While A. «No action today means no cure tomorrow»: the threat of antimicrobial resistance // British journal of community nursing. 2016. № 7 (21). C. 344–347.*

15. *Wolfe C.M., Cohen B., Larson E. Prevalence and risk factors for antibiotic-resistant community-associated bloodstream infections // Journal of infection and public health. 2014. № 3 (7). C. 224–232.*

Corresponding author:

Iskakova Nazym – PhD student, NCJSC «Semey medical university», Semey, the Republic of Kazakhstan.

Почтовый адрес: Republic of Kazakhstan., 071400, Semey, Abaya st. 103.

Email: nazym_iskakova@mail.ru

Phone: +77751030454

Received: 21 December 2022 / Accepted: 16 January 2023 / Published online: 28 February 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.1.017

UDC 613.2 – 057.874

ADAPTATION OF THE COSI METHODOLOGY TO THE CONDITIONS OF THE SCHOOL ENVIRONMENT AS A METHOD FOR ASSESSING THE EFFECTIVENESS OF MEASURES WITHIN THE FRAMEWORK OF THE WORLD HEALTH ORGANIZATION HEALTH-PROMOTING SCHOOLS

Akbota Abildina¹, <https://orcid.org/0000-0001-6791-6396>

Assiya Turgambayeva¹, <https://orcid.org/0000-0002-2300-0105>

Zhandulla Nakipov¹, <https://orcid.org/0000-0001-5528-693X>

Gaukhar Dauletova¹, <https://orcid.org/0000-0002-1621-8149>

Gaukhar Saurbayeva¹ <https://orcid.org/0000-0002-8614-0033>

¹ NJSC "Astana Medical University", Department of Public Health and Management, Astana, Republic of Kazakhstan.

Abstract

Objective: To adapt the methodology of the World Health Organization European Childhood Obesity Surveillance Initiative (COSI) to the school setting to evaluate the effectiveness of Health-promoting schools implementation measures through BMI indicators of children 8-10 years old in Kazakhstan as a basis for monitoring and influencing health promotion measures.

Methods. We adapted the data collection methodology of the World Health Organization European Childhood Obesity Surveillance Initiative to assess the effectiveness of a whole school approach through BMI scores in children aged 8-10 as a basis for monitoring and influencing health promotion measures. Using the method of a randomized controlled trial based on general education schools, we carried out anthropometric measurements of children before and after applying the whole school approach within the framework of the World Health Organization Concept of Healthy Schools.

Results. The number of students in the sample was 368 (boys n=172, 46.7%, girls n=196, 53.3%). Parents or legal representatives of children completed 349 family questionnaires, and the response rate was 77%. We conducted the study in three stages. In the first stage, the basic anthropometric parameters of children aged 8, 9, and 10 were measured, and a survey was conducted of parents and legal representatives of children. The second stage of the study consisted of calculating children's BMI, after which, in each age category, the children were divided into groups according to BMI. The overweight indicator is dominated in Nur-Sultan city, 12.24%, and East Kazakhstan region, 11.3% among children aged 10 years. There are more overweight children aged 9 (8.8%) and 10 (11.3%) in urban areas than rural areas. After the groups were formed, the school-wide approach of the HSS was applied. We also formed control groups for each weight status category. In the third stage of the study, we re-measured the anthropometric parameters of children in the experimental and control groups and calculated the BMI. In the Akmola region, normal weight indicators among children aged 8 grew by 3.27% and among children aged 10 by 0.6%.

Conclusions. The study's results showed the effectiveness of the COSI method in assessing one of the critical health indicators in childhood - weight status. The experimental group's results in achieving BMI thresholds in each weight status category were 41.4%, compared with the control group. Among underweight students, 39.7% reached the normal weight threshold. Regarding all ages, the BMI of overweight decreased by 21.4%. In turn, the adapted COSI tool is applicable to school settings to monitor weight status as one of the indicators of student health.

Key words: COSI, Health-promoting schools, Schools, World Health Organization, School Health Services.

Резюме

АДАПТАЦИЯ МЕТОДИКИ COSI В УСЛОВИЯ ШКОЛЬНОЙ СРЕДЫ КАК МЕТОД ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕР В РАМКАХ КОНЦЕПЦИИ ВСЕМИРНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ШКОЛЫ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ УКРЕПЛЕНИЮ ЗДОРОВЬЯ.

Ақбота Абильдина¹, <https://orcid.org/0000-0001-6791-6396>

Асия Тургамбаева¹, <https://orcid.org/0000-0002-2300-0105>

Жандулла Накипов¹, <https://orcid.org/0000-0001-5528-693X>

Гаухар Даулетова¹, <https://orcid.org/0000-0002-1621-8149>

Гаухар Саурбаева¹, <https://orcid.org/0000-0002-8614-0033>

¹ НАО «Медицинский университет Астана», Кафедра общественного здоровья и менеджмента, г. Астана, Республика Казахстан.

Цель: Адаптировать методику Всемирной Организации Здравоохранения Европейская инициатива по эпиднадзору за детским ожирением COSI в условия школы для оценки эффективности мер реализации Школ, способствующих укреплению здоровья через показатели индекса массы тела (ИМТ) детей 8-10 лет в Казахстане как основы для мониторинга и влияния на меры по укреплению здоровья.

Методы. Мы адаптировали методику сбора данных Европейской инициативы Всемирной Организации Здравоохранения по эпиднадзору за детским ожирением для оценки эффективности общешкольного подхода через показатели ИМТ детей 8-10 лет, как основы для мониторинга и влияния на меры по укреплению здоровья. Методом рандомизированного контролируемого исследования на базе общеобразовательных школ мы провели антропометрические измерения детей до и после применения общешкольного подхода в рамках Концепции Всемирной Организации Здравоохранения Школы, способствующие укреплению здоровья.

Результаты. Количество учеников в выборке составило 368 человек (мальчиков n=172, 46.7%, девочек n=196, 53.3%). Родителями или законными представителями детей были заполнены 349 семейных анкет, процент ответов составил 77%. Мы проводили исследование в три этапа. В первом этапе были измерены базовые антропометрические параметры детей 8, 9 и 10 лет, проведен опрос родителей и законных представителей детей. Второй этап исследования состоял из расчетов ИМТ детей, после которой в каждой возрастной категории дети были поделены на группы по показателям ИМТ. Показатель избыточного веса преобладают в городе Нур-Султан, 12.24% и Восточно-Казахстанской области, 11.3% среди детей в возрасте 10 лет. В городской местности детей с избыточным весом 9 лет (8.8%) и 10 лет (11.3%) больше, чем в сельской местности. После формирования групп, был применен общешкольный подход ШСУЗ. Также мы сформировали контрольные группы по каждой категория статуса веса. В третьем этапе исследования мы повторно измерили антропометрические параметры детей в экспериментальной группе и контрольной группе и рассчитали ИМТ. В Акмолинской области показатели нормального веса среди детей 8 лет выросли на 3.27%, среди детей 10 лет на 0.6%.

Выводы. Результаты исследования показали эффективность методики COSI, как инструмента для оценки одного из важных показателей здоровья в детском возрасте – статус веса. Результаты экспериментальной группы в достижении пороговых показателей ИМТ в каждой категории статуса веса составили 41.4%, в сравнении с контрольной группой. Среди учащихся с недостаточным весом 39.7% достигли порогового веса нормы. В резрезе всех возрастов показатель ИМТ с избыточным весом снизился на 21.4%. В свою очередь, адаптированный инструмент COSI применим условиях школы для мониторинга статуса веса, как одного их показателей здоровья учащихся.

Ключевые слова: COSI, Школы, способствующие укреплению здоровья, Школы, Всемирная организация здравоохранения, Службы школьного здравоохранения.

Түйіндеме

ДҮНИЕЖҮЗІЛІК ДЕНСАУЛЫҚ САҚТАУ ҰЙЫМЫНЫҢ ДЕНСАУЛЫҚТЫ НЫҒАЙТУҒА ЫҚПАЛ ЕТЕТІН МЕКТЕПТЕР ТҰЖЫРЫМДАМАСЫ ШЕҢБЕРІНДЕГІ ШАРАЛАРДЫҢ ТИІМДІЛІГІН БАҒАЛАУ ӘДІСІ РЕТІНДЕ COSI ӘДІСТЕМЕСІН МЕКТЕП ОРТАСЫНЫҢ ЖАҒДАЙЫНА БЕЙІМДЕУ

Ақбота Абильдина¹, <https://orcid.org/0000-0001-6791-6396>

Асия Тургамбаева¹, <https://orcid.org/0000-0002-2300-0105>

Жандулла Накипов¹, <https://orcid.org/0000-0001-5528-693X>

Гаухар Даулетова¹, <https://orcid.org/0000-0002-1621-8149>

Гаухар Саурбаева¹, <https://orcid.org/0000-0002-8614-0033>

¹ КеАҚ "Астана медицина университеті", Қоғамдық денсаулық және менеджмент кафедрасы, Астана қ., Қазақстан Республикасы.

Мақсаты: Қазақстандағы 8-10 жас аралығындағы балалардың дене салмағының индексі (ДСИ) арқылы, денсаулықты нығайту шараларын бақылау және әсер ету үшін негіз болып табылатын Денсаулықты нығайтуға

ықпал ететін мектептердің іске асыру шараларының тиімділігін бағалау үшін Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының COSI Еуропалық балалар семіздігін қадағалау бастамасының әдістемесін мектеп жағдайында бейімдеу.

Әдістері. Біз Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының Еуропалық балалар семіздігін қадағалау бастамасының деректер жинау әдістемесін денсаулықты нығайту шараларын бақылау және әсер ету үшін негіз ретінде 8-10 жас аралығындағы балалардағы ДСИ ұпайлары арқылы тұтас мектеп тәсілінің тиімділігін бағалау үшін бейімдедік. Жалпы білім беретін мектептер базасында рандомизацияланған бақыланатын зерттеу әдісін қолдана отырып, біз Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының Денсаулықты нығайтуға ықпал ететін мектептер тұжырымдамасы аясында бүкіл мектептік тәсілді қолданғанға дейін және одан кейін балалардың антропометриялық өлшемдерін жүргіздік.

Нәтижелер. Іріктемедегі оқушылар саны 368 (ұлдар $n=172$, 46,7%, қыздар $n=196$, 53,3%). Балалардың ата-аналары немесе заңды өкілдері 349 отбасы сауалнамасын толтырды, жауап беру көрсеткіші 77% құрады. Біз зерттеуді үш кезеңде жүргіздік. Бірінші кезеңде 8, 9 және 10 жастағы балалардың негізгі антропометриялық көрсеткіштері өлшенді, ата-аналар мен балалардың заңды өкілдеріне сауалнама жүргізілді. Зерттеудің екінші кезеңі балалардың ДСИ есептеуден тұрды, содан кейін әрбір жас санатында балалар ДСИ бойынша топтарға бөлінді. Артық салмақ көрсеткіші Нұр-Сұлтан қаласында 12,24% және Шығыс Қазақстан облысында, 11,3% 10 жастағы балалар арасында басым. Қалада ауылдық жерлерге қарағанда 9 (8,8%) және 10 (11,3%) жастағы артық салмақты балалар көп. Топтар құрылғаннан кейін Денсаулықты нығайтуға ықпал ететін мектептер тұжырымдамасының жалпы мектептік тәсілі қолданылды. Біз сондай-ақ әрбір салмақ дәрежесі бойынша бақылау топтарын құрдық. Зерттеудің үшінші кезеңінде эксперименталды топтағы және бақылау тобындағы балалардың антропометриялық көрсеткіштерін қайта өлшеп, ДСИ есептедік. Ақмола облысында 8 жастағы балалар арасында қалыпты салмақ көрсеткіштері 3,27%-ға, 10 жастағы балаларда 0,6%-ға жоғарылады.

Қорытындылар. Зерттеу нәтижелері балалық шақтағы денсаулықтың маңызды көрсеткіштерінің бірі – салмақ дәрежесін бағалау құралы ретінде COSI әдісінің тиімділігін көрсетті. Эксперименттік топтың салмақ статусының әрбір санатындағы ДСИ шекті мәндеріне қол жеткізудегі нәтижелері бақылау тобымен салыстырғанда 41,4% құрады. Салмағы төмен оқушылардың 39,7% қалыпты салмақ шегіне жетті. Барлық жастар арасында артық салмақпен ДСИ 21,4%-ға төмендеді. Өз кезегінде бейімделген COSI құралы оқушы денсаулығының көрсеткіштерінің бірі ретінде салмақ күйін бақылау үшін мектеп параметрлеріне қолданылуға тиімді болып табылды.

Түйінді сөздер: COSI, Денсаулықты нығайту мектептері, Мектептер, Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымы, Мектеп денсаулық сақтау қызметтері.

Bibliographic citation:

Abildina A., Turgambayeva A., Nakipov Zh., Dauletova G., Saurbayeva G. Adaptation of the COSI methodology to the conditions of the school environment as a method for assessing the effectiveness of measures within the framework of the World Health Organization that Health-promoting schools // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 1, pp. 130-139. doi 10.34689/SH.2023.25.1.017

Абильдина А., Тургамбаева А., Накипов Ж., Даулетова Г., Саурбаева Г. Адаптация методики COSI в условия школьной среды как метод оценки эффективности мер в рамках концепции Всемирной Организации Здравоохранения Школы, способствующие укреплению здоровья // *Наука и Здравоохранение*. 2023. 1(Т.25). С. 130-139. doi 10.34689/SH.2023.25.1.017

Абильдина А., Тургамбаева А., Накипов Ж., Даулетова Г., Саурбаева Г. Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының денсаулықты нығайтуға ықпал ететін мектептер тұжырымдамасы шеңберіндегі шаралардың тиімділігін бағалау әдісі ретінде COSI әдістемесін мектеп ортасының жағдайына бейімдеу // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2023. 1 (Т.25). Б. 130-139. doi 10.34689/SH.2023.25.1.017

Relevance

The Health-promoting School (HPS) concept was first defined by the World Health Organization (WHO) in the early 1980s as a practical approach to healthy student development based on the Ottawa Charter and enshrined in the Bangkok Charter [15; 16; 8]. Kazakhstan became an official member of the European Schools Network in 1999 [1]. After determining the obligations of stakeholders as part of the implementation of the HPS concept, in 2017, a pilot implementation was implemented in 6 schools in the Mangistau and Kyzylorda regions and the cities of Almaty and Astana. As a result of the pilot implementation, schools noted an increase in the quality of knowledge and an

improvement in health indicators, an intensification of extra-curricular activities to promote health, and an increase in the quality of nutrition [2].

In 2022, the number of secondary schools in Kazakhstan was 1201 schools, 15.6% of the total number of schools in the country [3]. The concept of HPS at the school level is implemented with the help of adapted methodological guidelines aimed at developing general and specialized knowledge and health promotion skills among school community members. The Whole-School Approach to Health Promotion has six components: School Strategy for Health Preservation and Promotion; School environment; School social environment; Teaching

individual health skills and abilities; Public relations; Health Services. Schools evaluate the effectiveness of these components with a frequency of at least six months. Indicators for evaluating the effectiveness of schools are chosen independently, depending on the selected components.

Children's weight is one of the most relevant and easily interpretable indicators of the health component in the school environment [25; 17].

Purpose of the study

Adapt the methodology of the World Health Organization European Childhood Obesity Surveillance Initiative (COSI) in the school setting to assess the effectiveness of SHS implementation measures through BMI indicators of children 8-10 years old in Kazakhstan as a basis for monitoring and influencing health promotion measures.

Materials and methods

Study design and sampling

This study uses the COSI methodology to assess the effectiveness of a whole school approach through BMI scores for children aged 8-10 in Kazakhstan as a basis for monitoring and influencing health promotion measures.

COSI is an epidemiological system that measures trends in overweight and obesity among primary school children. COSI includes standardized height and weight measurements in the WHO European Region, providing representative national data for participating countries and a large regional dataset for analyzing the determinants of overweight and obesity in children. In 2015–2017 the fourth round of COSI was conducted in 36 countries of the WHO European Region, providing nationally representative data for all countries [12]. WHO Regional Office for Europe [25] and the Member States, and with minimal changes for COSI Rounds 2, 3, and 4 [18; 20; 21], the COSI protocol is in line with the International Guidelines for Biomedical Research Involving Humans [9, 10].

According to the original methodology, measurements in children are carried out by staff trained in measuring height and weight using the standardized WHO methodology. Parents or legal representatives fill out family questionnaires. The form includes questions about parents' perceptions of their child's body weight status, dietary intake, physical activity patterns, family socioeconomic characteristics, and obesity-related comorbidities [14].

The study's design was a cross-sectional, randomized, controlled study based on comprehensive schools with a representative sample of adolescents aged 8, 9, and 10.

Target group of children: children aged 8, 9, 10, students in grades 2, 3, 4. In schools, the 2nd, 3rd, 4th grades were chosen by randomization. The sample excludes boarding schools, small schools, and specialized schools for children with special needs. The class response rate was also 100%, as classes from the reserve class list replaced the 5 classes that refused to participate in the survey. A total of 96 classes were included in the study.

The total planned sample size was determined on the basis that the average number of students in a class is 20 people. The study showed that the average number of students in one class was 21.3. The total number of respondents in 24 classes is 526 people. Of these, 84 students were absent at the time of the survey, and 74

refused to participate. Thus, the response rate of schoolchildren was 70.02%.

Research stages

The first stage of the study was carried out in October 2021. The basic anthropometric parameters of children aged 8, 9, and 10 were measured, and a survey was conducted of parents and legal representatives of children based on COSI questionnaires. We digitized the data, encoded the personal data of children, formed the general population, and formed the sample population according to the inclusion and exclusion criteria.

The second stage of the study consisted of calculating the body mass index (BMI) of children, after which, in each age group, the children were divided into groups according to BMI: underweight group, normal weight group, overweight group.

After the groups were formed, the whole school approach of the WHO Vision for Health Promoting Schools was applied. Behavioral goals were developed for each group regarding nutrition, physical activity, social school environment, personal skills, and health and family support competencies. We also formed control groups for each weight group, to which no HPS measures were applied.

In the third stage of the study, to identify the dynamics and progress of measures within the framework of the HSS, in February 2022, the second stage of anthropometric measurements of children was carried out, and the calculation of BMI was carried out.

Inclusion and exclusion criteria

We only included a study of children aged 8 to 10 with complete information needed to estimate BMI (sex, age, height, and weight). This study also assesses parents' perception of their child's weight using a question in the form of family records. The parent or legal representative indicated the degree of relationship with the child. We included children who had at least one parent or guardian complete the form.

Statistical analysis

Descriptive statistics were calculated for all variables. A paired Student's t-test was used to assess for differences between scores before and after the intervention. These variables included age in months, height, weight, and BMI.

The Pearson chi-square test and the probability value "p" were calculated to identify statistically significant differences in the indicators of two or more compared groups. We also used Pearson's goodness-of-fit test to assess the statistical significance of differences in several relative measures.

Tools

We took the WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative Data Collection Methods, 2016, as the primary tool for adapting the COSI methodology [22]. This tool has been developed for a country study of overweight and obesity in children aged 6.0–9.9 years to understand the dynamics of the epidemic process and to provide comparative assessments of the situation. This document describes the data collection methods.

The adaptation was to allow any public school to systematically monitor students' weight without additional efforts or the participation of experts, using the available skills of a school nurse in the existing conditions of the school environment.

Children's weight status

To determine children's weight status, we used the height and weight references recommended by the WHO [7; 23]. The standardized COSI methodology uses thresholds to calculate BMI Z-scores by age and estimate overweight prevalence. Given the lack of skills in calculating BMI Z-scores among school health workers, in our study, we applied the standard calculation of BMI ($\text{weight}/(\text{height}/100)^2$), which is also relevant for determining children's weight status from 5 to 19 years old [24].

Parents' perception of their children's weight status

The optional family record asks, "What do you think your child's weight is: underweight; normal; slightly redundant; extremely redundant." Given that different family members filled out the family record, we distinguished between the responses of mothers and fathers. If the mother completed the family record form, the data was called "maternal perception", whereas if the father completed the form, the data was called "paternal perception".

We constructed a fit measure to indicate whether a parent correctly perceived their child's weight status compared to the WHO obesity categories. The perceived and actual weight classification of children was considered consistent in the following cases:

- (i) children with thinness were correctly classified as "underweight"
- (ii) children with normal weight as "normal weight"
- (iii) overweight children as "slightly overweight"
- (iv) obese children as "extremely overweight".

A parent's underestimation of their child's weight has been observed if:

- (i) children with normal weight were perceived as "underweight"
- (ii) overweight children were perceived as "underweight" or "normal weight"
- (iii) obese children were perceived as being "underweight", "normal weight" or "slightly overweight".

Parental reassessment of the weight status of their child was observed if:

- (i) thin children were perceived as "normal weight", "slightly overweight" or "extremely overweight"
- (ii) normal weight children were perceived as being "slightly overweight" or "extremely overweight"

(iii) overweight children (apart from obesity) were perceived as "extremely fat".

The accuracy of parents' perceptions of their child's weight status was also assessed by assessing underweight, normal weight, and overweight.

Results

The study involved eight schools (Akmola, Atyrau, Kyzylorda, East Kazakhstan regions, and Nur-Sultan) (table 1).

The total number of students in the sample was 368 (boys n=172, 46.7%, girls n=196, 53.3%). Participants from urban areas n=204, 55.4%, from rural areas n=164, 44.6%.

Table 1.

Number of schools participated in the study.

Region \ City	Total	City	Province
Akmola region	1	0	1
Atyrau region	2	1	1
Kyzylorda Region	2	1	1
East Kazakhstan	2	1	1
Nur-Sultan	1	1	0
Total	8	4	4

During the study, restrictive measures were in place concerning the coronavirus infection. Some children were on online training or were absent for various reasons. Parents or legal representatives of children completed 349 family questionnaires. The percentage of answers was 77%, of which 331 questionnaires with complete answers were analyzed. School administration responses were 100%.

Results were reported separately for children and parents before and after the intervention.

The average age for each age category was:

- (i) Group 1 - 8.50 years
- (ii) Group 2 - 9.42 years
- (iii) Group 3 - 10.50 years.

During the selection of the target group of children in the age group of 8 years (schoolchildren 8.50 ± 6 months) - their number was 111 people. The age group of 9 years (schoolchildren 9.42 ± 6 months) - their number was 134 people. Age group 10 years (schoolchildren 10.50 ± 6 months) - their number was 123 people (table 2).

Table 2.

Characteristics of children and parents by region.

Province/City	Boys, %	Girls, %	The median age in years Children from urban areas, %	Children from urban areas, %	Family registration form completed by mothers, %
Akmola region	39.6	60.4	9.4	-	96.1
Atyrau region	45.2	54.8	9.5	60.2	95.7
Kyzylorda Region	50.6	49.4	9.6	54.3	98.2
East Kazakhstan	47.4	52.6	9.4	56.7	88.4
Nur-Sultan	44.9	55.1	9.5	-	83.1

We adopted the COSI tool in three steps. As a first step, we excluded sections from the tool that implied data collection for countries, instead localizing all conditions at the school level (Table 3).

We have excluded tabular forms and items related to country codes and school codes; passport data replaced the code of the person who conducted the survey.

From the Child Record Form, we excluded the field for entering the population, region/municipality of the child,

secondary and average result of measuring height. We excluded waist circumference and hip circumference since these data are not required for the standard calculation of BMI. By excluding certain items in the forms, we also excluded the methodological recommendations for them from the text.

We translated the adapted COSI tool into Kazakh and handed it over to schools to test for understanding and relevance of the content. After discussions with the school medical staff and administration, editorial changes were made.

As a result of the first stage of BMI calculations, we found that underweight children aged eight years in the Akmola region is 1.8%, in the Ayyrau region 3.2%, in the Kyzylorda region 2.5%, in East Kazakhstan region 2.1% and in the city of Nur-Sultan 4.08%. The study did not reveal any underweight in children aged 9 and 10. The overweight

indicator is dominated in Nur-Sultan City, 12.24%, and East Kazakhstan region, 11.3% among children aged 10. When comparing the results of BMI among urban areas, underweight is also observed among children of 8 years old - 2.9% in the city and 2.4% in the village. There are more children aged 9 (8.8%) and 10 (11.3%) in urban areas than rural areas.

In the second stage of the study, we divided children in each age category into three groups based on BMI results: underweight group, normal weight group, and overweight group.

After forming the groups, the school-wide approach of the World Health Organization Concept of HSS was applied. Behavioral goals were developed for each group concerning nutrition, physical activity, social school environment, personal skills, and health and family support competencies.

Table 3.

Content of the cosi tool before and after adaptation.

Contents of the original COSI tool	Contents of the adapted COSI tool
1. Mandatory child registration form	1. Mandatory child registration form
Guidelines for filling out a child registration form	Guidelines for filling out a child registration form
List of country codes that are Member States of the WHO European Region	Excluded
List of school codes (mandatory)	Excluded
Class Code List (required)	Excluded
List of codes for children	Excluded
List of codes for examiners	Excluded
List of weight units, taking into account the form of clothing (required)	Excluded
Individual sample weights and sampling design variables (mandatory)	Excluded
2. Mandatory school registration form	Excluded
Guidelines for completing the mandatory school registration form	Excluded
3. Optional Family Registration Form	3. Optional Family Registration Form
4. Informed Consent	4. Informed Consent
Sample Parental Informed Consent Letter (Passive Approach)	Sample Parental Informed Consent Letter (Passive Approach)
Sample Parental Informed Consent Letter (Active Approach)	Excluded
5. Standardization of conditions	5. Standardization of conditions
Surveyors	Surveyors
Children	Children
Measuring instruments	Measuring instruments
Standard forms	Standard forms
Time	Time
Place	Place
6. Methods for carrying out anthropometric measurements	6. Methods for carrying out anthropometric measurements
Body weight	Body weight
Height	Height
Waist circumference	Excluded
Hip circumference	Excluded
7. Devices for anthropometric measurements	7. Devices for anthropometric measurements
Instrument Calibration Method	Instrument Calibration Method
8. References	8. References

Table 4.

BMI of students by the study regions, %

Region/City	Underweight children, %			Normal weight children, %			Overweight children, %		
	Age 8	Age 9	Age 10	Age 8	Age 9	Age 10	Age 8	Age 9	Age 10
Akmola region	1.8	-	-	19.6	23.2	16.1	10.7	5.4	8.9
Atyrau region	3.2	-	-	24.7	22.6	21.5	1.1	12.9	14.0
Kyzylorda Region	2.5	-	-	19.8	33.3	37.0	-	1.2	6.2
East Kazakhstan	2.1	-	-	24.7	39.2	15.5	5.2	2.1	11.3
Nur-Sultan	4.08	-	-	22.45	26.53	18.37	8.16	8.16	12.24
City	2.9	-	-	23.5	28.4	19.6	5.4	8.8	11.3
Province	2.4	-	-	22.0	33.5	27.4	3.7	1.8	9.1

The nutritional goals focused on managing hunger (preventing skipping meals and encouraging balanced eating and snacking), portion control, reducing excessive consumption of fatty foods, reducing consumption of sugar-based drinks, increasing fruit and vegetable intake, and changing dietary habits at home and interacting with family members.

Physical activity goals were set to increase daily activity (increased active time, personalized physical activity in PE classes, regular attendance at program group sessions at school) and reduced inactivity (reduced time spent on gadgets, computers, and/or video games).

To define personal skills and competencies goals concerning family health and support, we asked a question from the optional family record form "What do you think your

child's weight is: underweight; normal; slightly redundant; extremely redundant" to parents and legal representatives of children. The survey results were redistributed by "maternal perception" and "paternal perception". Most mothers participated in the survey, 92.3%; no legal representatives were in the study.

An analysis of the determination of the status of children by parents showed that in 87.4% of cases, fathers most realistically assess the status of children's weight. This indicator is higher by 2.4 shares in urban areas (Figure 1). Reassessment of the weight status of children's mothers, compared with fathers, exceeds 4.09 times; this figure prevails in rural areas. A realistic assessment of children's weight status was found in mothers (81.6%) and fathers (83.4) in the city of Nur-Sultan

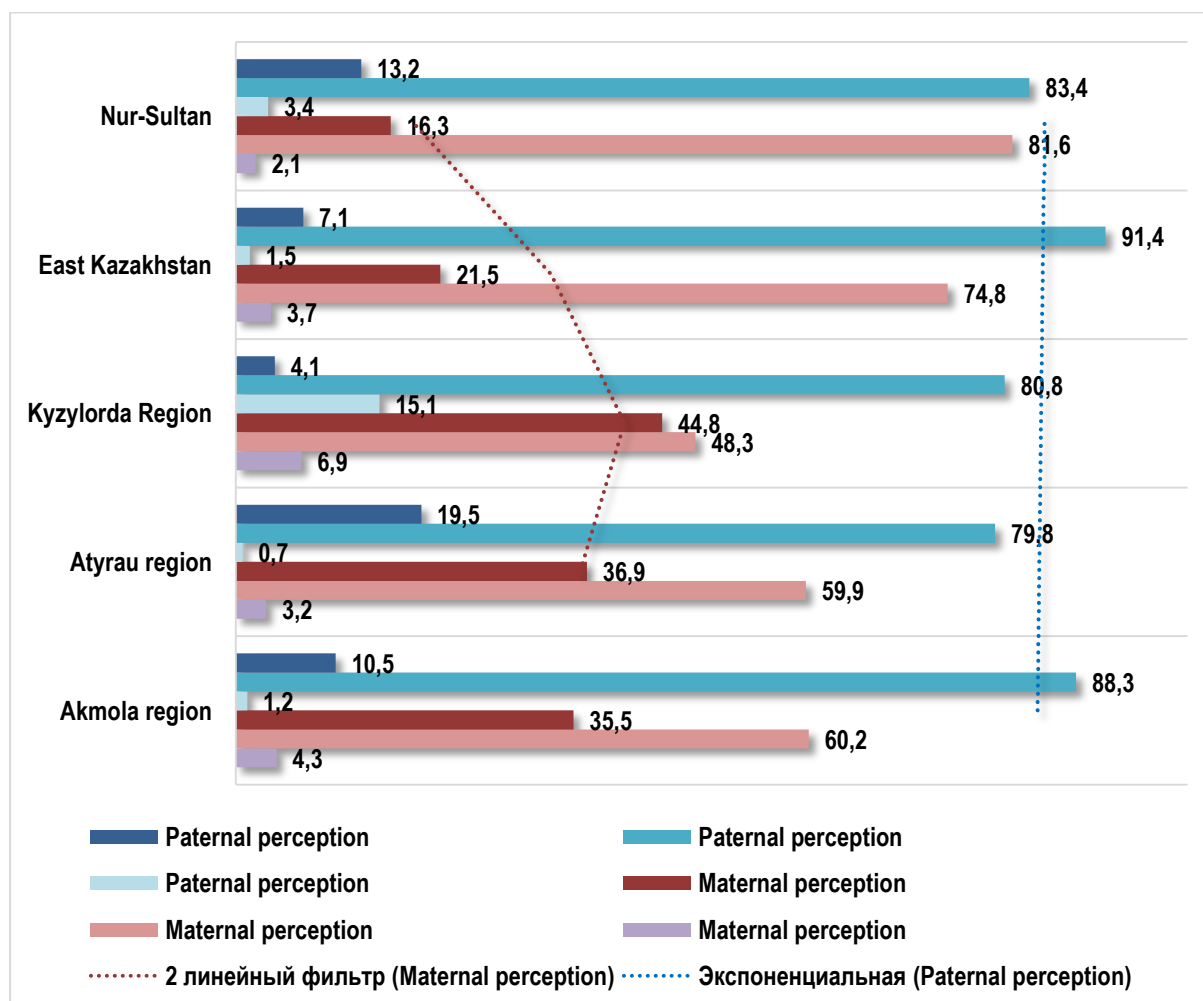


Figure 1. Parental weight determination status.

Mothers of 37.7% of cases defined overweight as "slightly overweight", and 22.6% of cases as "normal weight". The parents' answers did not reveal the accuracy of determining extremely overweight.

In the third stage of the study, to identify the dynamics of changes in the weight of students after the intervention, we carried out repeated measurements of

height and weight under the same conditions and calculated the BMI.

As a result of the interventions, in the Akmola region, the indicators of normal weight among children eight years old increased by 3.27% and among children ten years old by 0.6%. Overweight also increased among all age categories by an average of 3.5% (Table 5).

Table 5.

PUPILS' BMI by regions studied before and after the intervention, %

Region / City	Stages of BMI	Underweight children, %			Normal weight children, %			Overweight children, %		
		Age 8	Age 9	Age 10	Age 8	Age 9	Age 10	Age 8	Age 9	Age 10
Akmola region	1	2.1	-	-	19.6	23.2	16.1	10.7	5.4	8.9
	2	2.1	-	-	22.9	22.9	16.7	12.5	10.4	12.5
	dynamics		-	-	(3.3)	0.3	(0.6)	(1.8)	(5.1)	(3.6)
Atyrau region	1	3.2	-	-	24.7	22.6	21.5	1.1	12.9	14.0
	2	1.1	-	-	24.7	24.7	23.7	3.2	10.8	10.8
	dynamics	2.2	-	-	-	(2.2)	(2.2)	(2.2)	2.2	3.2
Kyzylorda Region	1	2.5	-	-	19.8	33.3	37.0	-	1.2	6.2
	2	2.5	-	-	19.8	28.4	38.3	-	1.2	4.9
	dynamics	-	-	-	-	4.9	(1.2)	-	-	1.2
East Kazakhstan	1	2.1			24.7	39.2	15.5	5.2	2.1	11.3
	2	-	1.0	-	25.8	38.1	13.4	6.2	2.1	13.4
	dynamics	-	(1.0)	-	(1.0)	1.0	2.1	(1.0)	-	(2.1)
Nur-Sultan	1	4.08	-	-	22.45	26.53	18.37	8.16	8.16	12.24
	2	-	-	-	11.00	12.00	9.00	6.00	5.00	6.00
	dynamics	(4.08)	-	-	(11.45)	(14.53)	(9.37)	2.16	3.16	6.24
City	1	2.9	-	-	23.5	28.4	19.6	5.4	8.8	11.3
	2	0.98	0.49	-	23.5	28.4	19.1	6.8	8.3	11.7
	dynamics	1.96	0.49	-	-	-	0.49	(1.47)	0.49	(0.49)
Province	1	2.4	-	-	22.0	33.5	27.4	3.7	1.8	9.1
	2	1.2	-	-	22.6	31.7	27.4	4.3	3.7	9.1
	dynamics	1.2	-	-	(0.6)	1.8	-	(0.6)	(1.8)	-

Table 6.

PUPILS' BMI from the control group.

Region / City	Stages of BMI	Underweight children, %			Normal weight children, %			Overweight children, %		
		Age 8	Age 9	Age 10	Age 8	Age 9	Age 10	Age 8	Age 9	Age 10
Akmola region	1	2.1	1.8	-	21.2	24.6	18.2	3.1	4.4	9.3
	2	2.1	1.8	-	22.9	24.6	16.3	3.1	4.9	11.6
	dynamics		-	-	(1.7)	-	1.9	-	(0.5)	(2.3)
Atyrau region	1	1.1	-	-	23.6	26.3	24.1	1.1	11.4	13.2
	2	1.1	-	-	23.8	26.3	23.7	1.1	11.4	14.1
	dynamics		-	-	(0.2)	-	0.4	-	-	(0.9)
Kyzylorda Region	1	2.5	-	-	20.9	29.2	27.5	-	3.3	6.4
	2	2.5	-	-	21.1	30.1	26.8	-	3.3	6.6
	dynamics		-	-	(0.2)	(0.9)	0.7	-	-	(0.2)
East Kazakhstan	1	2.1	-	-	23.1	33.7	17.6	1.9	2.1	10.8
	2	2.1	-	-	23.1	38.1	16.1	1.9	2.1	11.2
	dynamics		-	-	-	(4.4)	1.5	-	-	(0.4)
Nur-Sultan	1	1.8	-	-	24.5	27.9	18.1	2.7	7.4	9.8
	2	1.8	-	-	24.5	27.9	15.3	2.8	8.1	11.7
	dynamics		-	-	-	-	(2.8)	(0.1)	(0.7)	(1.9)
City	1	2.1	1.1	-	23.5	26.4	20.2	1.8	9.1	13.2
	2	2.1	1.1	-	23.5	26.4	17.3	1.9	10.7	14.9
	dynamics		-	-	-	-	2.9	(0.1)	(1.6)	(1.7)
Province	1	1.1	-	-	22.7	29.3	24.7	1.1	2.1	8.4
	2	1.1	-	-	22.6	29.7	27.4	1.1	2.6	9.1
	dynamics	-	-	-	0.1	(0.4)	(2.7)	-	(0.5)	(0.7)

If we analyze individual cases, then the BMI indicator of an 8-year-old underweight student increased by 0.37 units, although the indicator did not go over the weight norm. Among overweight participants in the Akmola region, 39.6% of them achieved a reduction in BMI by an average of 0.88 units. In the Atyrau region, we have identified a clear trend in a decline in BMI among 9-year-old children by 2.2% and among 10-year-old children by 3.2%. In the Kyzylorda region, the BMI indicator with a lack of weight moved into normal weight; also, the overweight score among the 10-year-old participants decreased by 1.2%.

The control calculation of BMI after the intervention in the East Kazakhstan region also demonstrated students' transition from underweight to normal weight; normal weight indicators increased among children of 9 years by 1.0% and children of 10 by 2.1%. In Nu-Sultan, the average BMI of normal weight among children of all age categories decreased by 11.78%. At the same time, in the city of Nur-Sultan, the indicators of BMI with excess weight among children eight years old decreased by 2.16%, among children nine years old by 3.16%, and among children of 10 years old by 6.24%. Considering the study's results in the city context, we observed a slight decrease in BMI among overweight children by 0.49%.

We did not find significant differences in the BMI of students in the control group after the second stage of measurements. However, we found an increase in BMI in children aged eight years, 1.7% and ten years, 1.9% in the normal weight category, as well as an increase in BMI in overweight children at the age of 9 years, 0.5% and ten years, 2.3% in the Akmola region. Also, an increase in BMI by an average of 1.4% in overweight children in the city of Nur-Sultan was revealed. In general, we observed a trend of increasing BMI in children of 10 years of age relatively in all study regions; in particular, these data refer to urban areas.

Discussion

The analysis shows that three months is insufficient to overcome the transition from overweight to normal weight for children with significant overweight. However, a significant positive trend regarding weight loss among overweight children is observed. Considering the recommendations of WHO regarding the effective assessment of the dynamics [26] of the progress of impacts in the framework of the whole school approach, 6 to 12 months are required [11, 12]. In turn, the COSI epidemiological survey for childhood obesity is carried out at intervals of four years for relevant dynamics [17]. We aimed to identify the effectiveness of the simplified COSI methodology for monitoring children's weight status as one of the significant indicators of student health, which is influenced by the general school environment and health promotion programs within the general education curriculum.

During the study, we observed that the adapted COSI methodology is sufficiently accessible for school health workers to understand the level of their acting skills. In the current conditions of the school medical office, there are sufficient conditions for measuring height and body weight [4].

Conclusions

We adapted the World Health Organization's European Childhood Obesity Surveillance Initiative (COSI)

methodology to the mainstream school setting to assess the effectiveness of interventions implemented within the Health Promoting Schools concept framework.

The study's results showed the effectiveness of the COSI method in assessing one of the critical health indicators in childhood - weight status. The experimental group's results in achieving BMI thresholds in each weight status category were 41.4%, compared with the control group. Among underweight students, 39.7% reached the normal weight threshold. Regarding all ages, the BMI of overweight decreased by 21.4%.

Thus, we conclude that the developed behavioral goals concerning nutrition, physical activity, the social school environment, personal skills, and competencies about health and family support within the framework of the HSS concept were selected correctly. In turn, the adapted COSI tool is applicable in the school environment to monitor the status of weight as one of the indicators of student health.

Conflict of Interest Statement: *The authors declare no conflict of interest in this study.*

Financing: *Not applicable.*

Author Contributions Statement

Conceptualisation – Abildina A.; **methodology** – Abildina A.; **examination** – Turgambayeva A.; **formal analysis** – Abildina A., Turgambayeva A.; **writing (original draft preparation)** – Abildina A.; **writing (review and edition)** – Nakipov Zh., Dauletova G., Saurbayeva G.

References:

1. Analytical report on the implementation of the WHO project "Health-promoting schools" of the National Center for Healthy Lifestyles. National Center for Healthy Lifestyle . Nur-Sultan, 2017. Available from: <https://hls.kz/?s=%D1%88%D1%81%D1%83%D0%B7> (accessed: 11.12.2022)
2. Analytical report on the implementation of the WHO project "Health-promoting schools" of the National Center for Public Health. National Center for Public Health. , 2018. с. 54, Analytical report. Nur-Sultan. Available from: <https://hls.kz/page/1?s=%D1%88%D1%81%D1%83%D0%B7> (accessed: 11.12.2022)
3. Analytical information on the implementation of the WHO "Health Promoting Schools" project for 2022. National Center for Public Health. Dec 26, 2022. с. 27. Nur-Sultan. Available from: <https://hls.kz/archives/39792> (accessed: 11.12.2022)
4. Abildina A. et al. Analysis of the equipment of school medical offices in the context of the studied regions in the Republic of Kazakhstan // J Health Dev. 2022, 4 (49), pp. 37-44. doi.org/10.32921/2225-9929-2022-4-49-37-44 (accessed: 11.12.2022)
5. Breda J., McColl K., Buoncristiano M., et al. Methodology and implementation of the WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative (COSI). 2021 // Obesity Reviews. doi: 10.1111/obr.13215
6. Childhood obesity surveillance initiative: protocol. Copenhagen: WHO, 2016. Available from: Childhood Obesity Surveillance Initiative (COSI) (who.int) (accessed: 04.11.2022)
7. de Onis M., Onyango A.W., Borghi E., Siyam A., Nishida C., Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents // Bull

World Health Organ. 2007 Sep;85(9):660-7. doi: 10.2471/blt.07.043497

8. Health Promotion International. Official Journal of the International Union for Health Promotion and Education Volume 21. December 1, 2006. Available from: <https://www.afro.who.int/sites/default/files/2017-06/hpr%20The%20Bangkok%20Charter.pdf>(accessed: 04.11.2022)

9. International Ethical Guidelines for Health-related Research Involving Humans, Fourth Edition. Geneva. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS); 2016. Available from: <https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/01/WEB-CIOMS-EthicalGuidelines.pdf>(accessed: 05.11.2022)

10. International ethical guidelines for health-related research involving humans. Geneva: WHO, 2017. Available from: International Ethical Guidelines for Health-related Research Involving Humans, 2017 - PAHO/WHO | Pan American Health Organization(accessed: 02.11.2022)

11. *Martin C.S., Wong A* comparative study on resilience level between WHO health promoting schools and other schools among a Chinese population // Health Promotion International, Vol. 24 No. 2 # 19 March 2009. doi:10.1093/heapro/dap010

12. Physical status: the use and interpretation of anthropometry, Report of a WHO Expert Committee. Geneva: WHO, 1995. Available from: Physical status : the use of and interpretation of anthropometry , report of a WHO expert committee(accessed: 24.11.2022)

13. *Ramos Salas et al.* Parental Perceptions of Children's Weight in 22 Countries. *Obesity Facts* 2021; 14:658–674. DOI: 10.1159/000517586

14. *Rito A.I., Buoncristiano M., Spinelli A., Salanave B., Kunesova M., Hejgaard T. et al.* Association between characteristics at birth, breastfeeding, and obesity in 22 countries: the WHO European childhood obesity surveillance initiative: COSI 2015/2017. *Obes Facts*.2019; 12: 226–43. DOI: 10.1159/000500425

15. The Bngkok Charter for Health Promotion in Globalized World. 2005. Available from: <https://www.who.int/teams/health-promotion/enhanced-wellbeing/sixth-global-conference/the-bangkok-charter>(accessed: 24.11.2022)

16. Sixtith World Health Assembly A60/18 22 March 2007 Promoting health in a globalized world Report by the Secretariat. 2007. Available from: Microsoft Word - WHASS1_R1_PRELIMS-en.doc (who.int) (accessed: 24.11.2022)

17. *Stephen Whiting et al.* Physical Activity, Screen Time, and Sleep Duration of Children Aged 6–9 Years in 25

Countries: An Analysis within the WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative (COSI) 2015–2017. *Obes Facts* 2021. 14:32–44. DOI: 10.1159/000511263

18. Waters at al.: Cluster randomized trial of a school community child health promotion and obesity prevention intervention: findings from the evaluation of fun 'n healthy in Moreland! *BMC Public Health* (2018) 18:92. DOI 10.1186/s12889-017-4625-9

19. WHO European childhood obesity surveillance initiative- protocol. Copenhagen: WHO, 2010. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/341189/WHO-EURO-2021-2495-42251-58349-eng.pdf>(accessed: 14.11.2022)

20. WHO European childhood obesity surveillance initiative: protocol. Copenhagen : WHO, 2012 Oct. Available from: WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative (COSI) (accessed: 14.11.2022)

21. WHO. Childhood obesity surveillance initiative: protocol. Copenhagen : s.n., 2016. Available from: https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0006/333906/COSI-procedures-en.pdf12. WHO. Childhood obesity surveillance initiative: protocol. Copenhagen : s.n., 2016. Available from: https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0006/333906/COSI-procedures-en.pdf(accessed: 08.10.2022)

22. WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative (COSI) - data collection methods. Copenhagen Ø, Denmar : WHO Regional Office for Europe, October 2016. p. 37. Available from: WHO-EURO-2021-2495-42251-58349-eng.pdf(accessed: 08.10.2022)

23. WHO Anthro Plus for personal computers manual: software for assessing growth of the world's children and adolescents. Geneva : World Health Organization, 2009. Available from: Microsoft Word - who_anthroplus_manual6.doc(accessed: 08.11.2022)

24. WHO. Physical status: the use and interpretation of anthropometry, Report of a WHO Expert Committee . Geneva : World Health Organization, 1995. Available from: WHO_TRS_854.pdf(accessed: 07.10.2022)

25. Wijnhoven T, Branca F. WHO European childhood obesity surveillance initiative: protocol. Copenhagen : WHO, 2008. Protocol. Available from: https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0018/333900/COSI-protocol-en.pdf(accessed: 08.10.2022)

26. Wolfenden et al.: A randomized controlled trial of an intervention to increase the implementation of a healthy canteen policy in Australian primary schools: study protocol. *Implementation Science* 2014 9:147. doi:10.1186/s13012-014-0147-3

Corresponding author:

Abildina Akbota Suleimanovna, NJSC "Astana Medical University", Department of Public Health and Management, Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan

Address: Republic of Kazakhstan, Nur-Sultan, 010000, Kerey, Zhanibek Khandar Street building 28, apartment 394.

E-mail: akbota.s.abildina@gmail.com

Phone: +7 778 461 09 86

Получена: 28 июня 2022 / Принята: 04 февраля 2023 / Опубликовано online: 28 февраля 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.1.018

УДК 539.16.04:504.054

СОЧЕТАННОЕ ВЛИЯНИЕ ОБЛУЧЕНИЯ В МАЛЫХ ДОЗАХ И ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ НА ОКСИДАТИВНЫЙ СТАТУС В ОРГАНАХ ИММУНОГЕНЕЗА И ЕГО КОРРЕКЦИЯ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Галия Т. Нурмадиева¹, <https://orcid.org/0000-0001-8720-349X>

Айнур Ш. Кыдырмолдина², <https://orcid.org/0000-0002-0903-1546>

Гульмира М. Токешева¹, <https://orcid.org/0000-0002-5812-8088>

Айжан Е. Мусаханова¹, <https://orcid.org/0000-0001-7274-2079>

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

Ерсін Т. Амралинов¹, <https://orcid.org/0009-0004-2645-733X>

Анэль К. Кармен¹, <https://orcid.org/0009-0005-8850-846X>

Бекболат А. Жетписбаев³, <https://orcid.org/0000-0002-8903-8560>

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

² Назарбаев интеллектуальная школа физико-математического направления, г. Семей, Республика Казахстан;

³ Евразийский национальный университет имени Л.Н. Гумилева, г. Астана, Республика Казахстан.

Влияние ионизирующего излучения и тяжелых металлов на состояние органов иммуногенеза остается малоизученным. Одним из негативных эффектов может быть активация свободнорадикальных процессов и повреждение иммунокомпетентных клеток, а также нарушения их функции.

Цель исследования: Определение показателей липопероксидации и антиоксидантной защиты при раздельном и сочетанном воздействии на организм малой дозы гамма-излучения и окиси свинца, в том числе при коррекции фитокомпозицией.

Материалы и методы: Дизайн исследования – экспериментальное исследование «опыт-контроль» на животных. Исследования проведены на 300 белых беспородных половозрелых крысах, распределенных на 5 категорий «опыт-контроль» по 30 особей. Осуществлены воздействия гамма-излучения в дозе 0,2 Гр, заправка PbO₂ и K₂Cr₂O₇ в течение 14 суток и сочетание облучения с заправкой, а также применения в течение 14 суток фитокомпозиции для профилактики и коррекции негативных эффектов. Исследовано содержание в тканях тимуса и селезенки первичных и вторичных продуктов липопероксидации, а также активность ферментов антиоксидантной системы: глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы и каталазы.

Результаты исследования. Определено повышение содержания продуктов липопероксидации во всех экспериментальных группах на фоне разнонаправленной динамики активности ферментов. Длительное воздействие вызвало более выраженные нарушения по всем исследованным параметрам. Наибольший эффект активации липопероксидации и угнетения антиоксидантных механизмов выявлен при сочетанном воздействии. Имелись особенности содержания продуктов и активности ферментов в зависимости от исследованных тканей. Применение фитокомпозиции не привело к полной нормализации изученных показателей, но обеспечило частичную компенсацию при сочетанном воздействии ионизирующего излучения и тяжелых металлов.

Выводы: 1. Раздельное и сочетанное воздействие на организм ионизирующего излучения и металлов с переменной валентностью обуславливает активацию липопероксидации и разнонаправленные процессы в ферментативном звене антиоксидантной системы в органах иммуногенеза.

2. Сочетанное воздействие приводит к резкому усилению нарушений всех исследованных параметров.

3. Применение фитокомпозиции при сочетанном воздействии ионизирующего излучения и металлов переменной валентности обеспечивает существенную профилактику нарушений липопероксидации и антиоксидантной защиты в органах иммуногенеза.

Ключевые слова: малые дозы облучения; металлы переменной валентности; органы иммуногенеза; липопероксидация; антиоксидантная защита.

Abstract

THE COMBINED EFFECT OF LOW-DOSE RADIATION AND HEAVY METALS ON THE OXIDATIVE STATUS IN THE ORGANS OF IMMUNOGENESIS AND ITS CORRECTION IN THE EXPERIMENT

Galiya T. Nurmadiyeva¹, <https://orcid.org/0000-0001-8720-349X>

Ainur Sh. Kydyrmodalina², <https://orcid.org/0000-0002-0903-1546>

Gulmira M. Tokesheva¹, <https://orcid.org/0000-0002-5812-8088>

Aizhan E. Musakhanova¹, <https://orcid.org/0000-0001-7274-2079>

Ainur S. Krykpayeva¹, <http://orcid.org/0000-0001-7701-9832>

Yersin T. Amralinov¹, <https://orcid.org/0009-0004-2645-733X>

Anel K. Karmen¹, <https://orcid.org/0009-0005-8850-846X>

Bekbolat A. Zhetpisbaev³, <https://orcid.org/0000-0002-8903-8560>

¹ NCJSC «Semey Medical University», Semey city, Republic of Kazakhstan;

² Nazarbayev Intellectual School of Physics and Mathematics, Semey c., Republic of Kazakhstan;

³ L.N. Gumilyov Eurasian National University, Astana, Republic of Kazakhstan.

The influence of ionizing radiation and heavy metals on the state of the organs of immunogenesis remains poorly understood. One of the negative effects may be the activation of free radical processes and damage to immunocompetent cells, as well as violations of their function.

Purpose of the study: Determination of indicators of lipid peroxidation and antioxidant protection under separate and combined effects on the body of a low dose of gamma radiation and lead oxide, including when corrected by a phytocomposition.

Materials and methods: Study design is experimental study "experiment-control" on animals. The studies were carried out on 300 white outbred mature rats, divided into 5 categories "experiment-control", 30 individuals each. The effects of gamma radiation at a dose of 0.2 Gy, PbO₂ and K₂Cr₂O₇ seeding for 14 days and a combination of irradiation with seeding, as well as the use of a phytocomposition for the prevention and correction of negative effects for 14 days, were carried out. The content of primary and secondary lipid peroxidation products in thymus and spleen tissues, as well as the activity of enzymes of the antioxidant system: glutathione peroxidase, glutathione reductase, and catalase, were studied.

Research results. An increase in the content of lipid peroxidation products was determined in all experimental groups against the background of multidirectional dynamics of enzyme activity. Long-term exposure caused more pronounced disturbances in all studied parameters. The greatest effect of activation of lipid peroxidation and inhibition of antioxidant mechanisms was found with combined exposure. There were features of the content of products and activity of enzymes depending on the studied tissues. The use of the phytocomposition did not lead to a complete normalization of the studied parameters, but provided partial compensation for the combined effects of ionizing radiation and heavy metals.

Conclusions:

1. Separate and combined effects on the body of ionizing radiation and metals with variable valence cause the activation of lipid peroxidation and multidirectional processes in the enzymatic link of the antioxidant system in the organs of immunogenesis.

2. The combined effect leads to a sharp increase in violations of all the studied parameters.

3. The use of the phytocomposition under the combined effect of ionizing radiation and metals of variable valence provides a significant prevention of lipid peroxidation disorders and antioxidant protection in the organs of immunogenesis.

Key words: low doses of radiation; metals of variable valency; organs of immunogenesis; lipid peroxidation; antioxidant protection.

Түйіндеме

ШАҒЫН ДОЗАЛЫ СӘУЛЕЛЕНУДІҢ ЖӘНЕ АУЫР МЕТАЛДАРДЫҢ ИММУНОГЕНЕЗ АҒЗАЛАРЫНДАҒЫ АЛМАСУ ҮРДІСІНЕ БІРЛЕСКЕН ӘСЕРІ ЖӘНЕ ОНЫ ЭКСПЕРИМЕНТТІК ТҮЗЕТУ

Галия Т. Нурмадиева¹, <https://orcid.org/0000-0001-8720-349X>

Айнур Ш. Кыдырмолдина², <https://orcid.org/0000-0002-0903-1546>

Гульмира М. Токешева¹, <https://orcid.org/0000-0002-5812-8088>

Айжан Е. Мусаханова¹, <https://orcid.org/0000-0001-7274-2079>

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

Ерсін Т. Амралинов¹, <https://orcid.org/0009-0004-2645-733X>

Анэль К. Кармен¹, <https://orcid.org/0009-0005-8850-846X>

Бекболат А. Жетписбаев³, <https://orcid.org/0000-0002-8903-8560>

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

² Физика-математика бағытындағы Назарбаев Зияткерлік Мектебі,
Семей қ. Қазақстан Республикасы;

³ Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті, Астана қ., Қазақстан Республикасы.

Иондаушы сәулеленудің және ауыр металдардың иммуногенез ағзаларының күйіне әсері әлі де аз зерттелген. Жағымсыз әсерлердің бірі бос радикалдық үрдістердің белсендірілуі және иммунокомпетентті жасушалардың зақымдануы, сондай-ақ олардың қызметінің бұзылуы болуы мүмкін.

Зерттеу мақсаты: Фитокомпозициямен түзетілген гамма-сәулеленудің және қорғасын оксидінің шағын дозасының организмге жеке және бірлескен әсер етуі кезінде липидтердің асқын тотығу және антиоксиданттық қорғаныс көрсеткіштерін анықтау.

Материалдар мен әдістер: Зерттеу дизайны – жануарларға эксперименттік «эксперимент-бақылау» зерттеуі. Зерттеулер 5 «эксперимент-бақылау» категориясына бөлінген 300 ақ тұқымды жетілген егеуқұйрықтарға жүргізілді, әрқайсысы 30 адам. 0,2 Гр, PbO₂ және K₂Cr₂O₇ дозасында гамма-сәулеленудің әсері 14 күн бойы және сәулелендірумен бірге ауыр металдармен қоректендіру, сондай-ақ 14 күн бойы жағымсыз әсерлердің алдын алу және түзету үшін фитокомпозицияны қолдану жүргізілді. Тимус пен көкбауыр тіндеріндегі біріншілік және қайталама липидтердің асқын тотығу өнімдерінің құрамы, сонымен қатар антиоксиданттық жүйенің ферменттерінің белсенділігі: глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза және каталаза зерттелді.

Зерттеу нәтижелері. Барлық эксперименттік топтарда фермент белсенділігінің көп бағытты динамикасының аясында липидтердің асқын тотығу өнімдерінің құрамының жоғарылауы анықталды. Ұзақ мерзімді экспозиция барлық зерттелген параметрлерде неғұрлым айқын бұзылуларды тудырды. Липидтердің асқын тотығуын белсендірудің және антиоксиданттық механизмдерді тежеудің ең үлкен әсері біріктірілген әсерде табылды. Зерттелетін ұлпаларға байланысты өнімдердің құрамы мен ферменттердің белсенділігінің ерекшеліктері болды. Фитокомпозицияны пайдалану зерттелетін параметрлердің толық нормалануына әкелмеді, бірақ иондаушы сәулеленудің және ауыр металдардың бірлескен әсерін ішінара өтеуді қамтамасыз етті.

Қорытындылар:

1. Иондаушы сәулеленудің және валенттілігі өзгермелі металдардың организмге жеке және біріккен әсері иммуногенез органдарындағы антиоксиданттық жүйенің ферментативті буынындағы липидтердің асқын тотығуы мен көп бағытты үрдістердің белсендірілуін тудырады.

2. Біріктірілген әсер барлық зерттелген параметрлердің бұзылуының күрт өсуіне әкеледі.

3. Иондаушы сәулеленудің және валенттілігі өзгермелі металдардың біріккен әсеріндегі фитокомпозицияны қолдану иммуногенез органдарында липидтердің асқын тотығуының бұзылуының және антиоксиданттық қорғаныстың айтарлықтай алдын алуды қамтамасыз етеді.

Түйінді сөздер: сәулеленудің төмен дозалары, ауыспалы валентті металдар, иммуногенез мүшелері, липидтердің асқын тотығуы, антиоксидантты қорғау.

Библиографическая ссылка:

Нурмадиева Г.Т., Кыдырмолдина А.Ш., Токешева Г.М., Мусаханова А.Е., Крякпаева А.С., Амралинов Е.Т., Кармен А.К., Жетписбаев Б.А. Сочетанное влияние облучения в малых дозах и тяжелых металлов на оксидативный статус в органах иммуногенеза и его коррекция в эксперименте // Наука и Здравоохранение. 2023. 1(Т.25). С. 140-151. doi 10.34689/SH.2023.25.1.018

Nurmadiyeva G.T., Kydyrmoldina A.Sh., Tokesheva G.M., Musakhanova A.E., Krykpayeva A.S., Amralinov Y.T., Karmen A.K., Zhetpisbaev B.A. The combined effect of low-dose radiation and heavy metals on the oxidative status in the organs of immunogenesis and its correction in the experiment // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 1, pp. 140-151. doi 10.34689/SH.2023.25.1.018

Нурмадиева Г.Т., Кыдырмолдина А.Ш., Токешева Г.М., Мусаханова А.Е., Крякпаева А.С., Амралинов Е.Т., Кармен А.К., Жетписбаев Б.А. Шағын дозалы сәулеленудің және ауыр металдардың иммуногенез ағзаларындағы алмасу үрдісіне бірлескен әсері және оны эксперименттік түзету // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2023. 1(Т.25). Б. 140-151. doi 10.34689/SH.2023.25.1.018

Актуальность

Сочетанные воздействия негативных факторов внешней среды на человека гораздо более распространены в современном мире, чем изолированные. Большинство населения в развитых странах проживает в урбанистических условиях, для которых характерно множество химических и физических неблагоприятных воздействий [12,24,25].

Особым по значимости антропогенным фактором риска является повышение содержания тяжелых металлов в окружающей среде [19]. Использование человеком металлов переменной валентности (главным образом, свинца) насчитывает уже более двух тысячелетий [9].

Другим, не менее опасным, но в историческом плане возникшим гораздо позже, антропогенным фактором является ионизирующее излучение [7].

Внешнее облучение и/или повышенное поступление радионуклидов в организм зачастую может сочетаться с другими негативными воздействиями внешней среды, что следует учитывать при анализе потенциальных последствий и разработке подходов к профилактике и коррекции.

Одной из основных «мишеней» различных негативных факторов внешней среды является иммунная система и, в частности, органы иммуногенеза [2,20].

Цель работы: Определение показателей липопероксидации и антиоксидантной защиты при раздельном и сочетанном воздействии на организм малой дозы гамма-излучения и окиси свинца, в том числе при коррекции фитокомпозицией.

Материалы и методы

Дизайн исследования – экспериментальное исследование «опыт-контроль» на животных.

Исследования осуществлены с использованием 300 белых беспородных половозрелых крыс-самцов, с массой тела от 180 до 270 г.

Все процедуры на животных осуществлялись в соответствии с директивой Европейского парламента и Совета по защите животных и согласованы с Комитетом по этике Государственного медицинского университета г. Семей, Казахстан (протокол №11 от 27.09.2017).

В ходе исследования крысы находились в виварии НАО «Медицинский университет Семей», соответствующем международным правилам и «Правилам проведения доклинических исследований, медико-биологических экспериментов и клинических испытаний в Республике Казахстан» [13].

Экспериментальные животные были распределены на группы (по 30 в каждой) по принципу «опыт-контроль», которые были сформированы методом случайной выборки.

- 1) γ -облучение в дозе 0,2 Гр + контроль;
- 2) заправка оксидом свинца (IV) перорально в течение 14 дней по 15 мг на 1 кг массы тела + контроль;
- 3) заправка бихроматом калия перорально в течение 14 дней по 1 мг на 1 кг массы тела + контроль;
- 4) сочетание заправки оксидом свинца и γ -облучения + контроль;
- 5) сочетание заправки оксидом свинца и γ -облучения с коррекцией фитокомпозицией + контроль.

Облучение животных проводилось в отделении радиологии Центра ядерной медицины и онкологии города Семей, Восточно-Казахстанской области на радиотерапевтической установке «Teragam» с предварительной топометрическо-дозиметрической подготовкой на рентгенсимуляторе «Terasix» в специальной клетке (сконструированная камера из органического стекла с изолированными ячейками для отдельных животных).

Доза облучения 0,2 Гр однократно: SSD – 97,2 см, SAD – 100,0 см, площадь 40x40 см, t = 11 с.

У животных групп сочетанного воздействия облучение проводили по вышеуказанной схеме в день завершения заправки тяжелыми металлами.

В качестве средства для профилактики и коррекции нарушений, развивающихся вследствие воздействия излучения и металлов переменной валентности, использована фитокомпозиция, состоящая из тимьяна ползучего, березы повислой и девясила высокого в соотношении 1:2:2, на курс по 2,5 мл/кг массы *per os* в течение 14 дней (на фоне заправки и за 12 дней до облучения) в группе, подвергавшейся сочетанному воздействию.

Забой экспериментальных животных и исследования проводили на 3 сутки после облучения. Во время эксперимента все травматические манипуляции у животных проводились под эфирным наркозом.

Методы исследования включали определение показателей липопероксидации и антиоксидантной защиты в органах иммуногенеза животных – тимусе и селезенке. Для этого предварительно приготавливались гомогенаты тканей.

Определение первичных продуктов перекисного окисления липидов – диеновых конъюгатов (ДК) проводили по Гаврилову В.Б., Мишкорудной М.И. [5], вторичных продуктов – малонового диальдегида (МДА) – по Рогожину В.В. и соавт. [16].

В качестве компонентов ферментативного звена антиоксидантной системы определяли активность глутатионредуктазы (ГР) [26], глутатионпероксидазы (ГПО) [11] и каталазы (КАТ) [23].

Статистический анализ

Сравнение величин показателей в парных группах осуществлялось путем расчета U-критерия Манна-Уитни, сравнение множественных групп – с помощью дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса. В качестве граничного критерия статистической значимости принимали $p < 0,05$ [6].

Результаты исследования

Воздействие ряда физических и химических факторов на организм неизбежно приводит к развитию целостной его реакции, затрагивающей все или большинство систем на разных уровнях организации. К таковым воздействиям, в частности, относится ионизирующее излучение и наличие в тканях повышенного содержания металлов переменной валентности [8,18]. С участием различных механизмов они вызывают повреждение, проявляющееся в том числе активацией свободно-радикальных процессов и реакцией системы антиоксидантной защиты.

Определение направленности и степени изменений в данном комплексе при различных воздействиях и их сочетании проведено в нашем эксперименте, результаты которого отражены в таблицах 1-5.

Из данных, представленных в таблице 1, видно, что в тканях двух исследованных органов иммуногенеза наблюдалась активация свободно-радикальных процессов, что выражалось в повышении содержания первичных и вторичных продуктов ПОЛ. При этом одновременно прослеживалась динамика к повышению активности всех исследованных ферментов антиоксидантной системы – также в обоих органах.

Однако степень этих изменений была различной. Повышение концентрации продуктов липопероксидации в тимусе оказалось более значительным, а реакция антиоксидантной системы – менее выраженной, чем в селезенке. Так, если содержание ДК в первом из названных органов после воздействия превысило контрольное на 27,2%, а МДА – на 60,0%, то во втором – на 13,7% и 14,3% соответственно. При этом различия содержания МДА в селезенке между группами не имели статистической значимости.

Напротив, повышение активности ферментов антиоксидантной системы было более выраженным в селезенке. По ГПО различия между группами составляли соответственно 49,3% и 63,2%, по ГР – 17,6% и 54,5% и по КАТ – 5,8% и 21,5%. Значимые различия в тканях тимуса были определены только по активности ГПО, селезенки – по всем исследованным ферментам.

Таблица 1. Действие малой дозы облучения на показатели ПОЛ и АОЗ.

(Table 1. The effect of a low dose of radiation on the indicators of LPO and AOP)

Показатели	Контроль, n=30			γ-облучение, 0,2 Гр, n=30			P
	Q25	Me	Q75	Q25	Me	Q75	
Тимус							
ДК, усл. ед./мл.	1,93	2,06	2,25	2,27	2,62	2,95	0,017
МДА, нМ на 1 мг ОЛ	0,04	0,05	0,06	0,06	0,08	0,09	0,014
ГПО, нмоль/мл/ 1 мг белка	1,32	1,58	1,77	2,05	2,36	2,57	0,023
ГР, нмоль/мл/ 1 мг белка	0,44	0,51	0,58	0,49	0,60	0,70	0,078
КАТ, ЕА	23,9	27,7	30,5	26,9	29,3	34,2	0,155
Селезенка							
ДК, усл. ед./мл.	2,31	2,77	3,03	2,85	3,15	3,50	0,047
МДА, нМ на 1 мг ОЛ	0,04	0,07	0,08	0,05	0,08	0,10	0,082
ГПО, нмоль/мл/ 1 мг белка	1,86	2,12	2,41	3,20	3,46	3,69	0,008
ГР, нмоль/мл/ 1 мг белка	0,58	0,66	0,71	0,63	1,02	1,25	0,011
КАТ, ЕА	26,2	28,9	31,7	28,8	35,1	40,3	0,030

Таблица 2. Действие оксида свинца на показатели ПОЛ и АОЗ.

(Table 2. The effect of lead oxide on the indicators of LPO and AOP)

Показатели	Контроль, n=30			PbO ₂ , n=30			P
	Q25	Me	Q75	Q25	Me	Q75	
Тимус							
ДК, усл. ед./мл.	1,79	2,02	2,18	2,93	3,41	3,89	0,003
МДА, нМ на 1 мг ОЛ	0,03	0,05	0,06	0,08	0,10	0,12	0,007
ГПО, нмоль/мл/ 1 мг белка	1,41	1,61	1,79	1,75	1,99	2,25	0,021
ГР, нмоль/мл/ 1 мг белка	0,46	0,52	0,60	0,43	0,53	0,61	0,438
КАТ, ЕА	23,3	27,5	30,1	24,7	30,0	36,5	0,093
Селезенка							
ДК, усл. ед./мл.	2,37	2,81	3,10	4,11	4,99	5,70	0,001
МДА, нМ на 1 мг ОЛ	0,05	0,07	0,08	0,09	0,12	0,16	0,003
ГПО, нмоль/мл/ 1 мг белка	1,79	2,07	2,39	1,45	2,18	2,94	0,103
ГР, нмоль/мл/ 1 мг белка	0,56	0,63	0,70	0,47	0,52	0,59	0,042
КАТ, ЕА	25,9	28,6	31,4	20,8	24,6	30,5	0,215

При затравке животных оксидом свинца (IV) также было выявлено повышение активности липопероксидации, однако в отношении состояния антиоксидантной системы динамика была не столь однозначной.

Превышение содержания ДК в экспериментальных группах над контрольными оказалось практически одинаковым в тимусе (68,9%) и селезенке (75,5%). МДА составило соответственно 100% и 71,4%, т.е. было несколько меньшим в тканях селезенки.

По активности ГПО в обоих органах наблюдалась тенденция к повышению, однако в тимусе была выявлена значимость различий с контрольной группой (23,6%), а в селезенке – нет (5,3%). Активность ГР практически не различалась между группами в тимусе и оказалась сниженной после воздействия в сравнении с контролем – в селезенке (17,5%). Наконец, активность КАТ имела незначимую тенденцию к превышению над контролем в тимусе и к снижению – в селезенке.

Таблица 3. Действие бихромата калия на показатели ПОЛ и АОЗ.

(Table 3. Effect of potassium dichromate on LPO and AOD)

Показатели	Контроль, n=30			K ₂ Cr ₂ O ₇ , n=30			P
	Q25	Me	Q75	Q25	Me	Q75	
Тимус							
ДК, усл. ед./мл.	1,66	1,98	2,15	3,17	3,86	4,45	0,001
МДА, нМ на 1 мг ОЛ	0,04	0,06	0,08	0,09	0,11	0,14	0,001
ГПО, нмоль/мл/ 1 мг белка	1,47	1,69	1,83	1,37	1,49	1,62	0,088
ГР, нмоль/мл/ 1 мг белка	0,51	0,55	0,62	0,53	0,56	0,65	0,137
КАТ, ЕА	25,9	33,6	34,2	23,1	25,7	28,4	0,034
Селезенка							
ДК, усл. ед./мл.	2,42	2,85	3,19	5,03	5,87	6,49	0,001
МДА, нМ на 1 мг ОЛ	0,05	0,08	0,10	0,10	0,14	0,19	0,001
ГПО, нмоль/мл/ 1 мг белка	1,85	2,15	2,40	1,13	1,25	1,48	0,015
ГР, нмоль/мл/ 1 мг белка	0,58	0,65	0,74	0,47	0,53	0,60	0,033
КАТ, ЕА	23,7	28,0	30,7	20,1	25,6	29,4	0,106

Затравка бихроматом калия сопровождалась выраженной динамикой к активации липопероксидации на фоне угнетения функции ферментативного звена антиоксидантной системы.

Так, превышение содержания ДК над показателем контрольной группы в тимусе составило 94,9%, МДА – 83,8%. В селезенке соответствующие различия составили 106,0% и 137,5%. Т.е., в данном случае активация липопероксидации в селезенке оказалась более выраженной, чем в тимусе.

Показатели антиоксидантной системы в целом снижались в обоих исследованных органах. По активности ГПО различия с контролем в тканях тимуса составили 11,8%, селезенки – 41,9%, ГР в тимусе не различалась, в селезенке была снижена на 18,5% в опытной группе, КАТ – снижена на 23,5% и 8,6%.

Таким образом, более выраженные нарушения при данном воздействии в целом были характерны для селезенки.

Таблица 4. Действие сочетания гамма-облучения и оксида свинца на показатели ПОЛ и АОЗ.

(Table 4. The effect of a combination of gamma irradiation and lead oxide on LPO and AOD).

Показатели	Контроль, n=30			PbO ₂ + γ-облучение, n=30			P
	Q25	Me	Q75	Q25	Me	Q75	
Тимус							
ДК, усл. ед./мл.	1,85	2,13	2,46	6,20	6,89	7,41	0,001
МДА, нМ на 1 мг ОЛ	0,04	0,06	0,07	0,21	0,26	0,30	0,001
ГПО, нмоль/мл/ 1 мг белка	1,36	1,58	1,69	1,04	1,15	1,21	0,033
ГР, нмоль/мл/ 1 мг белка	0,49	0,55	0,60	0,42	0,46	0,51	0,049
КАТ, ЕА	20,8	23,8	26,2	15,5	16,4	17,6	0,028
Селезенка							
ДК, усл. ед./мл.	2,48	2,74	3,01	7,57	8,79	10,84	0,001
МДА, нМ на 1 мг ОЛ	0,07	0,08	0,09	0,18	0,22	0,26	0,001
ГПО, нмоль/мл/ 1 мг белка	1,98	2,15	2,32	0,76	0,84	0,93	0,001
ГР, нмоль/мл/ 1 мг белка	0,56	0,61	0,68	0,29	0,35	0,40	0,009
КАТ, ЕА	25,4	27,5	28,9	11,3	12,0	12,8	0,001

При действии сочетания гамма-облучения и оксида свинца были выявлены значимые нарушения в обоих компонентах системы по всем исследованным показателям.

Так, в отношении липопероксидации превышение содержания ДК в тимусе над контрольной группой составило 223,5%, в селезенке – 220,8%. Аналогичные различия по содержанию МДА достигали 333,3% и 175% (p<0,001 во всех случаях).

Снижение активности ГПО составило в вышеуказанных органах 27,2% и 60,9%, ГР – 16,4% и 42,6% и КАТ – 31,1% и 56,3%.

Таким образом, при сходном уровне или превышении повышения содержания продуктов ПОЛ в тимусе при данном варианте воздействия отмечается более выраженное угнетение ферментативного звена антиоксидантной системы в селезенке.

Таблица 5. Коррекция фитокомпозицией эффектов сочетания гамма-облучения и оксида свинца на показатели ПОЛ и АОЗ.

(Table 5. Phytocomposition correction of the effects of a combination of gamma irradiation and lead oxide on the indicators of LPO and AOD).

Показатели	Контроль, n=30			PbO ₂ + γ-облучение + фитокомпозиция, n=30			P
	Q25	Me	Q75	Q25	Me	Q75	
Тимус							
ДК, усл. ед./мл.	2,15	2,25	2,32	3,99	4,31	4,77	0,002
МДА, нМ на 1 мг ОЛ	0,05	0,07	0,08	0,12	0,15	0,17	0,007
ГПО, нмоль/мл/ 1 мг белка	1,48	1,64	1,81	1,95	2,12	2,41	0,023
ГР, нмоль/мл/ 1 мг белка	0,54	0,58	0,63	0,58	0,64	0,71	0,061
КАТ, ЕА	21,7	24,0	26,1	19,9	22,7	25,7	0,252
Селезенка							
ДК, усл. ед./мл.	2,06	2,29	2,89	2,75	3,78	4,41	0,011
МДА, нМ на 1 мг ОЛ	0,05	0,07	0,09	0,12	0,14	0,19	0,003
ГПО, нмоль/мл/ 1 мг белка	1,65	1,91	2,34	1,38	1,85	2,40	0,354
ГР, нмоль/мл/ 1 мг белка	0,69	0,72	0,78	0,67	0,71	0,73	0,816
КАТ, ЕА	22,6	25,7	28,9	24,2	29,5	31,8	0,065

При сравнении групп, как и во всех предшествующих сериях экспериментов, было выявлено повышение содержания в тканях исследованных органов продуктов липопероксидации.

Концентрация ДК превышала показатель контрольной группы после проведения сочетанного

воздействия в тимусе на 91,5% и в селезенке на 65,0%. По содержанию МДА в тимусе различия составили 114,3%, в селезенке превышение показателя в опытной группе было двукратным.

Активность ферментов антиоксидантной системы в целом умеренно различалась между опытной и

контрольной группами. Значимое превышение было выявлено только по показателю ГПО в тимусе (29,3%). В этом же органе активность ГР имела лишь тенденцию к превышению, а КАТ – тенденцию к снижению. В

селезенке, напротив, были определены тенденции к снижению активности ГПО и ГР и повышению – КАТ.

Данные сравнительного анализа показателей ПОЛ и АОС в зависимости от воздействия представлены на рисунках 1-5.

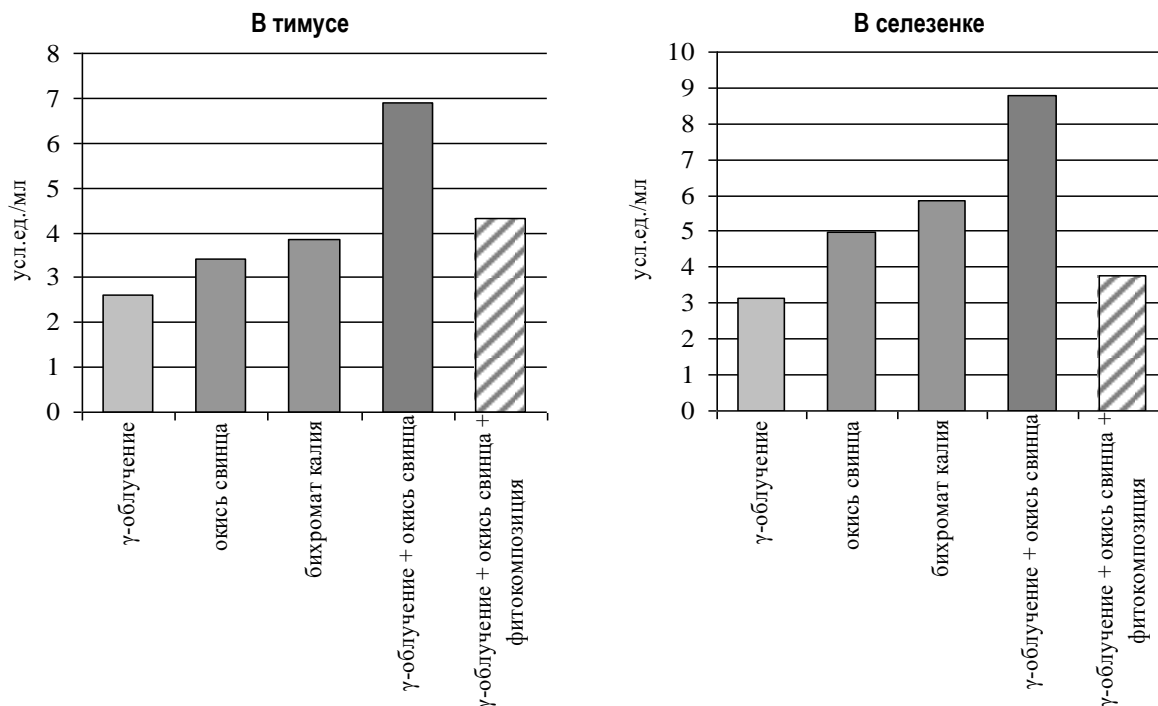


Рисунок 1. Особенности содержания ДК в тканях тимуса и селезенки в зависимости от группы.

(Figure 1. Features of DC content in thymus and spleen tissues depending on the group)

Как видно на рисунке, наиболее высокие значения содержания первичных продуктов липопероксидации в тканях обоих органов были характерны при сочетанном воздействии негативных факторов. В этой группе было определено значимое ($p < 0,05$) превышение показателя не только над контролем, но и над всеми остальными –

при исследовании тканей тимуса и над воздействием γ-облучения и группой коррекции – тканей селезенки.

Применение фитокомпозиции при исследовании тимуса показало относительное снижение содержания ДК примерно до уровня заправки тяжелыми металлами, а селезенки – до уровня γ-облучения в малой дозе.

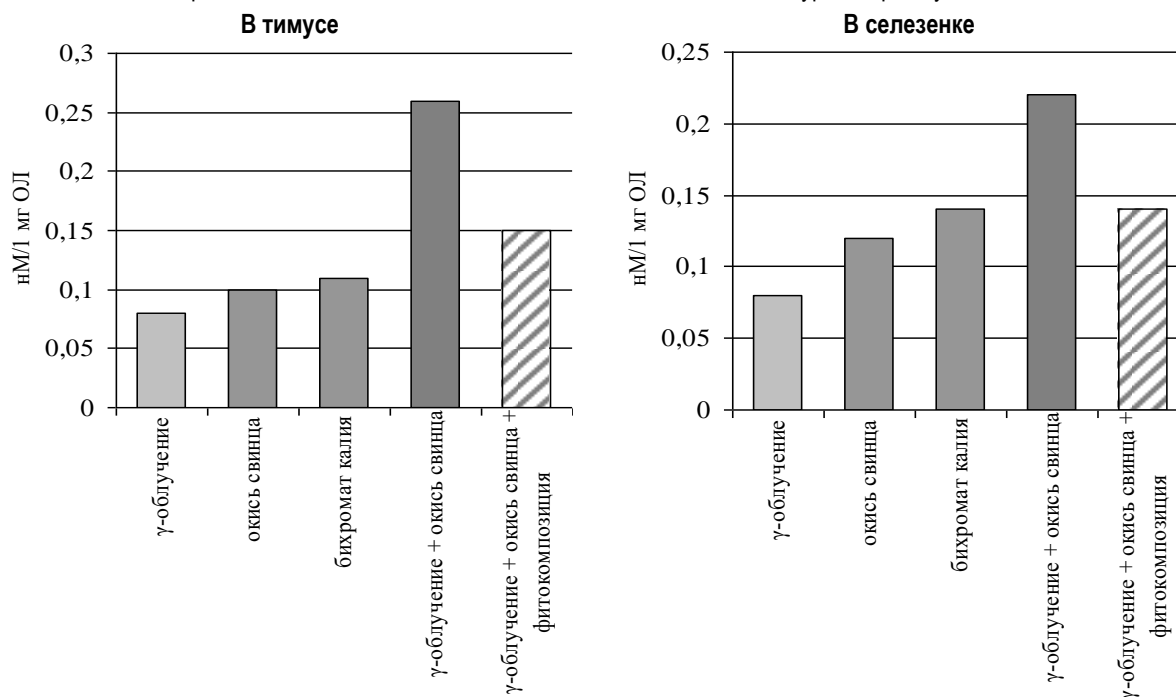


Рисунок 2. Особенности содержания МДА в тканях тимуса и селезенки в зависимости от группы.

(Figure 2. Features of MDA content in thymus and spleen tissues depending on the group).

Аналогично, концентрация МДА в гомогенатах тканей была наиболее высокой при сочетанном влиянии γ -облучения и окиси свинца. Также определялись значимые различия со всеми остальными группами в тимусе ($p < 0,01$) и с группами γ -облучения и затравки окисью свинца – в

селезенке ($p < 0,01$), а также сочетания с фитокомпозицией ($p < 0,05$). Применение фитокомпозиции позволило снизить показатель на 42,3% в сравнении с сочетанным воздействием негативных факторов в тканях тимуса и на 36,4% - в тканях селезенки.

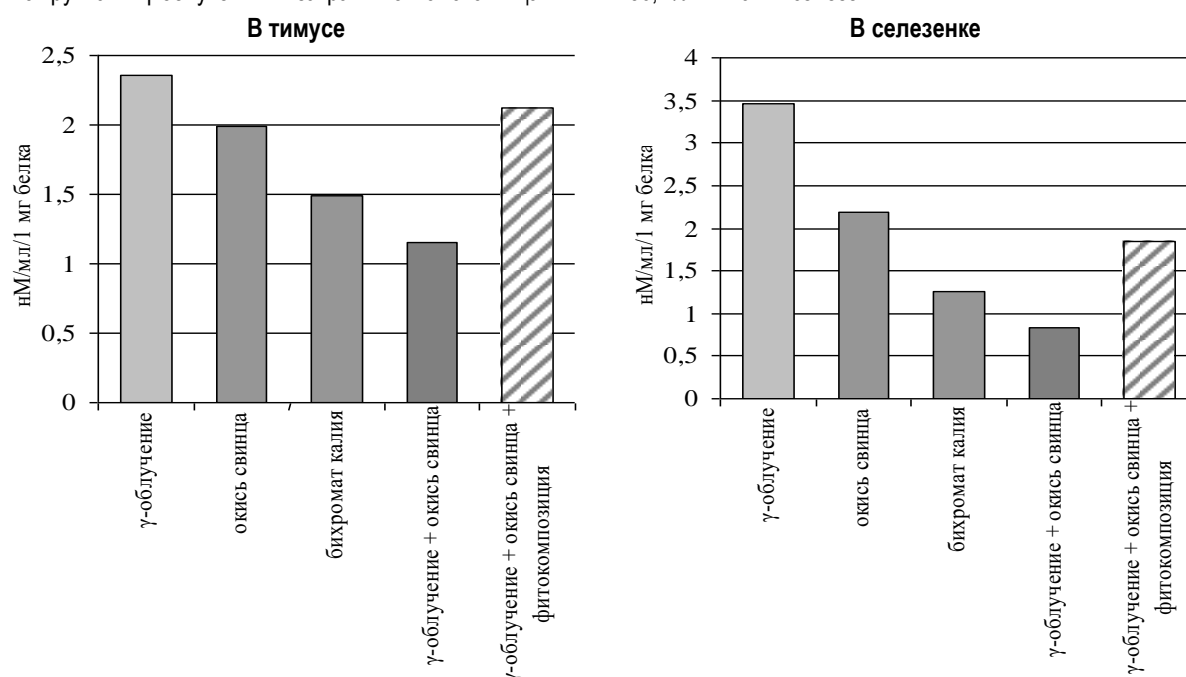


Рисунок 3. Особенности активности ГПО в тканях тимуса и селезенки в зависимости от группы.

(Figure 3. Features of GPO activity in thymus and spleen tissues depending on the group.)

Активность ГПО в тимусе оказалась наиболее высокой в двух группах - γ -облучения и коррекции его сочетанного воздействия с окисью свинца фитокомпозицией. Соответственно, самые низкие значения наблюдались в группе сочетанного воздействия без фитокомпозиции.

В селезенке также наблюдалось последовательное снижение активности ГПО в ряду γ -облучение – тяжелые металлы – сочетанное воздействие. Использование фитокомпозиции давало большую степень коррекции в сравнении с тимусом (84,3% и 120,2%, $p < 0,01$ в обоих случаях).

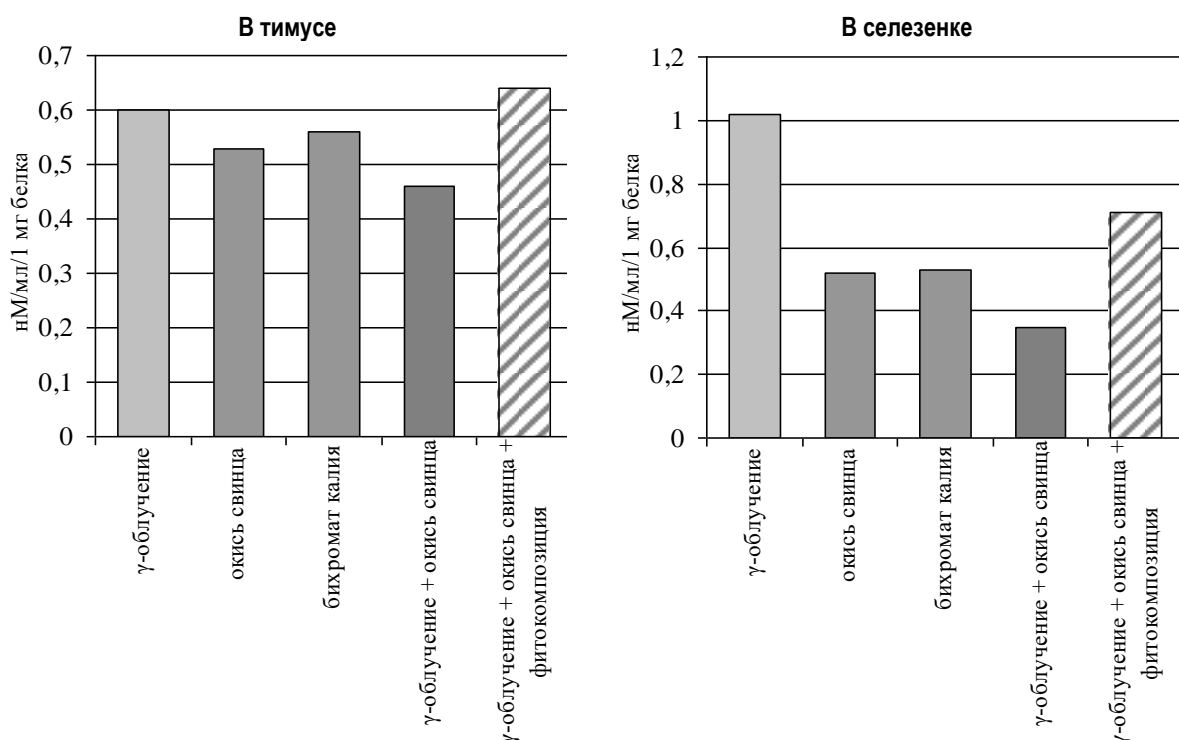
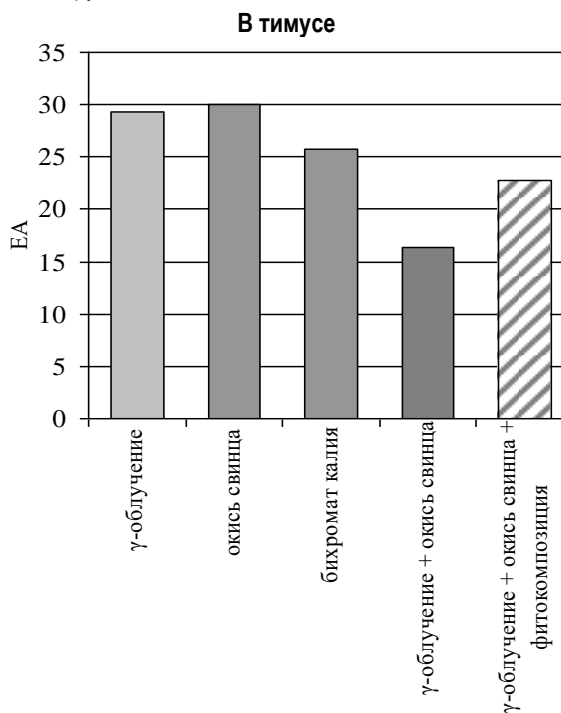


Рисунок 4. Особенности активности ГР в тканях тимуса и селезенки в зависимости от группы.

(Figure 4. Peculiarities of GR activity in thymus and spleen tissues depending on the group.)

В тканях тимуса по сериям экспериментов наблюдался значительно меньший разброс активности ГР в сравнении с остальными исследованными показателями. Различия между группами не достигали степени статистической значимости. Заметное превышение над уровнем сочетанного воздействия было определено только при применении фитокомпозиции, при этом показатель в данной группе был наиболее высоким.



Напротив, в тканях селезенки было выявлено резкое угнетение активности фермента при введении тяжелых металлов и особенно при сочетанном воздействии γ-облучения и оксида свинца. Было выявлено значимое превышение показателя при применении фитокомпозиции (102,9%, $p < 0,01$).

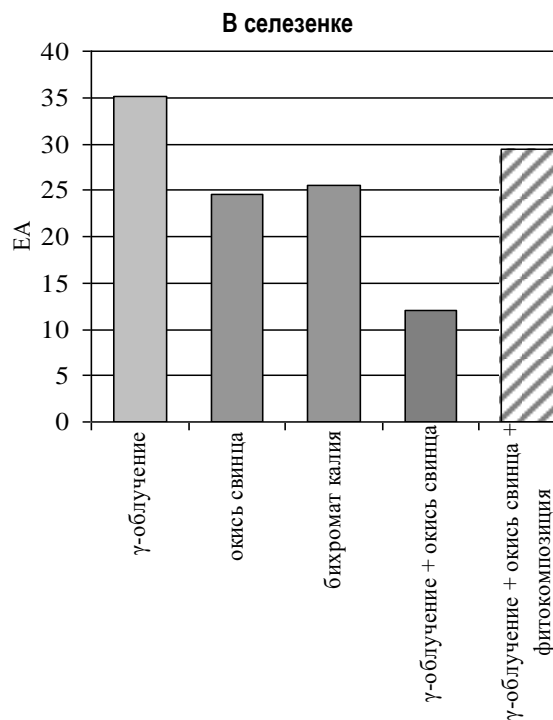


Рисунок 5. Особенности активности КАТ в тканях тимуса и селезенки в зависимости от группы.

(Figure 5. Features of CAT activity in thymus and spleen tissues depending on the group).

При сравнении активности КАТ в исследованных органах было определено наиболее выраженное снижение также в серии экспериментов с сочетанием γ-облучения и оксида свинца. В тканях тимуса использование фитокомпозиции обеспечило определенную коррекцию показателя, однако, уровень его оказался ниже, чем в трех экспериментальных группах с изолированными воздействиями.

В тканях селезенки степень снижения активности фермента при сочетанном негативном воздействии была гораздо более высокой, также как и степень коррекции. Различия между группами без применения и с применением фитокомпозиции составили 145,8% от уровня группы без коррекции ($p < 0,01$).

Обсуждение результатов исследования

Оценка влияния негативных факторов окружающей среды, особенно антропогенных (или техногенных) на состояние организма человека и животных, создание и апробация различных способов профилактики и коррекции патогенных эффектов остается важным направлением в медицине и биологии [14,21].

В настоящее время еще сохраняются малоизученные аспекты этой области, к числу которых относится влияние сочетаний одновременно или последовательно воздействующих факторов различной природы на отдельные процессы, ткани, органы и организм в целом. Нами избран один из таких аспектов, а именно – влияние физических и химических факторов

на иммунную систему и органы иммуногенеза. Среди последних исследованы тимус и селезенка, представляющие различные этапы функционирования иммунной системы – дифференцировку лимфоцитов и лимфопозы [22]. Учитывая другие функции селезенки, лимфоциты в этих органах находятся в весьма различных условиях [10].

Общим компонентом действия многих факторов внешней среды на ткани на физическом и биофизическом уровне является образование свободных радикалов. Данный механизм – ведущий для ионизирующего излучения и характерный для тяжелых металлов [4,16,18]. Поэтому свободнорадикальное окисление и состояние антиоксидантной системы было избрано направлением нашей работы.

При обсуждении результатов следует, прежде всего, указать на практическую однонаправленность процессов в обоих органах и во всех опытных группах в отношении содержания продуктов липопероксидации – оно увеличивалось. Это является естественным результатом воздействия. Различия по уровню определенных изменений связаны с интенсивностью, продолжительностью и наличием сочетаний патогенных факторов. Так, при введении в организм соединений двух тяжелых металлов – свинца и хрома – существенной разницы исследованных показателей не было. Поэтому при дальнейшем анализе сочетанного воздействия мы ограничились одним из них.

Изменения состояния ферментативного звена антиоксидантной системы были неоднозначными. В ряде опытных групп показатели активности отдельных ферментов превышали контрольные, в других – имели тенденции к снижению или были значимо ниже. Данный результат связан с особенностями регуляции антиоксидантной системы [3]. Повышение содержания в тканях (клетках) субстрата антиоксидантных ферментов потенцируют их синтез и активацию. Однако при длительном воздействии или превышении его «мощности» над компенсаторными возможностями ткани развивается вторичное угнетение ферментативного звена. Наиболее отчетливо это видно по группе сочетанного воздействия, где наблюдался наиболее выраженный рост содержания продуктов ПОЛ и однозначное угнетение ферментативного звена АОС.

Имелись определенные различия между исследованными органами, вероятно, связанные с особенностями их физиологии. Так, при однократном воздействии умеренной силы (облучение в малой дозе) наблюдалась более выраженная активация липопероксидации и угнетение антиоксидантной системы в тимусе и активация последней в селезенке. Ткани тимуса имеют значительно меньшую метаболическую активность, чем селезенки [1,15], что определяет и меньшую активность антиоксидантных механизмов в условиях обычной жизнедеятельности. Однако при длительной загрузке и сочетанном воздействии наблюдалась иная картина, с преобладанием угнетения АОС в тканях селезенки. Вероятно, на фоне мощного окислительного потенциала процессов, происходящих в этом органе постоянно, длительное дополнительное воздействие с большей вероятностью приводит к срыву.

Наконец, применение фитокомпозиции, обладающей антиоксидантной активностью, обеспечило значительную степень коррекции нарушений. Хотя изучаемые параметры не находились в пределах нормы, в обоих органах удалось предотвратить резкие нарушения, характерные для сочетанного воздействия.

Выводы:

1. Раздельное и сочетанное воздействие на организм ионизирующего излучения и металлов с переменной валентностью обуславливает активацию липопероксидации и разнонаправленные процессы в ферментативном звене антиоксидантной системы в органах иммуногенеза.

2. Сочетанное воздействие приводит к резкому усилению нарушений всех исследованных параметров.

3. Применение фитокомпозиции при сочетанном воздействии ионизирующего излучения и металлов переменной валентности обеспечивает существенную профилактику нарушений липопероксидации и антиоксидантной защиты в органах иммуногенеза.

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. Абдулкадер А. Характеристика митохондриального окисления селезенки крыс // Проблемы здоровья и экологии. 2007. 4. С.78-81.
2. Аклеев А.А., Долгушин И.И. Особенности иммунного статуса у людей, перенесших хронический лучевой синдром, в отдаленные сроки. Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра). 2018. 27(2): 23-29.
3. Бакуев М.М., Магомедов К.К., Шахбанов Р.К., Магомедов М.А. Состояние антиоксидантных систем при различных патологических состояниях организма // Известия Дагестанского государственного педагогического университета // Естественные и точные науки. 2012. №6. С.28-43.
4. Воронина Е.В., Дулов Е.Н., Иванова А.Г., Бикчантаев М.М. Физические основы дозиметрии. Радиационная безопасность. Учебное пособие к общему физическому практикуму, раздел ядерной физики, для обучающихся по направлениям естественнонаучного профиля. – Казань, 2017. – 24 с.
5. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // Лаб. дело. 1983. №3. С.33-35.
6. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. – М., Практика, 1998. – 459 с.
7. Дворник А.М., Аверин В.С., Гулаков А.В. Безопасность жизнедеятельности человека. Радиационная безопасность. Гомель, 2016: 83 с.
8. Журавская А.Н. Биологические эффекты малых доз ионизирующих излучений (обзор) // Наука и образование. 2016. 2. С.94-102.
9. Ильин А.А., Горощенкова О.А. Свинец: история и современность // Молодежный вестник ИРГТУ. 2022. 12(3): 539-547.
10. Кашкин К.П. Иммунная система: морфофункциональная организация периферических лимфоидных органов // Мед.иммунология. 2009. Т.1,№1-2. С.11-16.
11. Моин В.И. Простой и чувствительный метод определения глутатионпероксидазы в эритроцитах // Лаб. дело. 1986. №12. С.724-727.
12. Омарова М.Н., Оракбай Л.Ж., Черепанова Л.Ю., Глубоковских Л.К. современные аспекты комплексной оценки медико-экологической ситуации в мегаполисе (аналитический обзор) // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2015. № 12-5. С. 830-837.
13. Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 25 июля 2007 года №442. «Об утверждении Правил проведения доклинических исследований, медико-биологических экспериментов и клинических испытаний в Республике Казахстан». https://online.zakon.kz/Document/?doc_id=30121754. (Дата обращения: 14.06.2022)
14. Ракитский В.Н., Кузьмин С.В., Авалиани С.Л., Шашина Т.А., Додина Н.С., Кислицин В.А. Оценка и управление рисками здоровью: современные вызовы и пути решения. Анализ риска здоровью – 2020 совместно

с Международной встречей по окружающей среде и здоровью RISE-2020 и круглым столом по безопасности питания. Материалы X Всероссийской научно-практической конференции с международным участием (Пермь, 13-15 мая 2020 г.). Том 1. – С.15-20.

15. Робинсон Н.В., Труфакин В.А. Метаболическое обеспечение процессов пролиферации, миграции, апоптоза, дифференцировки лимфоцитов // Метаболические механизмы иммунореактивности: тезисы докл. науч.-практ. конференции. Красноярск, 2004. С. 92–94.

16. Рогожин В.В., Курилюк Т.Т., Кершенгольц Б.М. Способ определения концентрации маломолекулярной диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты. Патент Российской Федерации № 2112241. 1998.

17. Рысбекова Н.Н., Нурмухамбетов А.Н., Аскарлова А.Е., Аканов А.А. Роль тяжелых металлов в развитии анемий (обзор литературы) // Вестник КазНМУ. 2013. №3. С.46-51.

18. Скугорева С.Г., Ашихмина Т.Я., Фокина А.И., Ляпина Е.И. Химические основы токсического действия тяжелых металлов (обзор) // Теоретическая и прикладная экология. 2016. 1. С.4-13.

19. Теплая Г.А. Тяжелые металлы как фактор загрязнения окружающей среды (обзор литературы) // Астраханский вестник экологического образования. 2013. 4: 182-192.

20. Узбеков Д.Е., Кайрханова Ы.О., Хоши М.М., Чайжунусова Н.Ж., Шабдарбаева Д.М., Саякенов Н.Б., Албасова С.А., Толегенов М.М., Рахымбеков Т.К. Влияние радиационного излучения на иммунную систему // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016. 8(4): 538-541.

21. Ушаков И.Б., Володин А.С., Чикова С.С., Зуева Т.В. Защита здоровья населения от вредного воздействия факторов экологической обстановки // Экология человека. 2006. 8. С.3-8.

22. Черешнев В.А. Иммунофизиология. Екатеринбург, 2017. – 260 с.

23. Шиманов В.Г., Мукимов Т.Х., Кучинский С.Ю., Аслидинов С.Д., Халиков Р.А. Способ определения активности каталазы в биологических объектах. Патент Российской Федерации №2027171. – 1995.

24. Schraufnagel D.E., Balmes J.R., Cowl C.T. et al. Air Pollution and Noncommunicable Diseases: A Review by the Forum of International Respiratory Societies' Environmental Committee, Part 2: Air Pollution and Organ Systems. Chest. 2019 Feb. 155(2):417-426. doi: 10.1016/j.chest.2018.10.041.

25. Tiffon C. The Impact of Nutrition and Environmental Epigenetics on Human Health and Disease. Int J Mol Sci. 2018 Nov 1;19(11):3425. doi: 10.3390/ijms19113425.

26. Wendell P.Z. Distribution of glutathione reductase and detection of glutathionecystine transhydrogenase in rat tissues // Biochim. Biophys. Acta. 1968. Vol.159, №1. P.179-181.

References: [1-23]

1. Abdulkader A. Kharakteristika mitokhondrial'nogo okisleniya selezenki krysa [Characteristics of mitochondrial oxidation of the rat spleen]. *Problems of health and ecology*

[Problems of health and ecology]. 2007. 4. pp.78-81. [in Russian]

2. Akleev A.A., Dolgushin I.I. Osobennosti immunnogo statusa u lyudey, perenesshikh khronicheskiy luchevoy sindrom, v otdalonnyye sroki [Features of the immune status in people who have undergone chronic radiation syndrome in the long term]. *Radiatsiya i risk. Byulleten' Natsional'nogo radiatsionno-epidemiologicheskogo registra* [Radiation and Risk. Bulletin of the National Radiation and Epidemiological Register. 2018. 27(2): 23-29. [in Russian]

3. Bakuev M.M., Magomedov K.K., Shakhbanov R.K., Magomedov M.A. Sostoyaniye antioksidantnykh sistem pri razlichnykh patologicheskikh sostoyaniyakh organizma. *Estestvennye i tochnyye nauki* [The state of antioxidant systems in various pathological conditions Of the body]. *Izvestiya Dagestanskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta* [Proceedings of the Dagestan State Pedagogical University 2012. No. 6. P.28-43. [in Russian]

4. Voronina E.V., Dulov E.N., Ivanova A.G., Bikhantaev M.M. Fizicheskiye osnovy dozimetrii. *Radiatsionnaya bezopasnost'* [Basis of dosimetry. Radiation safety]. *Uchebnoye posobie k obshchemu fizicheskomu praktikumu, razdel yadernoy fiziki, dlya obuchayushchikhsya po napravleniyam estestvennonauchnogo profilya* [Textbook for the general physical workshop, section of nuclear physics, for students in the areas of natural sciences]. Kazan, 2017. - 24 p. [in Russian]

5. Gavrilov V.B., Mishkorudnaya M.I. Spektrofotometricheskoe opredelenie soderzhaniya gidroperekisei lipidov v plazme krovi [Spectrophotometric determination of the content of lipid hydroperoxides in blood plasma]. *Laboratornoye delo*. [laboratory business]. 1983. No.3. P.33-35. [in Russian]

6. Glantz S. Medico-biologicheskaya statistika. [Medico-biological statistics]. Transl. from English. - M., Practice, 1998. - 459 p. [in Russian]

7. Dvornik A.M., Averin V.S., Gulakov A.V. Bezopasnost' zhiznedeyatel'nosti cheloveka. *Radiatsionnaya bezopasnost'*. [Human life safety. Radiation safety]. Gomel, 2016: P.83. [in Russian]

8. Zhuravskaya A.N. Biologicheskkiye efekty malyykh doz ioniziruyushchikh izlucheniyy (obzor). [Biological effects of low doses of ionizing radiation (review)]. *Nauka i obrazovaniye* [Science and education]. 2016. 2. P.94-102. [in Russian]

9. Ilyin A.A., Goroshenova O.A. Svinets: istoriya i sovremennost'. [Lead: history and modernity]. *Molodezhnyy vestnik IRGTU* [Youth Bulletin of ISTU]. 2022. 12(3): 539-547. [in Russian]

10. Kashkin K.P. Immunnaya sistema: morfofunktsional'naya organizatsiya perifericheskikh limfoidnykh organov. [Immune system: morphofunctional organization of peripheral lymphoid organs]. *Med.immunologiya*. [Medical Immunology]. 2009. V.1, No. 1-2. - P.11-16. [in Russian]

11. Moin V.I. Prostoy i chuvstvitel'nyy metod opredeleniya glutationperoksidazy v eritrotsitakh [A simple and sensitive method for the determination of glutathione peroxidase in erythrocytes]. *Laboratornoye delo*. [laboratory business]. 1986. No.12. P.724-727. [in Russian]

12. Omarova M.N., Orakbai L.Zh., Cherepanova L.Yu., Glubokovskikh L.K. *Sovremennyye aspekty kompleksnoi otsenki mediko-ekologicheskoi situatsii v megapolise (analiticheskiy obzor)* [Modern aspects of a comprehensive assessment of the medical and environmental situation in a metropolis (analytical review)]. *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy* [International Journal of Applied and Fundamental Research]. 2015. No. 12-5. P. 830-837. [in Russian]
13. Prikaz Ministra zdravookhraneniya Respubliki Kazakhstan ot 25 iyulya 2007 goda. [Order of the Minister of Health of the Republic of Kazakhstan dated July 25, 2007] No. 442. «Ob utverzhdenii Pravil provedeniya doklinicheskikh issledovaniy, mediko-biologicheskikh eksperimentov i klinicheskikh ispytaniy v Respublike Kazakhstan» [On approval of the Rules for conducting preclinical studies, biomedical experiments and clinical trials in the Republic of Kazakhstan]. https://online.zakon.kz/Document/?doc_id=30121754. (accessed: 14.06.2022) [in Russian]
14. Rakitsky V.N., Kuzmin S.V., Avaliani S.L., Shashina T.A., Dodina N.S., Kislitsin V.A. *Otsenka i upravleniye riskami zdorov'yu: sovremennyye vyzovy i puti resheniya*. [Assessment and management of health risks: modern challenges and solutions]. *Analiz riska zdorov'yu – 2020 sovместno s Mezhdunarodnoi vstrechei po okruzhayushchei srede i zdorov'yu RISE-2020 i kruglym stolom po bezopasnosti pitaniya*. [Health Risk Analysis 2020 in conjunction with the International Meeting on Environment and Health RISE-2020 and the Food Safety Roundtable]. *Materialy X Vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem* [Materials of the X All-Russian scientific and practical]. Perm', 13-15 maya 2020 g. [Perm, May 13-15, 2020] Tom 1. – P.15-20. [in Russian].
15. Robinson N.V., Trufakin V.A. *Metabolicheskoye obespecheniye protsessov proliferatsii, migratsii, apoptoza, differentsirovki limfotsitov*. [Metabolic support of the processes of proliferation, migration, apoptosis, differentiation of lymphocytes]. *Metabolicheskie mekhanizmy immunoreaktivnosti: tezisy dokl. nauch.-prakt. konferentsii*. Krasnoyarsk. [Metabolic mechanisms of immunoreactivity: abstracts of reports. scientific-practical conferences]. Krasnoyarsk, 2004. P. 92–94. [in Russian]
16. Rogozhin V.V., Kurilyuk T.T., Kershengolts B.M. *Sposob opredeleniya kontsentratsii malonovogo dial'degida s pomoshch'yu tiobarbiturovoy kisloty*. [Method for determining the concentration of malondialdehyde using thiobarbituric acid]. Patent Rossiiskoi Federatsii № 2112241. [Patent of the Russian Federation]. №2112241. - 1998. [in Russian]
17. Ryspekova N.N., Nurmukhambetov A.N., Askarova A.E., Akanov A.A. *Rol' tyazhelykh metallov v razvitiy anemiy (obzor literatury)*. [The role of heavy metals in the development of anemia (literature review)]. *Vestnik KazNMU*. [Bulletin of KazNMU]. 2013. №3. P.46-51. [in Russian]
18. Skugoreva S.G., Ashikhmina T.Ya., Fokina A.I., Lyalina E.I. *Khimicheskiye osnovy toksicheskogo deystviya tyazhelykh metallov (obzor)*. [Chemical bases of toxic action of heavy metals (review)]. *Teoreticheskaya i prikladnaya ekologiya* [Theoretical and applied ecology]. 2016. 1. P.4-13. [in Russian]
19. Teplaya G.A. *Tyazhelye metally kak faktor zagryazneniya okruzhayushchey sredy (obzor literatury)*. [Heavy metals as a factor in environmental pollution (literature review)]. *Teoreticheskaya i prikladnaya ekologiya*. [Astrakhan Bulletin of Ecological Education]. 2013. 4:182-192. [in Russian]
20. Uzbekov D.E., Kairkhanova Y.O., Hoshi M.M., Chaizhunusova N.Zh., Shabdarbaeva D.M., Sayakenov N.B., Apbasova S.A., Rakhypbekov T.K. *Vliyaniye radiatsionnogo izlucheniya na immunnuyu sistemu*. [Effect of radiation on the immune system]. *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy* [International Journal of Applied and Basic Research]. 2016. 8(4): 538-541. [in Russian]
21. Ushakov I.B., Volodin A.S., Chikova S.S., Zueva T.V. *Zashchita zdorov'ya naseleniya ot vrednogo vozdeystviya faktorov ekologicheskoy obstanovki* [Protection of public health from the harmful effects of environmental factors]. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2006. 8. P.3-8. [in Russian]
22. Chereshev V.A. *Immunofiziologiya* [Immunophysiology]. Ekaterinburg [Ekaterinburg]. 2017. P.260.
23. Shimanov V.G., Mukimov T.Kh., Kuchinsky S.Yu., Aslidinov S.D., Khalikov R.A. *Sposob opredeleniya aktivnosti katalazy v biologicheskikh ob'yektakh*. [Method for determining catalase activity in biological objects]. Patent Rossiiskoi Federatsii №2027171 [Patent of the Russian Federation No. 2027171]. 1995. [in Russian]

Контактная информация:

Нурмадиева Галия Турсынгазыевна – заместитель декана ШОЗСФСД, НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.

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

e-mail: amralinova_1988@mail.ru

Телефон: +7 771 975 42 85

Получена: 28 июня 2022 / Принята: 04 февраля 2023 / Опубликовано online: 28 февраля 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.1.019

ЭОЖ 614.876

ИОНДАУШЫ СӘУЛЕНІҢ ЖЕДЕЛ ЖӘНЕ АЛШАҚ КЕЗЕҢДЕ ЕГЕУҚҰЙРЫҚТАРДЫҢ ЖІҢІШКЕ ІШЕК МИКРОФЛОРАСЫНА ӘСЕРІ

Ынкар О. Кайрханова¹, <https://orcid.org/0000-0001-9533-1723>

Гаухар К. Амантаева¹, <https://orcid.org/0000-0002-8422-7936>

Бакытбек С. Советов¹, <https://orcid.org/0000-0001-9291-558X>

Меруерт М. Мәлік¹, <https://orcid.org/0000-0003-2332-967X>

Фарида С. Рахимжанова¹, <http://orcid.org/0000-0003-1711-2167>

Айгерим О. Кайрханова¹, <https://orcid.org/0000-0003-2472-5148>

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

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

Түйіндеме

Өзектілігі. Адамның ішек микробиотасы ішек жолының шырышты қабатын мекендейтін микроорганизмдер (бактериялар, вирустар, археялар және протистер) ретінде анықталады. Микробиота адам ағзасымен тығыз қарым-қатынаста болады: ие организмі тіршілік ету ортасын және қоректік заттарды қамтамасыз етсе, ал микроорганизмдер ағзаны патогенді қоздырғыштардан қорғайды, иммунологиялық, зат алмасу және қозғалыс функцияларының қалыпты сақталуына ықпал етеді.

Жұмыстың мақсаты – иондаушы сәуленің егеуқұйрықтардың жіңішке ішек микрофлорасы жағдайына әсерін зерттеу.

Зерттеу материалдары мен әдістері: Зерттеу дизайны -эксперименталды. Зерттеу әдістері: бактериологиялық. Зерттеу объектісі болып салмақтары 220г (95% СА:203-238) құрайтын, Алматы қаласындағы карантинді және зоонозды аурулар Қазақ Ғылыми орталығынан алған, «Wistar» тұқымдасына жататын, аталық жынысты, он апталық ақ егеуқұйрықтарға алынды. Тәжірибенің жоспарына сай жануарлар 2 топқа бөлінді. Іріктеу көлемін есептеу үшін «Power and Sample Size Analysis» бағдарламасы қолданылды. Тәжірибе жүргізуге қажетті егеуқұйрықтар саны 80 болды. Бірінші зерттеу тобы (n=40) егеуқұйрықтары нейтронды-белсендендірілген марганец (⁵⁶Mn) ұнтағының ингаляциясына ұшыратылды. Бұл топ үшін жылулық нейтрондардың флюенсі 8×10^{14} н/см² болды. Екінші топ (n=40), яғни бақылау тобын интактты егеуқұйрықтар құрады. Тәжірибе ғылыми мақсатта қолданылатын жануарларды қорғау бойынша Европалық парламенттің Директивасына сәйкес, Семей қаласының Мемлекеттік медицина университетінің Этикалық комитетінде қарастырылып, бекітілді (№3.1 хаттама 28.11.2019ж.).

Зерттеу нәтижелері. Зерттеу нәтижесіне сәйкес шағын дозада ішкі сәулеленуден кейін жедел кезеңде, яғни зерттеудің үшінші күні эксперименттік жануарлардың жіңішке ішек микрофлорасының дисбактериозы анықталды. Дисбактериоз ішектің қалыпты микрофлорасы өкілдері бифидобактериялар 5,47 (5,30; 5,47) (p = 0,001) мен ішек таяқшасы 5,47 (5,30; 5,47) (p = 0,001) мөлшерінің азаюымен көрінді. Ал бақылау тобымен салыстырғанда шартты патогенді микроорганизмдер цитробактер 6,3 (3,14; 6,47) (p = 0,001), кандида туыстастығының саңырауқұлақтары 4,3 (4,1; 4,47) (p = 0,001) мен алтындалған стафилокок мөлшерінің 3,47 (3,30; 3,69) (p = 0,001) статистикалық мәнді көбеюі анықталды. Ішкі сәулену (⁵⁶Mn) әсеріне ұшыраған топтарда алшақ кезеңде жіңішке ішек микрофлорасының сіртіндеп қалпына келуін байқауға болады. Тек қалыпты микрофлораның негізгі пайдалы өкілі лактобактериялар санынң екі есе азаюы анықталды. Ішкі сәулеленуге ұшыраған егеуқұйрықтардың жіңішке ішек микрофлорасында лактобактериялар саны 2,0 г (2,0; 2,15) (p = 0,001) дейін төмендеді.

Қорытынды. Шағын дозадағы ішкі сәулелену егеуқұйрықтардың қалыпты микрофлорасының бұзылуына әкеледі.

Түйінді сөздер: қалыпты микрофлора, ішкі сәуле, шағын доза, эксперимент.

Abstract

INFLUENCE OF IONIZING RADIATION ON THE MICROFLORA OF THE SMALL INTESTINE OF RATS ON THE ISLAND AND IN THE DISTANT PERIOD

Ynkar O. Kairkhanova¹, <https://orcid.org/0000-0001-9533-1723>

Gaukhar K. Amantayeva², <https://orcid.org/0000-0002-8422-7936>

Bakytbek S. Sovetov³, <https://orcid.org/0000-0001-9291-558X>

Meruert M. Malik¹, <https://orcid.org/0000-0003-2332-967X>

Farida S. Rakhimzhanova¹, <http://orcid.org/0000-0003-1711-2167>

Aigerim O. Kairkhanova¹, <https://orcid.org/0000-0003-2472-5148>

Ainur S. Krykpayeva¹, <http://orcid.org/0000-0001-7701-9832>

¹ NCJSC «Semey Medical University», Semey c., the Republic of Kazakhstan;

Background. Human intestinal microbiota is defined as microorganisms (bacteria, viruses, archaea and protists) that inhabit the mucous membrane of the intestinal tract. The microbiota is in close contact with the human body: the host organism provides the environment and nutrients, and microorganisms protect the body from pathogens, contribute to the normal maintenance of immunological, metabolic and motor functions.

The aim of the study was to study the effect of ionizing radiation on the small intestinal microflora of rats.

Research materials and methods: Research design - experimental. Research methods: bacteriological. The object of study was ten-week-old white rats weighing 220 g (95% CA: 203-238) from the Kazakh Research Center for Quarantine and Zoonotic Diseases in Almaty, belonging to the Wistar family. According to the plan of the experiment, the animals were divided into 2 groups. The Power and Sample Size Analysis program was used to calculate the sample size. The number of rats required for the experiment was 80. In the first study group (n = 40), rats were inhaled neutron-activated manganese (⁵⁶Mn) powder. The flux of thermal neutrons for this group was 8×10^{14} n / cm². The second group (n = 40), ie the control group, consisted of intact rats. The experiment was reviewed and approved by the Ethics Committee of the State Medical University of Semey in accordance with the Directives of the European Parliament on the protection of animals used for scientific purposes (Protocol .13.1 dated 28.11.2019).

Research results. According to the results of the study, dysbacteriosis of the intestinal microflora of experimental animals was detected in the acute period after internal radiation in small doses, ie on the third day of the study. Dysbacteriosis was manifested by a decrease in the amount of normal intestinal microflora bifidobacteria 5.47 (5.30; 5.47) (p = 0.001) and Escherichia coli 5.47 (5.30; 5.47) (p = 0.001). In comparison with the control group, conditionally pathogenic microorganisms were found to be 6.3 (3.14; 6.47) (p = 0.001), 4.3 (4.1; 4.47) (p = 0.001) and gilded staphylococci of Candida relatives. An increase in the statistical value of 3.47 (3.30; 3.69) (p = 0.001) was detected. In groups exposed to internal radiation (⁵⁶Mn), the recovery of the intestinal microflora can be observed in the distant period. Only a twofold decrease in the number of lactobacilli, the main beneficial representative of the normal microflora, was found. The number of lactobacilli in the bitter intestinal microflora of internally irradiated rats decreased to 2.0 g (2.0; 2.15) (p = 0.001).

Conclusion. Small doses of internal radiation lead to disruption of the normal microflora of rats.

Keywords: normal microflora, internal radiation, small dose, experiment.

Резюме

ВЛИЯНИЕ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ НА МИКРОФЛОРУ ТОНКОГО КИШЕЧНИКА КРЫС В ОСТРОМ И ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ

Ынкар О. Кайрханова¹, <https://orcid.org/0000-0001-9533-1723>

Гаухар К. Амантаева², <https://orcid.org/0000-0002-8422-7936>

Бакытбек С. Советов³, <https://orcid.org/0000-0001-9291-558X>

Меруерт М. Малик¹, <https://orcid.org/0000-0003-2332-967X>

Фарида С. Рахимжанова¹, <http://orcid.org/0000-0003-1711-2167>

Айгерим О. Кайрханова¹, <https://orcid.org/0000-0003-2472-5148>

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

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

Актуальность. Кишечная микробиота человека определяется как микроорганизмы (бактерии, вирусы, археи и протисты), населяющие слизистую оболочку кишечного тракта. Микробиота находится в тесном контакте с организмом человека: организм хозяина обеспечивает среду и питательные вещества, а микроорганизмы защищают организм от патогенов, способствуют нормальному поддержанию иммунологических, метаболических и двигательных функций.

Целью исследования было изучение влияния ионизирующего излучения на микрофлору тонкого кишечника крыс.

Материалы и методы исследования: Дизайн исследования - экспериментальный. Методы исследования: бактериологический. Объектом исследования служили белые крысы десятидневного возраста массой 220 г (95% СА: 203-238) из Казахского научного центра карантинных и зоонозных болезней в Алматы, принадлежащие к семейству Вистар. По плану эксперимента животные были разделены на 2 группы. Программа Power and Sample Size Analysis использовалась для расчета размера выборки. Для эксперимента потребовалось 80 крыс. В первой группе исследования (n = 40) крысам вдыхали нейтронно-активированный порошок марганца (⁵⁶Mn). Поток тепловых нейтронов для этой группы составил 8×10^{14} н/см². Вторую группу (n = 40), т. е. контрольную, составили интактные крысы. Эксперимент рассмотрен и одобрен Комитетом по этике ГМУ г. Семей в соответствии с

Директивами Европейского парламента по защите животных, используемых в научных целях (Протокол .13.1 от 28.11.2019).

Результаты исследования. По результатам исследования дисбактериоз кишечной микрофлоры экспериментальных животных выявляли в остром периоде после внутреннего облучения в малых дозах, т. е. на третьей сутки исследования. Дисбактериоз проявлялся снижением количества нормальной микрофлоры кишечника бифидобактерий 5,47 (5,30; 5,47) ($p = 0,001$) и кишечной палочки 5,47 (5,30; 5,47) ($p = 0,001$). По сравнению с контрольной группой условно-патогенных микроорганизмов выявлено 6,3 (3,14; 6,47) ($p = 0,001$), 4,3 (4,1; 4,47) ($p = 0,001$) и золотистых стафилококков родственников *Candida*. 3,47 (3,30; 3,69) ($p = 0,001$). В группах, подвергшихся внутреннему облучению (56Мп), восстановление кишечной микрофлоры можно наблюдать в отдаленном периоде. Выявлено лишь двукратное снижение количества лактобактерий, основного полезного представителя нормальной микрофлоры. Количество лактобацилл в микрофлоре тонкого кишечника крыс, подвергшихся внутреннему облучению, уменьшилось до 2,0 г (2,0; 2,15) ($p = 0,001$).

Вывод. Малые дозы внутреннего облучения приводят к нарушению нормальной микрофлоры тонкого кишечника крыс.

Ключевые слова: нормальная микрофлора, внутреннее облучение, малая доза, эксперимент.

Библіографіялық сілтеме:

Кайрханова Ы.О., Амантаева Г.К., Советов Б.С., Малик М.М., Рахимжанова Ф.С., Кайрханова А.О., Крякпаева А.С. Иондаушы сәуленің жедел және алшақ кезеңде егеуқұйрықтардың жіңішке ішек микрофлорасына әсері // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2023. 1(Т.25). Б. 152-159. doi 10.34689/SH.2023.25.1.019

Kairkhanova Y.O., Amantayeva G.K., Sovetov B.S., Malik M.M., Rakhimzhanova F.S., Kairkhanova A.O., Krykpaeva A.S. Influence of ionizing radiation on the microflora of the small intestine of rats on the island and in the distant period // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 1, pp. 152-159. doi 10.34689/SH. 2023.25.1.019

Кайрханова Ы.О., Амантаева Г.К., Советов Б.С., Малик М.М., Рахимжанова Ф.С., Кайрханова А.О., Крякпаева А.С. Влияние ионизирующего излучения на микрофлору тонкого кишечника крыс в остром и отдаленном периоде // Наука и Здравоохранение. 2023. 1(Т.25). С. 152-159. doi 10.34689/SH. 2023.25.1.019

Өзектілігі.

Адамның ішек микробиотасы ішек жолының шырышты қабатын мекендейтін микроорганизмдер (бактериялар, вирустар, археялар және протистер) ретінде анықталады. Микробиота адам ағзасымен тығыз қарым-қатынаста болады: ие организмі тіршілік ету ортасын және қоректік заттарды қамтамасыз етсе, ал микроорганизмдер ағзаны патогенді қоздырғыштардан қорғайды, иммунологиялық, зат алмасу және қозғалыс функцияларының қалыпты сақталуына ықпал етеді [19]. Оның құрамы салыстырмалы түрде тұрақты, дегенмен тепе-теңдіктің бұзылуы әртүрлі факторлардың әсерінен болуы мүмкін және олар әртүрлі аурулармен байланысты екені белгілі. Адамдар күнделікті қоршаған орта мен медициналық процедуралардан иондаушы сәулеленуге ұшырайды және асқазан-ішек жолдарының жанама әсерлері жиі кездеседі [6].

19 ғасырдың аяғында радиоактивтілік құбылысы ашылғаннан бері адамзат иондаушы сәулеленудің адамға және тірі ағзаларға әсерін бақылауда мол тәжірибе жинақтады. Иондаушы сәуленің биологиялық әсеріне қызығушылық оның адамзат қажеттіліктері үшін практикалық қолданылуына байланысты күрт артты. Бұл тек атом энергетикасының дамуымен ғана емес, сонымен қатар ядролық қаруды сынау және тәжірибе жүзінде медицинада қолданумен де байланысты [17].

Атом бомбасының радиациялық әсерін толық түсіну үшін бомбалардан тікелей алынған бастапқы сәулеленуден басқа, топырақтағы және басқа материалдардағы нейтрондық индукцияланған радиоизотоптардың сәулеленуін ескеру қажет [16].

Сонымен қатар, бірқатар атом өнеркәсібі объектілеріндегі апаттардан, атом бомбасын сынақтан өткізуден кейін халықтың едәуір үлкен топтары аумақтың радиоактивті ластануы нәтижесінде радиациялық фон жоғарылаған аймақтарда тұруға мәжбүр болды. Сондықтан адам ағзасына тыныс алу жолдарымен және кездейсоқ жұту кезінде түскен радиобелсенді шаңмен шағын дозада ішкі сәулелену маңыздылығын бағалау мәселелері үлкен қызығушылық тудырып, қызу талқылануда. Себебі бірқатар радионуклидтер ағзадан шығарылмайды, бұл элементтің жартылай ыдырау уақытына байланысты және сәулелену ұзақ уақытқа созылуы мүмкін [3].

Радиобелсенді заттардың ағзаға ингаляциялық жолмен түсуі кезінде тыныс алу мүшелерімен қатар, ішек те зақымдалады. Құрамында радионуклидтер қоспасы бар шаң бөлшектерінің тыныс алу жолдарымен түсуі кезінде радиобелсенді заттардың көп мөлшері ішінара жойылады және сілекеймен жұтылып, асқорту жолдарына түседі. Осылайша, асқазан-ішек жолдары қосымша және үздіксіз шағын дозада ішкі сәулеленуге ұшырайды, бұл оның зақымдалуын арттырады [8].

Иондаушы сәуленің жоғары дозаларында әртүрлі шартты-патогенді микроорганизмдердің ішектен қан мен мүшелерге тасымалдануы болады, бұл эндогенді аутоинфекциялардың пайда болуына, кейін сәулеленген ағзаның инфекциялық асқынулардан өліміне әкеледі [5].

Қазіргі кезде радиациялық апаттардан және сынақтардан кейін радиациялық ластанған территорияларда тұратын тұрғындардың көп бөлігі айқын емес ішкі сәулеленуге ұшырауда. Сондықтан

ішек микрофлорасына радиациялық факторлардың әсерін зерттеу ағзаның бейспецификалық резистенттілігінің гомеостаз жағдайын бағалау және болжау үшін өзекті болып табылады.

Зерттеудің мақсаты: иондаушы сәулелің егеуқұйрықтардың ішек микрофлорасы жағдайына әсерін зерттеу

Зерттеу материалдары мен әдістері. Зерттеу дизайны. Эксперименталды. Зерттеу әдістері: Бактериологиялық. Зерттеу объектісі болып салмақтары 220г (95% СА:203-238) құрайтын, Алматы қаласындағы карантинді және зоонозды аурулар Қазақ Ғылыми орталығынан алған, «Wistar» тұқымдасына жататын, аталық жынысты, он апталық ақ егеуқұйрықтарға алынды.

Тәжірибенің жоспарына сай жануарлар 2 топқа бөлінді. Іріктеу көлемін есептеу үшін «Power and Sample Size Analysis» бағдарламасы қолданылды, нәтижесінде тәжірибеге 80 егеуқұйрық алынды. Бірінші зерттеу тобы (n=40) егеуқұйрықтары нейтронды-белсендендірілген марганец (^{56}Mn) ұнтағының ингаляциясына ұшыратылды. Бұл топ үшін жылулық нейтрондардың флюенсі 8×10^{14} н/см² болды. Екінші топ (n=40), яғни бақылау тобын интакты егеуқұйрықтар құрады.

Тәжірибе жүргізу барысында зерттеу материалын алмас бұрын егеуқұйрықтардың эвтаназиясы изофлуранмен жасалған наркоз арқылы жүргізілді. Ол үшін егеуқұйрықтарды қақпағы жабылатын бокске орналастырып, изофлуран ертіндісі сіңірілген мақта бокске салынды. 2-3 минут аралығында егеуқұйрықтың қозғалысы тежелгеннен кейін жануардың депонитациясы жүргізілді.

Бактериологиялық зерттеу әдісіне сипаттама:

Зерттеу материалы ретінде 3 және 60 тәулікте тәжірибелік егеуқұйрықтардың жіңішке ішегінің бөліндісі стерильді ыдысқа алынды. Зерттеу материалы 2 сағат ішінде «Семей қ. жұқпалы аурулар ауруханасының» бактериологиялық лабораториясына бактериологиялық талдауға жіберілді. Микробиологиялық зерттеулер Л.И. Кафарский мен Н.А. Коршунов ұсынған әдіске сәйкес жүргізілді. Стерильді жағдайда жіңішке ішектің шырышты қабатының биопаттарды химустан босатылып, салмағы өлшенді. Материал рН 7,0 фосфат буферінің стерильді ертіндісіне 1:10 қатынасында салынды және муцинды сұйылту мақсатында 2 сағат ұсталды. Содан кейін зерттеу материалынан жағынды жасалып, Грам әдісімен боялды және 10^{-2} - 10^{-4} концентрациясында сұйылтылулар дайындалды. Суспензияның әрбір сұйылтуы бірдей көлемде (0,1 мл) сәйкес сұйық қорек ортасына немесе сәйкес қорек ортасының бетіне орналастырылып, стерильді шпательмен қорек ортасының бетіне жайылды. Себулер 37°C температурада және атмосферадағы оттегінің сәйкес концентрациясында инкубацияланды.

Микроорганизм-дердің идентификациясы микробиологиялық анализатор «Multiskan-Ascent» және коммерциялық тест жүйелердің (ЭНТЕРОтест-24, СТАФИтест-16, Стрептотест-16, Кандида тест-21, Эн-КОККУСтест-16; API 50 CHL – лактобациллалар мен бифидобактериялардың идентификациясы үшін («Биомерье»)) көмегімен жүргізілді. 1 грамм материалдағы бактериялардың саны

себу кезінде кем дегенде 10 колонияның өсуі анықталған максималды сұйылтудағы микроорганизмдердің өскен колониялар санына сәйкес есептелді. Бұл кезде себілген материалдың көлемі есепке алынды. 1 грамм нәжістегі микроорганизмдердің әрбір тобын есептеу мына формула бойынша жүргізілді: $K = E/k \cdot v \cdot n$, мұндағы K – колония түзуші бірлік, E – бактериялардың жалпы саны, k – себілген материалдың саны, v – Петри тостағаншаларының саны, n – материалды сұйылту дәрежесі. 1 грамм нәжістегі бактериялардың сандық құрамының соңғы нәтижесін lg КТБ/г түрінде сипаттадық. Жануарлардан алынған материалдардан шығарылған орташа мәнді топтағы статистикалық көрсеткішті есептеу үшін қолдандық.

Тәжірибе ғылыми мақсатта қолданылатын жануарларды қорғау бойынша Еуропалық парламенттің Директивасына сәйкес, Семей қаласының Мемлекеттік медицина университетінің Этикалық комитетінде қарастырылып, бекітілді (№3.1 хаттама 28.11.2019ж.).

Статистикалық талдау. Зерттеу жұмысының сандық нәтижелерін статистикалық талдау SPSS Statistics, 20 версия компьютерлік бағдарламасының көмегімен жүргізілді. Графикалық суреттер үшін SPSS, 20 версия және Microsoft Excel 2010 пакеттері қолданылды.

Сандық деректерді талдау барысында визуальды бағалаумен және Шапиро-Уилко критерийін қолданумен іріктеудегі белгінің таралу дұрыстығына тексеру жүргізілді. Белгінің таралуы қалыпты болған жағдайда орташа мән 95% сенім аралықты (95% СА) немесе стандартты ауытқуды (SD) сипаттаумен арифметикалық орташа мәнмен - M (орташа) көрсетілді. Егер белгілердің таралуы қалыптыдан өзгеше болса, орталық шама ретінде медиана (Me) мен квартиль аралық интервалдар (Q1, Q3) пайдаланылды

Нәтижелер және қортындылар.

Тәжірибелік жануарлардың жіңішке ішек микрофлорасын шағын дозада сәулелендіргеннен кейін дамитын өзгерістерді анықтау үшін әсер еткеннен кейін ертүрлі мерзімде – 3 және 60 тәулікте эвтаназияға ұшыратылды.

Тәжірибелік жануарлардың зерттеу материалын әсер етуден кейін бактериологиялық зерттеулер үшін (сәулеленуден кейін 3 және 60 тәулікте) жіңішке ішектен зерттеу материалы алынды. Жіңішке ішектен алынған материалды стерильді ыдысқа салып, Мемлекеттік коммуналдық қазыналық кәсіпорны базасындағы «Семей қ. жұқпалы аурулар ауруханасының» бактериологиялық лабораториясына 2 сағат ішінде микробиологиялық талдауға жіберілді. Микробиологиялық зерттеулер Л.И. Кафарский мен Н.А. Коршунов ұсынған әдіске сәйкес жүргізілді.

Микрофлораның сандық құрамы тұрақсыз көрсеткіш болып табылады. Негізінен белгілердің таралуында қалыптыдан айырмашылық болды, соның салдарынан орташа мәндерді есептеу кезінде медиана және квартиль аралық интервал пайдаланылды. Манно- Уитни критерийі өлшемі 3 және 60 күн аралығында топтардың арасындағы микрофлораның сандық құрамында айырмашылықтардың болуы туралы гипотезаны қабылдауға немесе қабылдамауға шешім шығару үшін қолданылды.

Зерттеу барысында облигатты, сонымен қатар транзиторлы микрофлора өкілдерінің сандық құрамы мен анықталу жиілігі өзгерді. Анаэробтар – бифидобактериялар мен лактобактериялар санының азаюы мен шартты-патогенді бактериялар (протей, цитробактер және т.б.) санының артуы байқалды.

3-ші тәулікте қалыпты микрофлораның тұрақты өкілдері (*E.coli*, *Bifidobacter*, *Lactobater*) микроорганизмдері бойынша зерттеу тобы мен бақылау топтары арасында жүргізілген апостериорлы салыстыру жүргізілді. Зерттеу нәтижесінде қалыпты ферменттік белсенділігі бар *E.coli* және анаэробты сапрофиттер *Bifidobacter* микроорганизмдерінің көлемінің бақылау тобымен салыстырғанда статистикалық мәнді

төмендеуі байқалды ($p=0,001$). Әсер етуден кейін 3-ші тәулікте асқазан-ішек жолының қалыпты микрофлорасының пайдалы микроорганизмі *Lactobater* көлемі керсінше бақылау тобымен салыстырғанда статистикалық мәнді жоғарлады ($p=0,001$).

Шартты-патогенді микроорганизмдерге келетін болсақ *Citrobacter*, *Candida*, *Staphylococcus* бойынша-бірінші ($I-^{56}Mnx2$) ($p=0,001$) зерттеу тобында бақылау тобымен салыстырғанда статистикалық мәнді айырмашылықтар анықталды (кесте 1). *Citrobacter*, *Candidaspp.*, *Staphylococcuspp.* сияқты шартты-патогенді микроорганизмдер тек бірінші ($I-^{56}Mnx2$) зерттеу тобында анықталды

Кесте 1.

0,69 Гр дозада ішкі (^{56}Mn) сәуленің ингаляциялық әсеріне ұшырағаннан кейін 3-ші тәуліктегі егеуқұйрықтардың жіңішке ішек микрофлорасының сандық құрамының ондық логарифімі.

(Table 1. Decimal logarithm of the quantitative composition of the microflora of the small intestine of rats on the 3rd day after inhalation exposure to internal (^{56}Mn) radiation at a dose of 0.69 Gy).

Микроорганизмдер	Топтар	N	3-ші тәулікте					
			Me	Квартиль. аралық интервал		Манна – Уитни критерийі		
				Q1	Q3	U	Z	P
<i>E.coli</i>	$I-^{56}Mnx2$	40	5,47	5,30	5,47	0,00	-4,338	0,001
	II –контр.	40	7,0	5,30	7,30			
<i>E.coli+гем</i>	$I-^{56}Mnx2$	40	0	0	0	-	-	-
	II –контр.	40	0	0	0			
<i>Citrobacter</i>	$I-^{56}Mnx2$	40	6.3	6.20	6.47	24.0	-3.323	0.001
	II –контр.	40	0	0	0			
<i>Bifidobacterium spp.</i>	$I-^{56}Mnx2$	40	5.47	5.30	5.47	0.00	-4,274	0.001
	II –контр.	40	8.47	8.3	9.0			
<i>Lactobacillus spp.</i>	$I-^{56}Mnx2$	40	6.47	6.0	6.47	0.000	-4.338	0.001
	II –контр.	40	4.0	4.0	4.47			
<i>Candidaspp.</i>	$I-^{56}Mnx2$	40	4.3	4.1	4.47	0.000	-4.476	0.001
	II –контр.	40	0	0	0			
<i>Staphylococcuspp.</i>	$I-^{56}Mnx2$	40	3.47	3,30	3.69	24.0	-3.323	0.001
	II –контр.	40	0	0	0			

Зерттеуден кейін 60-шы тәулікте қалыпты микрофлораның тұрақты өкілдері (*E.coli*, *Bifidobacter*, *Lactobater*) микроорганизмдері бойынша « $I-^{56}Mnx2$, бақылау» топтары арасында жүргізілген апостериорлы салыстыру кезінде *E.coli* бойынша бірінші ($I-^{56}Mnx2$) ($p=0,001$) зерттеу тобында; *Lactobater* бойынша - бірінші ($I-^{56}Mnx2$) ($p=0,001$) зерттеу топтарында бақылау тобымен салыстырғанда статистикалық мәнді айырмашылықтар анықталды (кесте 2).

Жіңішке ішектің қалыпты микрофлорасының негізі өкілі – бифидо- және лактобактериялар барлық егеуқұйрықтардың ішек микрофлорасында анықталды. Бірақ олардың саны– бақылау тобымен салыстырғанда бифидобактериялар бірінші ($I-^{56}Mnx2$) топта Ig 5,47 (5,38;5,47) дейін азайды (1 сурет), лактобактериялар – бірінші ($I-^{56}Mnx2$) топта Ig 2,0 (2,0;2,15) дейін азайды (2 сурет).

Зерттеудің бірінші тобында ($I-^{56}Mnx2$) 3-ші тәулікте бифидобактериялар саны Ig 5,47 (5,38; 5,47) дейін статистикалық мәнді ($p = 0,034$) төмендеді. Зерттеудің бірінші тобында 60-шы күні бифидобактериялар санында бақылау тобымен салыстырғанда

статистикалық мәнді айырмашылықтар анықталған жоқ. Бұл бірінші топтың дозасының «шағын» болуымен байланысты болуы мүмкін (1 сурет).

Бірінші зерттеу тобында ($I-^{56}Mnx2$) 3-ші тәулікте лактобактериялар саны Ig 2,0 (6,47; 2,15) дейін азайды, және бұл көрсеткіш бақылау тобымен салыстырғанда статистикалық мәнді болды ($p=0,037$).

Ішкі сәулелену тобында ($I-^{56}Mnx2$) (жіңішке ішектегі ішкі сәулелену дозасы-0,69) *E.coli* саны Ig 5,47(5,38; 5,47) тең болды, бұл бақылау тобымен Ig 7,0(7,0; 7,23) салыстырғанда статистикалық мәнді төмен. 60-шы тәулікте ішкі сәулелену тобында ішек таяқшаларының саны бақылау тобымен бірдей болды (сурет 3).

Жіңішке ішектегі ішкі сәулелену дозасы 0,69 Гр болған ^{56}Mn тобында ($I-^{56}Mnx2$) және бақылау тобында *Proteus vulgaris* шартты-патогенді бактериялары және *Citrobacter* туыстастығы-ның бактериялары анықталмады.

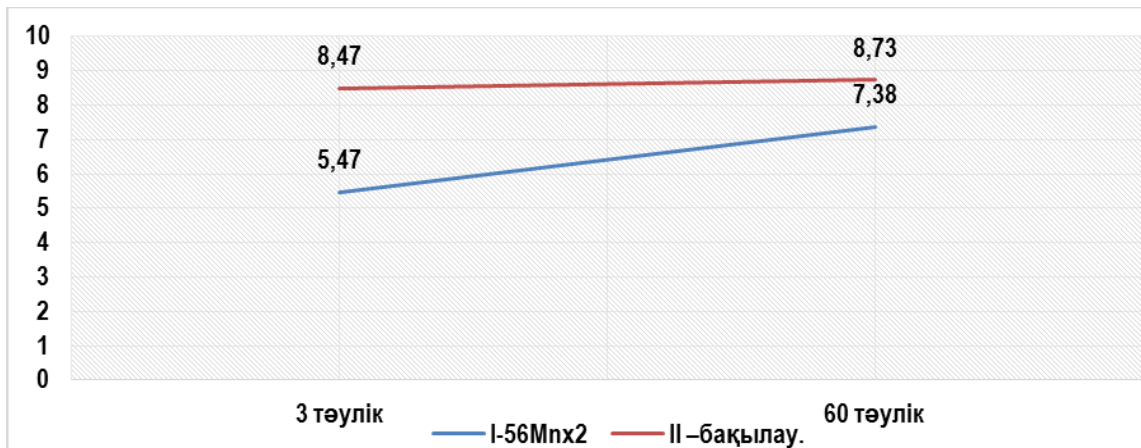
Citrobacter туыстастығының бактериялары бірінші топта ($I-^{56}Mnx2$), зерттеудің 3-ші күні Ig 6,3 (3,15; 6,38) жіңішке ішек микрофлорасынан бөлініп алынды.

Кесте 2.

Әсер етуден кейін 60-шы тәулікте зерттеу топтарында жіңішке ішектің қалыпты микрофлора өкілдерінің орташа мәнін апостериорлы салыстыру.

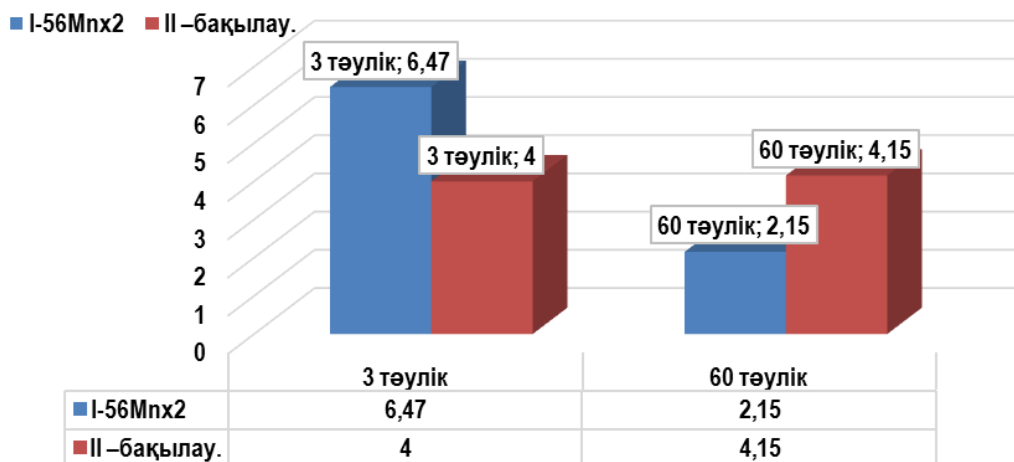
(Table 2. A posteriori comparison of the average value of the representatives of the normal microflora of the small intestine in the study groups on the 60th day after exposure).

			Me	Квартил. аралық интервал		Манна – Уитни критерийі		
				Q1	Q3	U	Z	P
E.coli	I-56Mnx2	40	7,3	7,0	7,3	0,00	-4,29	0,065
	II –контр.	40	7,0	7,0	7,0			
E.coli+rem	I-56Mnx2	40	0	0	0	-	-	-
	II –контр.	40	0	0	0			
Citrobacter	I-56Mnx2	40	0	0	0	-	-	-
	II –контр.	40	0	0	0			
Bifidobacterium spp.	I-56Mnx2	40	7,38	7.3	7.4	0.00	-4.290	0.062
	II –контр.	40	8,73	8.4	9.0			
Lactobacillus spp.	I-56Mnx2	40	2,15	2.0	2.3	0.00	-4.290	0.001
	II –контр.	40	4,15	4.0	4.3			
Candidaspp.	I-56Mnx2	40	0	0	0	-	-	-
	II –контр.	40	0	0	0			
Staphylococcuspp.	I-56Mnx2	40	0	0	0	-	-	-
	II –контр.	40	0	0	0			



Сурет 1. Жіңішке ішек микрофлорасындағы Bifidobacterium spp. санының әсер етуден кейін 3 және 60 тәулікте өзгеруі.

(Figure 1. Change in the amount of Bifidobacterium spp. in the microflora of the small intestine at 3 and 60 days after exposure).



Сурет 2. Жіңішке ішек микрофлорасындағы Lactobacillus spp. санының әсер етуден кейін 3 және 60 тәулікте өзгеруі.

(Figure 2. Change in the amount of Lactobacillus spp. in the microflora of the small intestine at 3 and 60 days after exposure).

Бірақ зерттеудің 60-шы күні жіңішке ішек микрофлорасында бұл микроорганизмдер анықталмады.

Ішектің дисбиотикалық жағдайының маңызды көрсеткіші болып *Candida* туыстастығының саңырауқұлақтары табылады. Бірінші ($I-^{56}Mnx2$) зерттеу топтарында 3-ші тәулікте *Candida* туыстастығының саңырауқұлақтары Ig4,3 (4,2; 4,38) мөлшерінде анықталды. Олар тек 3-ші тәулікте ғана тіркелді, ал басқа зерттеу күндері анықталған жоқ. Сонымен, зертханалық егеуқұйрықтарға «шағын» дозада нейтронды-белсендендірілген ^{56}Mn ұнтағымен ингаляциялық жолмен әсер еткен топтарда жіңішке ішек микрофлорасының айқын бұзылыстары байқалды. Бұл микрофлораның тұрақты өкілдері анаэробтардың (бифидо- және лактобактериялар)

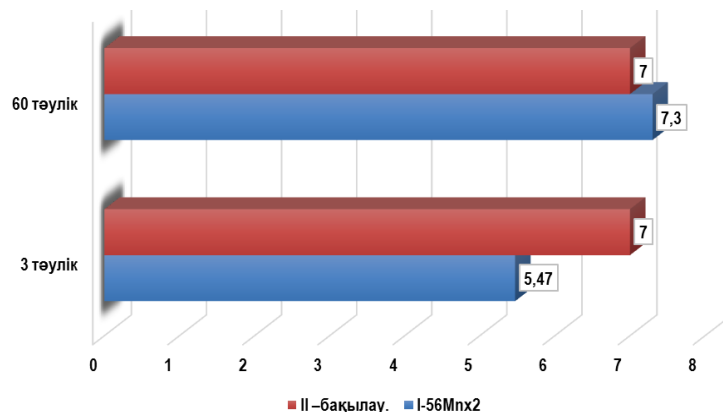
мөлшерінің азаюымен және шартты-патогенді бактериялар санының көбеюімен көрінді.

Нәтижелерді талқылау.

Радиобелсенді заттардың ағзаға ингаляциялық жолмен түсуі кезінде тыныс алу мүшелерімен қатар, ішек те зақымдалады. Құрамында радионуклидтер қоспасы бар газдар мен аэрозольдердің, шаң бөлшектерінің ингаляциялық жолмен түсуі кезінде радиобелсенді заттардың көп мөлшері ішінара жойылады және сілекеймен жұтылып, асқорту жолдарына түседі. Осылайша, асқазан-ішек жолдарының элементтері қосымша және үздіксіз сәулеленуге ұшырайды, бұл оның зақымдалуын арттырады [20,18,15]. Сәулеленуге асқазан ішек жолы микроорганизмдерінің сезімтал екені бізге мәлім. Осыған дейін жүргізілген эксперименттік жұмыстарда егеуқұйрықтарға және ақ тышқандарға сублетальды және летальды дозаларда сыртқы сәуле әсерлері зерттелген. Ал шағын дозада 0,69 Гр және ішкі сәулелену кезінде жағдайында иондаушы сәулеленің егеуқұйрықтардың ішек микрофлорасына әсері зерттелмеген.

Зерттеу нәтижесіне сәйкес шағын дозада ішкі сәулеленуден кейін жедел кезеңде, яғни зерттеудің үшінші күні эксперименттік жануарлардың жіңішке ішек микрофлорасының дисбактериозы анықталды. Дисбактериоз ішектің қалыпты микрофлорасы өкілдері бифидобактериялар 5,47 (5,30; 5,47) ($p = 0,001$) мен ішек таяқшасы 5,47 (5,30; 5,47) ($p = 0,001$) мөлшерінің азаюымен көрінді. Шетелдік авторлардың зерттеулері нәтижесіне бойынша иондаушы сәулеге сезімтал, нәжісте табылатын нақты бактериялар анықталған. Егеуқұйрықтардың жіңішке ішегін 6,3 Гр дозада сәулелендіру лактобактериялардың 4 есе азаюына және псевдоманадалардың 6-7 күндері максималды деңгейге жетіп, 1000 есе көбеюіне әкелгендігін көруге болады [2,4,7]. Бұл зерттеулер біздің жұмысымыздың нәтижелерін нақтылай түседі. Тәжірибелік мақсатта қолданылған ішкі сәулелену дозасы шағын болуына қарамастан бактериялардың иондаушы сәулеге өте сезімтал екенін көруге болады.

Зерттеу нәтижелері бойынша бақылау тобымен салыстырғанда шартты-патогенді микроорганизмдер цитробактер 6,3 (3,14; 6,47) ($p = 0,001$), қандида



Сурет 3. Жіңішке ішек микрофлорасындағы ферменттік белсенділігі қалыпты *E.coli* санының әсер етуден кейін 3 және 60 тәулікте өзгеруі.

(Figure 3. Change in the amount of *E. coli* with normal enzymatic activity in the microflora of the small intestine at 3 and 60 days after exposure).

туыстастығының саңырауқұлақтары 4,3 (4,1; 4,47) ($p = 0,001$) мен алтындалған стафилокок мөлшерінің 3,47 (3,30; 3,69) ($p = 0,001$) статистикалық мәнді көбеюі анықталды. Зерттеу нәтижелері басқа да авторлардың алған нәтижелерімен сәйкес келеді. Мысалы, егеуқұйрықтар ішегін 19,4 Гр немесе бүкіл денесін 13,6 Гр дозада сәулелендіру шартты-патогенді микроорганизмдердің шектен тыс өсуіне әкелген [10,13].

Жалпы иондаушы сәулеге ең алдымен лактобациллалар, содан кейін полиморфты бактериялар, протей және энтерококктар сезімтал. Сәуле ауруының ағымы ауыр болған сайын бұл процесстің айқындылығы қарқындырақ болады. Биологиялық тосқауыл өткізгіштігінің жоғарлауы микробтардың ішектен тіндерге өтуіне мүмкіндік береді. Мұндай жағдайларда сәулеленуге ұшыраған жануарлардың қанынан және ішкі мүшелерінен қалыпты микрофлора бактерияларын бөліп алуға болады: ішек таяқшасын, протей, стрептококктар, стафилококктар, пневмококктар, энтерококктар, клостридиялар. Сәулеленуден кейін пайда болатын дисбактериоз патогенді рөл ойнайды, яғни әртүрлі инфекциялық аурулардың дамуына әкелуі мүмкін [11,14].

Ішкі сәулелену (^{56}Mn) әсеріне ұшыраған топтарда алшақ кезеңде жіңішке ішек микрофлорасының біртіндеп қалпына келуін байқауға болады. Тек қалыпты микрофлораның негізгі пайдалы өкілі лактобактериялар санының екі есе азаюы анықталды. Ішкі сәулеленуге ұшыраған егеуқұйрықтардың жіңішке ішек микрофлорасында лактобактериялар саны 2,0 г (2,0; 2,15) ($p = 0,001$) дейін төмендеді.

Ішектегі микробтар саны иондаушы сәуле сублетальды дозада әсер еткеннен бастап өсе бастайды. Ішектегі микробтар санының жоғарлауы олардың шырышты қабаттарда санының жоғарлауымен көрінді. Сәулеленуден кейін олардың саны ғана өзгеріп қоймай, биологиялық қасиеттері де өзгереді. Ішекте бактериялардың энтеропатогенді және гемолитикалық формаларының жоғарлауы болып, антагонистік белсенді колициогенді ішек таяқшалар құрамының азаюы байқалады. Сәулеленуге ұшыраған ағзадағы ішек микрофлорасының өзгеруінде микроб-антагоистер (лактобациллалар, бифидумбактериялар) санының азаюының маңызы зор [1,12].

Қорытынды.

1. Зерттеу нәтижесіне сәйкес шағын дозада ішкі сәулеленуден кейін жедел кезеңде, яғни зерттеудің үшінші күні эксперименттік жануарлардың жіңішке ішек микрофлорасының дисбактериозы анықталды. Дисбактериоз ішектің қалыпты микрофлорасы өкілдері бифидобактериялар 5,47 (5,30; 5,47) ($p = 0,001$) мен ішек таяқшасы 5,47 (5,30; 5,47) ($p = 0,001$) мөлшерінің азаюымен көрінді. Ал бақылау тобымен салыстырғанда шартты патогенді микроорганизмдер цитробактер 6,3 (3,14; 6,47) ($p = 0,001$), кандида туыстастығының саңырауқұлақтары 4,3 (4,1; 4,47) ($p = 0,001$) мен алтындалған стафилокок мөлшерінің 3,47 (3,30; 3,69) ($p = 0,001$) статистикалық мәнді көбеюі анықталды.

2. Ішкі сәулену (^{56}Mn) әсеріне ұшыраған топтарда алшақ кезеңде жіңішке ішек микрофлорасының біртіндеп қалпына келуін байқауға болады. Тек қалыпты микрофлораның негізгі пайдалы өкілі лактобактериялар санының екі есе азаюы анықталды. Ішкі сәулеленуге ұшыраған егеуқұйрықтардың жіңішке ішек микрофлорасында лактобактериялар саны 2,0 г (2,0; 2,15) ($p = 0,001$) дейін төмендеді.

Авторлардың қосқан үлесі. Барлық авторлар осы мақаланы жазуға тең қатысты.

Мүдделер қақтығысы – авторлар мүдделер қақтығысы жоқ деп хабарлайды.

Қаржыландыру – болған жоқ. Зерттеу материалдары бұрын жарияланбаған және басқа баспаларда қаралмаған.

Әдебиеттер:

1. Мальцев В.Н., Иванов А.А. Врожденный иммунитет: физиологическая роль в нормальном и облученном организме (обзор литературы) // Медицина экстремальных ситуаций. 2016. №3. С.57.

2. Andreyev H.J., Wotherspoon A., Denham J.W., Hauer-Jensen M. "Pelvic radiation disease": new understanding and new solutions for a new disease in the era of cancer survivorship // Scandinavian Journal of Gastroenterology. 2011. Vol. 46. P. 389-397.

3. Beye J. Lessons to be learned from a contentious challenge to mainstream radiobiological science (the linear no-threshold theory of genetic mutations) // Environ Res. April, 2017. 154:362–379.

4. Browne H.P., Neville B.A., Forster S.C., Lawley T.D. Transmission of the gut microbiota: spreading of health // Nature reviews. Microbiology. 2017. Vol.15(9). P. 531–543.

5. Calabrese E.J., Dhawan G., et al. What is hormesis and its relevance to healthy aging and longevity? // Biogerontology. 2015. 16(6):693–707.

6. Calabrese E.J. How the US National Academy of Sciences misled the world community on cancer risk assessment: new findings challenge historical foundations of the linear dose response // Arch Toxicol. 2013. 87(2):2063–2081.

7. Chitapanarux I. et al. Randomized controlled trial of live lactobacillus acidophilus plus bifidobacterium bifidum in prophylaxis of diarrhea during radiotherapy in cervical cancer patients // Radiation Oncology. London; England, 2010. Vol. 5. P. 31.

8. Cui J., Yang G., Pan Z., et al. Hormetic response to low-dose radiation: focus on the immune system and its clinical implications // Int J Mol Sci. 2017. 18(2).

9. Fernandes A., Oliveira A., Soares R., Barata P. The Effects of Ionizing Radiation on Gut Microbiota, a Systematic Review // Nutrients. 2021. Vol.13(9). P. 3025.

10. Henson C.C., Davidson S.E., Lalji A. et al. Gastrointestinal symptoms after pelvic radiotherapy: a national survey of gastroenterologists // Support Care Cancer. 2012. Vol. 20. P. 2129-39.

11. Kahrstrom C.T. et al. Intestinal microbiota in health and disease // Nature. 2016. Vol. 535, №7. P.47.

12. Kim Y.S. et al. Highthroughput 16S rRNA gene sequencing reveals alterations of mouse intestinal microbiota after radiotherapy // Anaerobic. 2015. Vol.33. P.1.

13. Lam V., Moulder J.E., Salzman N.H. et al. Intestinal microbiota as novel biomarkers of prior radiation exposure // Radiation Research. – 2012. – Vol. 177. – P. 573–583.

14. Macfarlane S., Steed H., Macfarlane G.T. Intestinal bacteria and inflammatory bowel disease // Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences. 2009. Vol.46, №1. P.25-54.

15. Manichanh C. et al. The gut microbiota predispose to the pathophysiology of acute postradiotherapy diarrhea // Am J Gastroenterol. 2008. №103. P.1754–1761.

16. Socol Y., Dobrzyński L. Atomic Bomb Survivors Life-Span Study: insufficient statistical power to select radiation carcinogenesis model // Dose Response. 2015. 13(1).

17. Socol Y. Reconsidering health consequences of the Chernobyl accident // Dose Response. 2015. 13(1).

18. Toucheffeu Y., Montassier E., Nieman K. et al. Systematic review: the role of the gut microbiota in chemotherapy - or radiation-induced gastrointestinal mucositis: current evidence and potential clinical applications // Aliment Pharmacol Ther. 2014. Vol. 40. P. 409-421.

19. Vaiserman A. et al. Health Impacts of Low-Dose Ionizing Radiation: Current Scientific Debates and Regulatory Issues // Dose Response. 2018. 16(3).

20. Wang A., Ling Z., Yang Z. et al. Gut microbial dysbiosis may predict diarrhea and fatigue in patients undergoing pelvic cancer radiotherapy: a pilot study // PLoS One. 2015. №10. P. 5.

References: [1]

1. Mal'cev V.N., Ivanov A.A. Vrozhdennyi иммунитет: fiziologicheskaya rol' v normal'nom i obluchenom organizme (obzor literatury) [Congenital immunity: physiological role in normal and impaired organism (literature review)]. *Meditsina ekstremal'nykh situatsii* [Medicine of extreme situations]. 2016. №3. С.57. [in Russian]

Контактная информация:

Кайрханова Ынкар Окимхановна – PhD, и.о. доцента кафедры микробиологии, НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.

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

e-mail: Inkar1357@mail.ru

Телефон: +7 777 764 08 81

Получена: 17 декабря 2022 / Принята: 20 февраля 2023 / Опубликовано online: 28 февраля 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.1.020

УДК 616-089: 617-089.844: 616.137.2: 616.13-089

ИНТЕРВЕНЦИОННЫЕ МЕТОДЫ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ЭНДОВАСКУЛЯРНОГО ПРОТЕЗИРОВАНИЯ АНЕВРИЗМ ИНФРАРЕНАЛЬНОЙ АОРТЫ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

Виктор В. Землянский^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-2458-8086>

Наталья С. Землянская¹, <https://orcid.org/0000-0003-1968-3246>

Токан А. Султаналиев³, <https://orcid.org/0000-0003-1732-9489>

Таирхан Б. Даутов², <https://orcid.org/0000-0002-5267-0108>

Сакен К. Кожаметов¹, <https://orcid.org/0000-0002-0075-0376>

Владимир Г. Опенько¹, <https://orcid.org/0000-0003-0786-2896>

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

² Корпоративный фонд «University Medical Center», Департамент радиологии и ядерной медицины, г. Астана, Республика Казахстан;

³ ТОО «Национальный научный онкологический центр», Центр сосудистой хирургии, г. Астана, Республика Казахстан.

Резюме

Введение. В настоящее время в Республике Казахстан накоплен достаточно большой опыт выполнения эндоваскулярных вмешательств у пациентов с аневризматическим поражением инфраренальной аорты. В ходе оценки отдаленных результатов эндоваскулярного протезирования, проведенной в рамках ряда научных работ, установлено, что наиболее частым осложнением, ухудшающим результаты эндоваскулярного лечения аневризм, является развитие эндоподтеканий в полость аневризматического мешка после его изоляции. Применяемые на сегодняшний день методики превентивной эмболизации с использованием металлических спиралей и эндоваскулярных окклюдеров показывают высокую частоту развития ретроградных эндоподтеканий и развития высокой перемежающей хромоты (5,53% и 29,5% соответственно).

Цель: изучить результаты применения интервенционных методов предупреждения эндоподтеканий после эндоваскулярного протезирования аневризм инфраренальной аорты по данным литературы.

Стратегия поиска. В ходе литературного поиска на русском и английском языках глубиной 20 лет (2002-2022 гг.) в базах данных и web-ресурсах PubMed (MEDLINE), eLIBRARY, Google Scholar, «КиберЛенинка» по ключевым словам: «EVAR», «Endoleak», «ЭВПБА», «эндоподтекание» найдено 347 литературных источников, из которых было отобрано 67, соответствующих *критериям включения*: отчеты о рандомизированных и когортных исследованиях, систематические обзоры и метаанализы, протоколы диагностики и лечения. *Критерии исключения*: газетные публикации, описание клинических случаев, тезисы, личные сообщения, а также источники, содержащие дублирование или повтор информации. В ряде случаев даны ссылки на более ранние публикации, имеющие историческую ценность в изучаемом вопросе.

Результаты. В обзорном материале изложены ранние и отдаленные результаты эндоваскулярного протезирования инфраренальных аневризм, описаны наиболее частые осложнения, ухудшающие результаты лечения. Отражена динамика изменения результатов оперативных вмешательств с накоплением опыта и разработкой новых генераций эндоваскулярных устройств.

Выводы. При изучении отдаленных результатов эндоваскулярного протезирования и открытых реконструктивных вмешательств разницы в выживаемости не обнаружено. В связи с этим, одной из главных задач, которые стоят перед современным сосудистым и эндоваскулярным хирургом при оперативном лечении инфраренальных аневризм – это разработка и применение мер по профилактике возможных осложнений, что, в конечном итоге, позволит улучшить результаты лечения данной категории больных. Рассмотренный в данной статье вопрос предупреждения и борьбы с осложнениями эндоваскулярного протезирования показал недостаточную разработанность темы в части улучшения результатов оперативных вмешательств.

Ключевые слова: аневризма аорты, эндоваскулярное протезирование, эндоподтекание.

Abstract

INTERVENTIONAL METHODS FOR THE PREVENTION OF COMPLICATIONS AFTER ENDOVASCULAR PROSTHETICS OF INFRARENAL AORTIC ANEURYSM: LITERATURE REVIEW

Viktor V. Zemlyanskiy^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-2458-8086>

Natalya S. Zemlyanskaya¹, <https://orcid.org/0000-0003-1968-3246>

Tokan A. Sultanaliev³, <https://orcid.org/0000-0003-1732-9489>

Tairkhan B. Dautov², <https://orcid.org/0000-0002-5267-0108>

Saken K. Kozhakhmetov¹, <https://orcid.org/0000-0002-0075-0376>

Vladimir G. Openko¹, <https://orcid.org/0000-0003-0786-2896>

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

² Corporate Fund "University Medical Center", Department of Radiology and Nuclear Medicine, Astana, Republic of Kazakhstan;

³ National Scientific Cancer Center, Center for Vascular Surgery, Astana, Republic of Kazakhstan.

Introduction. The Republic of Kazakhstan has currently accumulated quite a lot of experience in performing endovascular interventions in patients with aneurysmal lesions of the infrarenal aorta. In the course of evaluating the long-term results of endovascular prosthetics, carried out in the framework of a number of scientific works, it was found that the most common complication that worsens the results of endovascular treatment of aneurysms is the development of endoleaks into the cavity of the aneurysmal sac after its isolation. Currently used methods of preventive embolization using metal coils and endovascular occluders show a high incidence of retrograde endoleaks and the development of high intermittent claudication (5.53% and 29.5%, respectively).

Purpose: Study the results of using interventional methods to prevent endoleaks after endovascular repair of infrarenal aortic aneurysms according to the literature.

Search strategy. During a literary search in Russian and English with a depth of 20 years (2002-2022) in databases and web resources PubMed (MEDLINE), eLIBRARY, Google Scholar, CyberLeninka (CYBERLENINKA) using the keywords: "EVAR", "Endoleak, EVPBA, endoleak, 347 literature sources were found, from which 67 were selected that met the inclusion criteria: reports on randomized and cohort studies, systematic reviews and meta-analyses, diagnostic and treatment protocols. Exclusion criteria: newspaper publications, descriptions of clinical cases, abstracts, personal messages, as well as sources containing duplication or repetition of information. In some cases, links are given to earlier publications that have historical value in the issue under study.

Results. The review material describes the early and long-term results of endovascular repair of infrarenal aneurysms, outlines the most common complications that worsen the results of treatment. The dynamics of changes in the results of surgical interventions with the accumulation of experience and the development of new generations of endovascular devices is reflected.

Conclusions. When studying the long-term results of endovascular prosthetics and open reconstructive interventions, no difference in survival was found. In this regard, one of the main tasks facing a modern vascular and endovascular surgeon in the surgical treatment of infrarenal aneurysms is the development and application of measures to prevent possible complications, which, ultimately, will improve the results of treatment of this category of patients. The issue of prevention and control of complications of endovascular prosthesis considered in this article showed insufficient development of the topic in terms of improving the results of surgical interventions.

Key words: aortic aneurysm, endovascular replacement, endoleak.

Түйіндеме

ИНФРАРЕНАЛЬДЫ ҚОЛҚАНЫҢ АНЕВРИЗМАСЫН ЭНДОВАСКУЛЯРЛЫҚ ПРОТЕЗДЕУДЕН КЕЙІНГІ АСҚЫНУЛАРДЫҢ АЛДЫН АЛУДЫҢ ИНТЕРВЕНЦИЯЛЫҚ ӘДІСТЕРІ: ӘДЕБИЕТТЕРГЕ ШОЛУ

Виктор В. Землянский^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-2458-8086>

Наталья С. Землянская¹, <https://orcid.org/0000-0003-1968-3246>

Токан А. Султаналиев³, <https://orcid.org/0000-0003-1732-9489>

Таирхан Б. Даутов², <https://orcid.org/0000-0002-5267-0108>

Сакен К. Кожакметов¹, <https://orcid.org/0000-0002-0075-0376>

Владимир Г. Опенько¹, <https://orcid.org/0000-0003-0786-2896>

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

² «University Medical Center» Корпоративтік қоры, Радиология және ядролық медицина бөлімі, Астана қ., Қазақстан Республикасы;

³ Ұлттық ғылыми онкологиялық орталық, Тамырлы хирургия орталығы, Астана қ., Қазақстан Республикасы.

Кіріспе. Қазіргі уақытта Қазақстан Республикасында инфраренальды қолқаның аневризмалық зақымдануы бар науқастарға эндоваскулярлық араласуды жүргізуде айтарлықтай тәжірибе жинақталған. Бірқатар ғылыми жұмыстар аясында жүргізілген эндоваскулярлық протездеудің ұзақ мерзімді нәтижелерін бағалау барысында аневризмаларды эндоваскулярлық емдеудің нәтижелерін нашарлататын ең көп тараған асқыну қан тамырларына эндоваскулярлық ағып кетулердің (эндолик) дамуы екені анықталды оқшауланғаннан кейін аневризмалық қаптың қуысы. Металл катушалар мен эндоваскулярлық окклюдерлерді пайдалана отырып, бүгінгі күні қолданылатын профилактикалық эмболизация әдістері ретроградтық эндолик жоғары жиілігін және жоғары үзік-үзік клаудикацияның дамуын көрсетеді (тіісінше 5,53% және 29,5%).

Мақсаты: әдебиеттерге сәйкес инфраренальды қолқа аневризмаларын эндоваскулярлық протездеуден кейін эндоликтің алдын алудың интервенциялық әдістерін қолдану нәтижелерін зерттеу.

Іздеу стратегиясы: PubMed (MEDLINE), eLIBRARY, Google Scholar, CyberLeninka (CYBERLENINKA) дерекқорлары мен веб-ресурстарында «EVAR», «endoleak», «ЭВПБА», «эндоподтекание», 347 әдебиет көзі табылды, олардың 67-сы қосу критерийлеріне сәйкес таңдалды: рандомизацияланған және когорттық зерттеулер туралы есептер, жүйелі шолулар мен мета-талдаулар, диагностикалық және емдеу хаттамалары. *Алын тастау критерийлері:* газет басылымдары, клиникалық жағдайлардың сипаттамасы, тезистер, жеке хабарламалар, сондай-ақ ақпараттың қайталануы бар дереккөздер. Кейбір жағдайларда сілтемелер зерттелетін мәселеде тарихи құндылығы бар бұрынғы басылымдарға беріледі.

Нәтижесі. Шолу материалы инфраренальды аневризмалардың эндоваскулярлық жөндеуінің ерте және ұзақ мерзімді нәтижелерін сипаттайды, емдеу нәтижелерін нашарлататын жиі кездесетін асқынуларды сипаттайды. Тәжірибе жинақтаумен және эндоваскулярлық құрылғылардың жаңа буындарының дамуымен хирургиялық араласу нәтижелерінің өзгеру динамикасы көрсетілген.

Қорытынды. Эндоваскулярлық протездеу мен ашық реконструктивтік араласудың ұзақ мерзімді нәтижелерін зерттеу кезінде өмір сүрудің айырмашылығы табылған жоқ. Осыған байланысты, инфраренальды аневризмаларды хирургиялық емдеуде заманауи қан тамыр және эндоваскулярлық хирургтың алдында тұрған негізгі міндеттердің бірі, сайып келгенде, пациенттердің осы санатын емдеу нәтижелерін жақсартуға мүмкіндік беретін ықтимал асқынулардың алдын алу шараларын әзірлеу және қолдану болып табылады. Осы мақалада қарастырылған эндоваскулярлық протездеу асқынуларының алдын алу және онымен күресу мәселесі хирургиялық араласулардың нәтижелерін жақсарту бөлігінде тақырыптың жеткіліксіз дамуын көрсетті.

Түйін сөздер: қолқа аневризмасы, эндоваскулярлы алмастыру, эндолик.

Библиографическая ссылка:

Землянский В.В., Землянская Н.С., Султаналиев Т.А., Даутов Т.Б., Кожакметов С.К., Опенько В.Г. Интервенционные методы предупреждения осложнений после эндоваскулярного протезирования аневризм инфраренальной аорты: обзор литературы // Наука и здравоохранение. 2023. 1(Т.25). С. 160-172. doi 10.34689/SH.2023.25.1.020

Zemlyanskiy V.V., Zemlyanskaya N.S., Sultanaliev T.A., Dautov T.B., Kozhakhmetov S.K., Openko V.G. Interventional methods for the prevention of complications after endovascular prosthetics of infrarenal aortic aneurysm: literature review // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 1, pp. 160-172. doi 10.34689/SH.2023.25.1.020

Землянский В.В., Землянская Н.С., Султаналиев Т.А., Даутов Т.Б., Кожакметов С.К., Опенько В.Г. Инфраренальды қолқаның аневризмасын эндоваскулярлық протездеуден кейінгі асқынулардың алдын алудың интервенциялық әдістері: әдебиеттерге шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2023. 1 (Т.25). Б. 160-172. doi 10.34689/SH.2023.25.1.020

Актуальность

Современные скрининговые исследования показывают, что аневризмы брюшного отдела аорты встречаются в популяции от 4,1 до 14,2% среди мужчин и от 0,4 до 6,2% среди женщин старше 60 лет [41, 59]. По данным, полученным в ходе реализации проекта «Глобальной Тяжести Болезней», суммарные цифры летальности при аневризмах возросли с 2,49 на 100 тыс. до 2,78 на 100 тыс. населения, с преобладанием в этой группе пациентов мужского пола. При этом в течение последних двух десятилетий распространенность аневризм брюшной аорты (АБА) в популяции снизилась [1].

Наиболее грозным осложнением аортальных аневризм является их разрыв, который в 80-90% приводит к летальному исходу, даже несмотря на своевременное начатое хирургическое вмешательство. При этом до 50% пациентов погибают до оказания медицинской помощи. Эпидемиологическое исследование, проведенное в США, показало, что 57% фатальных разрывов аневризм приходится на мужчин старше 65 лет, в 34% случаев на женщин и в 9% случаев на мужчин в возрасте до 65 лет [6, 59].

Исследование в Северной Калифорнии, включившее в себя 3248 пациентов с АБА за 17-летний

период, продемонстрировало снижение частоты разрыва аневризм в группе пациентов с исходным диаметром 5,5-6,0 до 2,2%. Наряду с этим выявлена более высокая годовая частота разрывов для АБА диаметром 6,1-7,0 см – до 6,0%, для АБА с диаметром > 7 см – до 18,4%. [38, 47].

В настоящее время в Республике Казахстан накоплен достаточно большой опыт выполнения подобных вмешательств. В ходе оценки отдаленных результатов эндоваскулярного протезирования, проведенной в рамках ряда научных работ, установлено, что наиболее частым осложнением, ухудшающим результаты эндоваскулярного лечения аневризм, является развитие эндоподтеканий в полость аневризматического мешка после его изоляции [8]. Сохранение активного кровотока в просвете аневризм провоцирует рост ее линейных размеров, сохраняет риск ее разрыва. Повторные эндоваскулярные интервенции, направленные на устранение эндоподтеканий после имплантации стент-графта сопряжены со значительными техническими трудностями, сложностью доступа к приводящим артериям.

Применяемые на сегодняшний день методики превентивной эмболизации с использованием

металлических спиралей и эндоваскулярных окклюдеров показывают высокую частоту развития ретроградных эндоподтеканий и развития высокой перемежающейся хромоты (5,53% и 29,5% соответственно) [18].

Цель: изучить результаты применения интервенционных методов предупреждения эндоподтеканий после эндоваскулярного протезирования аневризм инфраренальной аорты по данным литературы.

Стратегия поиска. В ходе литературного поиска на русском и английском языках глубиной 20 лет (2002-2022 гг.) в базах данных и web-ресурсах PubMed (MEDLINE), eLIBRARY, Google Scholar, «КиберЛенинка»

(CYBERLENINKA) по ключевым словам «EVAR», «Endoleak», «ЭВПБА», «эндоподтекание» найдено 347 литературных источников, из которых было отобрано 67, соответствующих *критериям включения*: отчеты о рандомизированных и когортных исследованиях, систематические обзоры и метаанализы, протоколы диагностики и лечения. *Критерии исключения*: газетные публикации, описание клинических случаев, тезисы, личные сообщения, а также источники, содержащие дублирование или повтор информации. В ряде случаев даны ссылки на более ранние публикации, имеющие историческую ценность в изучаемом вопросе.

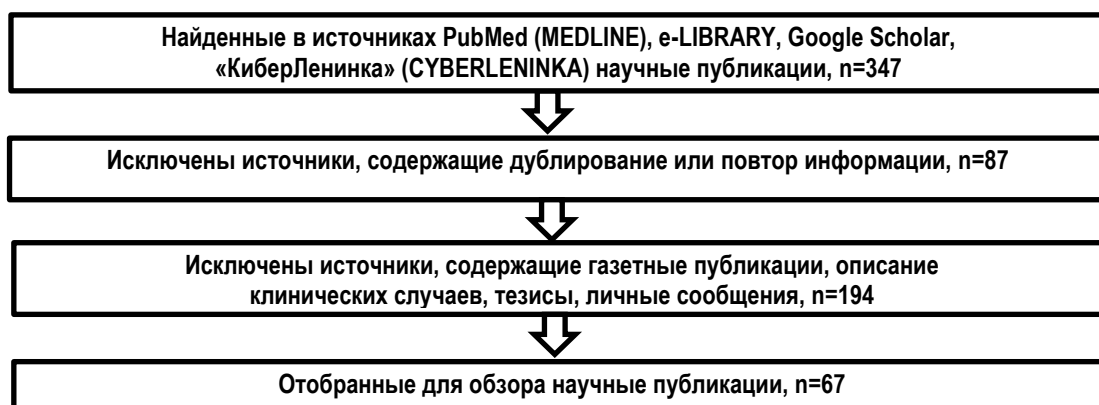


Схема 1. Алгоритм отбора источников для проведения обзора литературы.

(Diagram 1. Algorithm for searching scientific articles for conducting a literature review).

Результаты и их обсуждение

Эндоваскулярное лечение аневризмы брюшной аорты в историческом аспекте.

Принципиально новым подходом к оперативной коррекции аневризматических поражений аорты стало эндоваскулярное протезирование, впервые выполненное профессором *Николаем Леонидовичем Володосем* в 1985 году с использованием зигзагообразного нитинолового стента с дакроновым покрытием [63]. Данный способ не требовал выполнения широкой лапаротомии и пережатия брюшной аорты. В то же время *Juan Parodi и соавт.* работали над устройством, которое должно было стать прорывом в современной сосудистой хирургии. Множество публикаций подробно описывают вклад *Parodi и соавт.* в развитие эндоваскулярной хирургии брюшной аорты, который увенчался проведением в сентябре 1990 года «первой» операции по эндоваскулярному лечению аневризмы (ЭВПБА). Эти наработки привели в конечном итоге к значительным преобразованиям не только в хирургии аорты, но и сердечно-сосудистой хирургии в целом [23]. Многие авторы при этом осторожно указывали на то, что аргентинские ученые были не единственными в своих поисках.

Заслуживают внимания исследования *Харрисона Лазаруса*, который к середине 1980-х годов полностью разработал и спроектировал эндоваскулярный трансплантат для протезирования аневризм инфраренальной аорты и в 1986 году подал заявку на патент США, который был выдан в 1988 году [39]. Эта работа стала предтечей к разработке устройства

«Ancure» производства компании Guidant – первого коммерческого эндопротеза, впервые имплантированного в 1993 году.

В западной литературе имя Н.Л. Володоса зачастую упоминают как хирурга, который разработал и сконструировал самодельное устройство и применил его для лечения пациента с посттравматической аневризмой дистального отдела нисходящего отдела грудной аорты. При этом отмечают, что это была однократная процедура, выполненная «во спасение пациента» с использованием устройства, наспех собранного из подручных материалов. По прошествии лет, работы многих видных советских ученых, в том числе и Н.Л. Володоса, стали доступны широкому кругу ученых во всем мире, и благодаря такой огласке, его работы заняли достойное место на пьедестале разработок в эндоваскулярной хирургии, перевернувших представления о хирургии аорты. Истинная глубина его научных изысканий в этой области была продемонстрирована впервые на симпозиуме «Чаринг-Кросс» в апреле 2012 года, где он представил доклад научному сообществу «О истории эндоваскулярной хирургии аорты».

Таким образом, почти одновременно о выполнении идентичной малоинвазивной техники заявили *Володось Н.Л.* [5], *Lazarus H.* [39] и *Balko A.* [10]. В настоящее время способ ЭВПБА по поводу аневризм брюшной аорты (АБА) получил широкое распространение и совершенствуется с каждым годом [3]. Разработано несколько поколений устройств для эндоваскулярной реконструкции аневризм брюшной аорты [24].

В последние десятилетия эндоваскулярное протезирование аорты рассматривают в качестве метода выбора не только для плановых реконструкций, но и для различных экстренных ситуаций, например, при пенетрирующих атеросклеротических язвах аорты, интрамуральных гематомах, травматических трансекциях, расслоениях и разрывах. Статистика свидетельствует о более низкой периоперационной 30-дневной летальности от всех причин, а также о значительном снижении количества периоперационных осложнений при эндоваскулярном протезировании по сравнению с «открытой» классической хирургией [25]. Подход к хирургическому лечению аневризм аорты претерпел значительные изменения за последние годы. С начала 1950-х, когда был получен первый опыт хирургической коррекции аневризм, до 1990-х, единственным методом оставалась классическая хирургическая коррекция. Первый опыт эндоваскулярной имплантации стент-графтов, описанный в 1986 году открыл путь малоинвазивной хирургии аорты, который на сегодняшний день признан «методом первой линии» при планировании оперативных вмешательств пациентам. Первые результаты показали значительно более низкий уровень операционной летальности, который составил 1,2%. Таким образом, за последние 3 десятилетия ЭВПБА стало предпочтительным подходом в лечение АБА для большинства пациентов. В США около 80% всех АБА лечат с помощью ЭВПБА [54].

Однако, не смотря на столь обнадеживающие результаты ЭВПБА, окончательные выводы об эффективности методологии еще не сделаны, потому как идет постоянный поиск в создании новых конструкций эндопротезов, обладающих лучшей биомеханикой и системами доставки, продолжается работа над материалами протезов, биологической совместимостью ткани эндографта. Это влечет за собой постоянное совершенствование результатов в динамике.

Стол высокие темпы развития технологии, безусловно, продиктованы ее необычайной востребованностью, легкостью воспроизведения и лучшими результатами, в сравнении с классической «открытой» хирургией. Тем не менее, как показали последние исследования, с течением времени, прошедшего после имплантации стент-графта, кумулятивное накопление возможных отдаленных осложнений делает результаты сопоставимыми с классической хирургией. Это обуславливает необходимость дальнейших научных изысканий в вопросах изучения предикторов осложнений и их предупреждения [48].

Осложнения эндоваскулярного лечения аневризм инфраренального отдела аорты

Среди осложнений ЭВПБА наиболее часто встречаются эндоподтекания – сохранение кровотока внутри изолированного аневризматического мешка. Данное осложнение является наиболее частым и встречается почти у каждого четвертого больного после ЭВПБА [3, 8]. В настоящее время различают четыре типа эндоподтекания, показанных на рисунке 1.

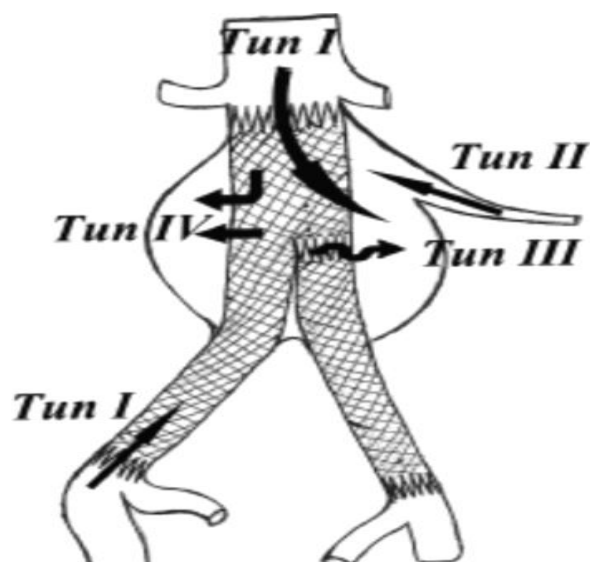


Рисунок 1. Типы эндоподтеканий (объяснения в тексте).
(Picture 1. Types of endoleaks (explained in text)).

Эндоподтекание I типа представляет собой сохранение кровотока внутрь аневризматического мешка через не герметичность соприкосновения проксимального конца стент-графта (тип I A) в области шейки аневризмы, дистальных концов стент-графта (тип I B) в области фиксации с подвздошными артериями и из предварительно окклюзированной подвздошной артерии (тип I C).

Эндоподтекание II типа представляет собой сохранение кровотока внутрь аневризматического мешка через функционирующие нижнюю брыжеечную артерию (НБА), поясничные и крестцовые артериальные ветви. Ретроградное подтекание из одной артерии принято считать простым эндоподтеканием II типа, из двух ветвей и более – сложным эндоподтеканием II типа.

Эндоподтекание III типа обусловлено дефектом места соединения модулей стент-графта (III A) или дефектом ткани протеза (III B).

Эндоподтекание IV типа связано с порозностью ткани эндопротеза и «пропотеванием» крови внутрь аневризматического мешка и обычно устраняется самостоятельно в течении 1 месяца [22, 61, 65].

Европейский регистр повторных интервенций показал, что повторные операции у пациентов, перенесших ЭВПБА в анамнезе составляют не менее 33% в течении 3 лет [64]. При этом чаще наблюдали прогрессирующие эндоподтекания, миграцию графта и/или тромботические окклюзии бранш стент-графтов. В 25% таких осложнений необходимо выполнение открытых реконструктивных вмешательств и в 75% – эндоваскулярных процедур [20].

Процент конверсии на открытую операцию при выполнении ЭВПБА вследствие технической неудачи с течением времени уменьшается, что можно связать как с накоплением опыта хирургов, так и с совершенствованием конструкции эндографтов и систем их позиционирования. Так, если при выполнении ЭВПБА до 2003 года частота конверсий отмечалась в 3,8%, то в последнем анализе данных Medicare из 45

000 вмешательств переход к открытой операции потребовался всего в 1,6% случаев [3, 29, 52].

Эндопротезирование является малоинвазивным вмешательством, что обуславливает уменьшение частоты развития системных осложнений. По литературным данным наиболее часто приводятся кардиальные, ишемические и почечные осложнения [3]. Кардиальные осложнения при ЭВПБА по Andersson et al. [9] развиваются в 3,3% против 7,8% в случаях открытых реконструкций, острые коронарные события – в 7,0% и 9,4% соответственно, по данным Medicare [60].

Ишемические повреждения толстого кишечника регистрируют в 1-3% случаев после ЭВПБА [13]. Ишемия кишечника при ЭВПБА носит чаще мультифокальный характер, что связано с эмболизацией фрагментами тромба или атероматозных масс в просвет верхней брыжеечной артерии (ВБА), нижней брыжеечной артерии (НБА) и внутренней подвздошной артерии (ВПА). Ишемия спинного мозга является более редким осложнением и встречается в 0,2%. Такое осложнение можно связать с нарушением кровообращения в бассейне поясничных и иликальных артериальных ветвей [15].

Критическое почечное повреждение при эндопротезировании наблюдали реже, чем в случаях открытых «классических» реконструкций: в 5,5% против 10,9%, необходимость в гемодиализе – в 0,4% против 0,5% [55]. Ишемическое повреждение почечной паренхимы может быть обусловлено как миграцией тромботических масс, так и перекрытием устья артерии модулем стент-графта.

Преимуществом ЭВПБА по сравнению с открытой операцией является также уменьшение времени оперативного вмешательства – 2,9 часов против 3,7 часов, кровопотери – 200 мл против 1000 мл, необходимости в гемотрансфузии – 0 доз крови против 1, длительности искусственной вентиляции легких – 3,6 часов против 5,0 часов, длительности пребывания в стационаре – 3 дня против 7 дней и в отделении интенсивной терапии – 1 день против 4 дней. К недостаткам ЭВПБА относятся длительное рентгеновское облучение больного – в среднем 23 минуты против 0 минут, введение контрастного препарата – в среднем 132,5 мл против 0 мл, а также пятикратное увеличение 30-дневной частоты реинтервенций по сравнению с классической реконструкцией: 9,8% в исследовании EVAR I и 18,0% в EVAR II [3, 31, 40].

Как показывает ретроспективный анализ результатов эндоваскулярных реконструкций, основной причиной повторных интервенций является эндоподтекание II типа. Такое положение вещей делает позднее развитие эндоподтеканий II типа одной из актуальных и обсуждаемых проблем для ЭВПБА. Сохранение кровотока в изолированный аневризматический мешок из НБА, поясничных, внутренних подвздошных или крестцовых артерий встречается до 30% случаев. В 50 % случаев эндоподтекания II типа закрываются самостоятельно в течении нескольких месяцев, в 10-15% случаев могут вызвать рост диаметра аневризматического мешка, а в

5-10% могут появляться с течением времени [43, 50, 61].

Например, при прогрессирующем сохранении ретроградного кровотока из НБА выполняют селективную катетеризацию ВБА и далее через маргинальную артерию или дугу Риолана достигают НБА [11, 12]. Также используют прямую пункцию аневризматического мешка через трансклюмбальный или трансабдоминальный доступы с последующей эмболизацией. Для эмболизации используют металлические спирали, тромбин, смесь спиралей и клея, а в последнее время специальное жидкое эмболизирующее вещество Onyx [3, 37-39].

Инфекция эндопротеза является довольно редким осложнением и встречается от 0,2 до 1,0% случаев. Неудача в распознавании и лечении данного осложнения может привести к развитию ангиогенного сепсиса. Причинами инфицирования могут быть нарушения правил асептики во время операции, вторичное инфицирование из другого источника, аорто-кишечная фистула [3, 14, 62].

Тромбоз бранш эндопротеза, согласно литературным данным, развивается до 5% случаев. Причинами осложнения могут быть прогрессирование атеросклероза, рост линейных размеров аневризматического мешка, ведущий к перегибу бранш, миграция эндопротеза и нарушение дистальных путей оттока. Лечение осложнения осуществляется путем реканализации с дополнительным стентированием или выполнением перекрестного бедренно-бедренного шунтирования [44, 51].

Системные осложнения в виде кардиальной ишемии, аритмий, инсульта, легочной недостаточности, острого почечного повреждения, ишемических осложнений при ЭВПБА наблюдаются значительно реже, чем при открытой операции, что объясняется минимальной инвазивностью данного вмешательства, отсутствием пережатия брюшной аорты, меньшей кровопотерей и временем операции [13, 15, 26, 30, 31, 55, 60]. Однако проведение мер предоперационной профилактики данных осложнений в виде предварительной коррекции значимых поражений коронарного русла и брахиоцефальных артерий, тщательной подготовки и предоперационной санации пациента абсолютно необходимо. В вопросах предоперационной подготовки лечение хронических заболеваний должно выполняться в том же объеме и последовательности, как и перед открытой операцией. Для профилактики развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы всем пациентам, перенесшим ЭВПБА, назначают антилипидемические препараты в комбинации с аспирином, при наличии показаний – ингибиторы АПФ или β-блокаторы [2].

Специфичные местные осложнения ЭВПБА в виде эндоподтеканий являются одной из основных причин, ухудшающих результаты лечения и главной причиной разрыва АБА в послеоперационном периоде [53].

Наиболее опасными в плане разрыва АБА после ЭВПБА являются эндоподтекания I и III типа и, поэтому, должны устраняться в любом случае. Наличие проксимального эндоподтекания I типа без миграции стент-графта может быть устранено баллонной

молдинг-дилатацией или дополнительной имплантацией баллонорасширяемого стента [2, 28]. В случае миграции стента, в зависимости от состояния пациента и наличия противопоказаний, выполняют открытую операцию, имплантацию проксимальной манжеты-удлинителя или фенестрированного стент-графта на уровень почечных артерий. При наличии вторичных дистальных эндоподтеканий I типа достаточно продлить бранши протеза в общую подвздошную артерию (ОПА) или наружную подвздошную артерию (НПА), при этом важно сохранить кровоток хотя бы в одной ВПА для предупреждения ишемических осложнений. Наличие эндоподтекания III типа также требует выполнения либо имплантации дополнительного покрытого стента в область дефекта, либо выполнения открытой операции [2, 35].

Эндоподтекания II типа требуют постоянного динамического наблюдения. В случае увеличения аневризматического мешка на 1 см и более выполняют селективную артериальную катетеризацию и эмболизацию питающих артерий, прямую пункцию аневризматического мешка через транслюмбальный или трансабдоминальный доступы с последующей эмболизацией, в случае неудачи – переходят к открытой операции. Эндоподтекания IV типа проведения дополнительных интервенций не требуют [2, 3, 17, 34, 58].

В настоящее время разработан протокол наблюдения за пациентами после ЭВПБА [2], который заключается в следующем:

- всем больным после эндопротезирования АБА через 30 дней после вмешательства необходимо проведение мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) и рентгенографии брюшной полости в переднезадней и боковой проекциях (уровень доказательности А);

- при выявлении эндоподтеканий любого типа или плохой адаптации модулей стент-графта к стенке аорты обосновано выполнение МСКТ спустя 6 и 12 месяцев с рентгенографией органов брюшной полости, при выявлении осложнений – интервенция с целью коррекции (уровень доказательности В);

- при отсутствии эндоподтеканий и с хорошей адаптацией модулей стент-графта к стенке аорты можно пропустить КТ через 6 месяцев и выполнить ее через 12 месяцев с рентгенографией брюшной полости (уровень доказательности В);

- если через 12 месяцев не будет обнаружено эндоподтеканий и аневризматический мешок не будет увеличиваться или уменьшится, то рекомендуется ежегодное дуплексное сканирование с обзорной рентгенографией брюшной полости в переднезадней и боковой проекциях, что позволяет визуализировать миграцию, поломку и разъединение модулей стент-графта. В тех случаях, когда анатомия пациента не позволяет качественно визуализировать инфраренальную аорту при дуплексном сканировании, можно заменить его проведением нативной КТ (уровень доказательности В);

- любое увеличение размера АБА или появление нового эндоподтекания после того, как

предшествующее исследование показало полное выключение аневризмы, является показанием для проведения КТ, которое может быть дополнено обзорной рентгенографией брюшной полости (уровень доказательности В);

- наблюдение пациентов с почечной недостаточностью предпочтительнее проводить с использованием ультразвуковых методов, КТ без контрастирования, обзорной рентгенографии брюшной полости (уровень доказательности С).

Осложнения, связанные с артериальным доступом при ЭВПБА, инфекцию эндопротеза можно предупредить путем совершенствования оперативной техники, исключением повреждения крупных лимфатических протоков при выделении бедренных артерий, тщательным гемостазом, соблюдением правил асептики во время операции, антибиотикопрофилактикой и предварительной санацией хронических очагов инфекции [3, 14, 62].

Тромботическая окклюзия бранш эндопротеза может происходить ввиду прогрессирования атеросклероза, роста линейных размеров аневризматического мешка, ведущего к перегибу бранш, миграции эндопротеза и нарушения дистальных путей оттока. Лечение осложнения осуществляется путем реканализации с дополнительным стентированием или выполнением перекрестного бедренно-бедренного шунтирования [3, 21, 44].

Проведенные современные систематические обзоры результатов ЭВПБА, направленные на изучение предикторов осложнений, выживаемости пациентов после эндоваскулярного протезирования показывают, что основным осложнением, развивающимся не только во время оперативного вмешательства, но и в отсроченном периоде, является эндоподтекание II типа [67]. Как указывают многие авторы, при динамическом наблюдении ретроградный кровоток по приводящим артериальным ветвям, провоцирующий развитие эндоподтекания и персистенцию кровотока в мешке, в большинстве случаев детекции самостоятельно нивелируется за счет прогрессирующего тромбоза полости аневризматического мешка. Этот процесс в значительной степени зависит от диаметра приводящей артерии, например, ретроградный кровоток из нижней брыжеечной артерии, диаметром 2-3 мм с большей долей вероятности будет самостоятельно нивелирован на контрольном МСКТ, нежели ретроградная протечка из просвета, например, внутренней подвздошной артерии, которая имеет диаметр в нормальных условиях от 7 до 10 мм у устья. Особую актуальность изучению этого вопроса придает тот факт, что ретроградное эндоподтекание может проявить себя в отдаленном периоде, когда пациент находится вне поля медицинского наблюдения, исподволь спровоцировав таким образом рост и разрыв аневризматического мешка [4, 49].

Описанные в различных исследованиях основные факторы риска развития эндоподтеканий II типа после ЭВПБА [7, 19, 42] представляют собой достаточно управляемые предикторы. Так, основным источником эндоподтеканий в просвет аневризматического мешка являются патентная нижняя брыжеечная артерия,

крупные поясничные артерии, накрытая эндопротезом внутренняя подвздошная артерия [16, 39]. Предварительная эмболизация целевых артерий притока в большинстве случаев позволяет избежать развития осложнений.

В полном соответствии с вышеизложенным входят результаты мета-анализа, выполненного *Guo Q. и соавт.* Авторами был проведен поиск по ключевым словам: «эндоподтекание типа II» или «эндоподтекание типа 2», «эндоваскулярный» и «аневризма». Ссылки, приведенные в опубликованных оригинальных и обзорных статьях, были верифицированы для выявления дополнительных исследований. В результате сообщается о выявленных в общей сложности 9 654 эндоподтеканиях II типа у 36 588 пациентов, которые зарегистрированы в течение 12-79 месяцев наблюдения. Общая распространенность эндоподтеканий II типа после ЭВПБА составила 22% (95% ДИ, 19%–25%). Повторные интервенции с целью устранения эндоподтеканий II типа были зарегистрированы у 1 466 (19%) из 7 885 пациентов [32].

Таким образом, подводя итог, эндоподтекания II типа являются наиболее распространенным видом осложнений, встречающимися примерно у 20% пациентов после ЭВПБА [56], и представляют собой фактор риска роста и позднего разрыва аневризмы. Пациенты с выявленным эндоподтеканием нуждаются в постоянном динамическом наблюдении после ЭВПБА, что кроет в себе определенное ухудшение качества и жизни и экономические затраты. К факторам риска развития эндоподтекания II типа относят пожилой возраст, курение, патентную нижнюю брыжеечную артерию, наличие патентных поясничных артерий, покрытие стент-графтом внутренней подвздошной артерии с выводом бранш в просвет НПА, а также большой диаметр аневризматического мешка. Напротив, пол, наличие диабета, гипертонии, прием антикоагулянтов, гиперлипидемия, хроническая почечная недостаточность, ХОБЛ, использование эндотрансплантата на основе политетрафторэтилена – не оказывают влияния на развитие эндоподтеканий II типа. Различные методы контроля управляемых предикторов развития эндоподтеканий II типа, в том числе превентивная эмболизация приводящих артерий – потенциальных источников эндоподтекания, позволяют улучшить результаты ЭВПБА в отдаленном периоде [32].

Методы предупреждения эндоподтеканий II типа после эндоваскулярного протезирования аневризмы брюшной аорты на современном этапе

На сегодняшний день интервенционный радиолог имеет в своем арсенале несколько опций для выполнения предварительной окклюзии приводящих артерий с целью предупреждения развития ретроградного эндоподтекания II типа из просвета ВПА. Для этой цели, как правило, используют окклюзию ВПА с помощью металлических спиралей типа *Gianturco*, эндоваскулярные окклюдеры, либо применяют простое покрытие устья ВПА графтом [45]. Как упоминалось выше, чаще именно ВПА, накрытая графтом в процессе имплантации, представляет собой основной источник

развития длительно персистирующей ретроградной протечки, провоцирующей эндотензию и рост аневризматического мешка в отдаленном периоде наблюдений. Этот факт обусловлен прежде всего значительным уровнем коллатерализации в бассейне ВПА и ее крупным диаметром [37]. Далее остановимся подробнее на анализе эффективности применения каждого из методов эндоваскулярной окклюзии ВПА.

Исследования *Bosanquet D. и соавт.* [18] показывают, что треть пациентов, которым выполнена предварительная окклюзия ВПА, отмечают развитие высокой перемежающей хромоты, которая разрешается в течение 2 лет у половины из них. В тех случаях, когда окклюзия ВПА носила билатеральный характер, процесс восстановления занимал гораздо больше времени. При этом частота развития высокой перемежающей хромоты была значимо выше у тех пациентов, которым была выполнена эмболизация при помощи металлических спиралей, при одномоментной двусторонней окклюзии, в случаях дистального размещения материала для эмболизации в просвете ВПА.

Эректильная дисфункция развивается приблизительно у 10% пациентов и возникает значимо чаще в случаях применения металлических спиралей для эмболизации. Другие значительные ишемические осложнения (некроз ягодичных мышц, кишечника, спинальная ишемия) регистрировались значимо реже (<1%), при этом имеет место тенденция к сокращению количества подобных осложнений в более поздних публикациях. Эндоподтекания II типа наиболее часто развивались в тех случаях, когда ВПА накрывалась стент-графтом без предварительной окклюзии – до 5,5% случаев. Стремление эндоваскулярных хирургов выполнить имплантацию, не прибегая к предварительной окклюзии ВПА, продиктовано желанием сократить время процедуры, уменьшить лучевую нагрузку на пациента и персонал, снизить объем введенного контрастного вещества [66].

Описанные осложнения ишемического характера напрямую зависят от коллатерализации кровотока в бассейне ВПА, наличия прямых анастомозов с контрлатеральной ВПА, глубокой бедренной артерией, наружной подвздошной артерией, поясничными и брыжеечными артериями. Наличие таких артериальных анастомозов позволяет значительно снизить степень ишемии органов малого таза. Более высокая частота ишемических осложнений в случаях с использованием металлических спиралей связана с миграцией спиралей в дистальные ветви ВПА с последующим разобщением кровотока по передней и задней ветви ВПА [33, 66]. Использование эндоваскулярных окклюдеров в таких случаях позволяет разместить их максимально проксимально и сохранить кровоток в дистальном русле ВПА. Немаловажным также является вопрос о необходимости билатеральной окклюзии ВПА, оправдано ли одномоментное ее выполнение? Или существует необходимость в разнесении по времени этапов эмболизации? Анализ публикаций показывает более низкую частоту развития ишемических проявлений, степень выраженности перемежающей хромоты, частоту и длительность эректильной

дисфункции в тех случаях, когда эмболизация ВПА выполнялась в два этапа, с разнесением по времени не менее чем в 2 месяца. По-видимому, такая тактика позволяет сформировать достаточный коллатеральный кровоток в бассейне ВПА [46].

Проблема развития эндоподтеканий после предварительной эмболизации в значительной степени зависит от анатомии подвздошных артерий и степени их вовлечения в аневризматический процесс. Так, при аневризматически измененной ОПА на протяжении, вплоть до устья ВПА, риск развития ретроградного подтекания возрастает. В случае значительной атеросклеротической деформации приустьевых отделов ВПА и ее эмболизации при помощи эндоваскулярного окклюдера сохраняется риск развития «пристеночной» протечки [16, 27].

Ретроспективный анализ литературных данных демонстрирует значительное снижение количества ишемических событий в более поздних публикациях (с 3,6% в работах, опубликованных до 2007 г. против 0,9% в опубликованных после 2007 г., $p < 0,01$).

Причины этого, скорее всего, носят многофакторный характер: более широкое использование эндоваскулярных окклюдеров, а не спиралей для эмболизации, использование методики простого накрытия устья ВПА, более глубокое понимание рисков окклюзии ВПА в тех случаях, когда коллатерального кровоснабжения недостаточно, накопление опыта эндоваскулярными хирургами, использование технологий сохранения кровотока в ВПА, браншированных эндопротезов. Опыт использования эндоваскулярных устройств для сохранения кровотока в ВПА показал, что частота поздних окклюзий браншей ВПА и развитие высокой перемежающейся хромоты регистрируются с частотой до 4,1% в поздних периодах наблюдения, что сопоставимо с аналогичными показателями при использовании технологий эмболизации [36]. Кроме того, браншированные эндографты являются более дорогостоящими, чем эмболизация ВПА, требуют больше времени для имплантации, а также в литературе на сегодняшний день нет убедительных данных об отдаленных результатах их применения.

Критический анализ литературных данных говорит об отсутствии в современных публикациях информации о изучении качества жизни пациентов, перенесших эмболизацию ВПА, нет данных о связи морфологии аневризм с развитием тех или иных осложнений, отсутствуют сообщения о развитии сексуальной дисфункции у женщин, несмотря на то, что это осложнение одно из наиболее частых при выключении ВПА из кровотока [57].

Накопленный опыт показал, что рассмотренные в данном разделе методики эмболизации ВПА показывают значительную эффективность, но при этом зачастую влекут за собой ряд осложнений, значительно ухудшающих качество жизни пациентов и прогноз заболевания. Вопрос разработки альтернативных методов окклюзии ВПА с целью предупреждения поздних осложнений ЭВПБА, минимизации ишемических проявлений, развития ретроградных эндоподтеканий — продолжает оставаться актуальным.

Заключение

Совершенствование техники и медицинских изделий сделали эндоваскулярное протезирование аневризм аорты методом выбора при плановой реконструкции АБА. Немногие другие процедуры прошли такую тщательную клиническую и научную проверку за такой короткий период времени, как ЭВПБА. Поскольку на сегодняшний день при изучении отдаленных результатов ЭВПБА и открытых реконструктивных вмешательств разницы в выживаемости не обнаружено, всегда следует прибегать к индивидуальному подходу в выборе между открытым протезированием аорты и ЭВПБА для каждого пациента.

Таким образом, доказательств эффективности эндоваскулярного протезирования аневризм аорты становятся все больше, а непрерывные технологические разработки в этой области вместе с тщательным научным анализом результатов лечения призваны обеспечить дальнейшую оптимизацию результатов реконструктивной хирургии аневризм аорты для каждого пациента. Это, несомненно, позволит значительно улучшить долгосрочный прогноз этого грозного заболевания.

В связи с этим, одной из главных задач, которые стоят перед современным сосудистым и эндоваскулярным хирургом при оперативном лечении АБА — это разработка и применение мер по профилактике возможных осложнений, что, в конечном итоге, позволит улучшить результаты лечения данной категории больных.

Рассмотренный в данной статье вопрос предупреждения и борьбы с осложнениями ЭВПБА показал недостаточную разработанность темы в части улучшения результатов оперативных вмешательств.

Вклад авторов. Все авторы в равной мере принимали участие в написании данной статьи.

Конфликт интересов. Отсутствует

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

Сведения о публикации. Авторы подтверждают, что данная научная статья нигде ранее не была опубликована.

Литература:

1. Абугов С. А. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний аорты // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2018. Том 1, №11 С. 7–67. URL: <https://www.mediasphera.ru/issues/kardiologiya-i-serdechno-sosudistaya-kirurgiya/2018/1/1199663852018011007> (дата обращения: 10.12.2022).
2. Бокерия Л.А. и др. Национальные рекомендации по ведению пациентов с аневризмами брюшной аорты // Ангиология и сосудистая хирургия. 2013. С. 5–72. URL: https://www.mrckb.ru/files/recommendations_AAA.pdf (дата обращения: 10.12.2022).
3. Дюсупов А.А. Профилактика осложнений хирургического лечения инфраренальной аневризмы аорты: дис. доктора мед. наук: 14.01.26 - Новосибирск, 2017. URL: https://www.meshalkin.ru/uploads/disser_DusupovAA_full_t

ext_published_04_04_2017.pdf (дата обращения: 10.12.2022).

4. *Мозговой П.В. и др.* Результаты эндоваскулярного протезирования у пациентов с аневризмами инфраренальной аорты // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2020. Том 74, № 2. С. 135–138. URL: [https://doi.org/10.19163/1994-9480-2020-2\(74\)-135-138](https://doi.org/10.19163/1994-9480-2020-2(74)-135-138) (дата обращения: 10.12.2022).

5. *Хубулава Г.Г., Светликов А.В.* Николай Леонтьевич Володось. История неоспоримого мирового приоритета в изобретении сосудистого эндопротеза // Вестник хирургии имени И.И. Грекова. 2017. Том 176, №3. С. 95–98. URL: <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2017-176-3-95-98> (дата обращения: 09.12.2022).

6. *Abdulameer H. et al.* Epidemiology of fatal ruptured aortic aneurysms in the United States (1999–2016) // *Journal of Vascular Surgery*. 2019. Volume 69, № 2. P. 378–384. URL: <https://doi.org/10.1016/J.JVS.2018.03.435> (дата обращения: 09.12.2022).

7. *Abularrage C.J. et al.* Preoperative variables predict persistent type 2 endoleak after endovascular aneurysm repair // *Journal of vascular surgery*. 2010. Volume 52, №1. P.19–24. URL: <https://doi.org/10.1016/J.JVS.2010.02.023> (дата обращения: 09.12.2022).

8. *Alexander H.C. et al.* Reporting of Clinical Outcomes After Endovascular Aortic Aneurysm Repair: A Systematic Review // *Annals of Vascular Surgery*. 2021. Volume 77. P. 306–314. URL: <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2021.06.006> (дата обращения: 09.12.2022).

9. *Anderson P.L. et al.* A statewide experience with endovascular abdominal aortic aneurysm repair: Rapid diffusion with excellent early results // *Journal of Vascular Surgery*. 2004. Volume 39, № 1. P. 10–18. URL: <https://doi.org/10.1016/J.JVS.2003.07.020> (дата обращения: 09.12.2022).

10. *Balko A. et al.* Transfemoral placement of intraluminal polyurethane prosthesis for abdominal aortic aneurysm // *The Journal of surgical research*. 1986. Volume 40, № 4. P. 305–309. URL: [https://doi.org/10.1016/0022-4804\(86\)90191-5](https://doi.org/10.1016/0022-4804(86)90191-5) (дата обращения: 09.12.2022).

11. *Baum R.A. et al.* Translumbar embolization of type 2 endoleaks after endovascular repair of abdominal aortic aneurysms // *Journal of vascular and interventional radiology: JVIR*. 2001. Volume 12, № 1. P. 111–116. URL: [https://doi.org/10.1016/S1051-0443\(07\)61412-2](https://doi.org/10.1016/S1051-0443(07)61412-2) (дата обращения: 09.12.2022).

12. *Baum R.A. et al.* Treatment of type 2 endoleaks after endovascular repair of abdominal aortic aneurysms: comparison of transarterial and translumbar techniques // *Journal of vascular surgery*. 2002. Volume 35, № 1. P. 23–29. URL: <https://doi.org/10.1067/MVA.2002.121068> (дата обращения: 09.12.2022).

13. *Becquemin J.P. et al.* Colon ischemia following abdominal aortic aneurysm repair in the era of endovascular abdominal aortic repair // *Journal of Vascular Surgery*. 2008. Volume 47, № 2. P. 258–263. URL: <https://doi.org/10.1016/J.JVS.2007.10.001> (дата обращения: 09.12.2022).

14. *Berg H.R. Van Den, Leijdekkers V.J., Vahl A.* Aortic stent-graft infection following septic complications of

a kidney stone // *Cardiovascular and interventional radiology*. 2006. Volume 29, № 3. P. 443–445. URL: <https://doi.org/10.1007/S00270-005-0028-X> (дата обращения: 09.12.2022).

15. *Berg P. et al.* Spinal cord ischaemia after stent-graft treatment for infra-renal abdominal aortic aneurysms. Analysis of the Eurostar database // *European journal of vascular and endovascular surgery: the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. 2001. Volume 22, № 4. P. 342–347. URL: <https://doi.org/10.1053/EJVS.2001.1470> (дата обращения: 09.12.2022).

16. *Bharwani N. et al.* Is internal iliac artery embolization essential prior to endovascular repair of aortoiliac aneurysms? // *Cardiovascular and interventional radiology*. 2008. Volume 31, № 3. P. 504–508. URL: <https://doi.org/10.1007/S00270-007-9260-X> (дата обращения: 09.12.2022).

17. *Boks S.S. et al.* Ultrasound-guided percutaneous transabdominal treatment of a type 2 endoleak // *Cardiovascular and interventional radiology*. 2005. Volume 28, № 4. P. 526–529. URL: <https://doi.org/10.1007/S00270-003-0151-5> (дата обращения: 09.12.2022).

18. *Bosanquet D.C. et al.* Systematic Review and Meta-analysis of the Effect of Internal Iliac Artery Exclusion for Patients Undergoing EVAR // *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2017. Volume 53, № 4. P. 534–548. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2017.01.009> (дата обращения: 09.12.2022).

19. *Brountzos E. et al.* Risk factors for the development of persistent type II endoleaks after endovascular repair of infrarenal abdominal aortic aneurysms // *Diagnostic and interventional radiology (Ankara, Turkey)*. 2012. Volume 18, № 3. P. 307–313. URL: <https://doi.org/10.4261/1305-3825.DIR.4646-11.1> (дата обращения: 09.12.2022).

20. *Carpenter J.P. et al.* Durability of benefits of endovascular versus conventional abdominal aortic aneurysm repair // *Journal of Vascular Surgery*. 2002. Volume 35, № 2. P. 222–228. URL: <https://doi.org/10.1067/MVA.2002.120034> (дата обращения: 09.12.2022).

21. *Carroccio A. et al.* Predicting iliac limb occlusions after bifurcated aortic stent grafting: anatomic and device-related causes // *Journal of Vascular Surgery*. 2002. Volume 36, № 4. P. 679–684. URL: <https://doi.org/10.1067/mva.2002.128309> (дата обращения: 09.12.2022).

22. *Chaikof E.L. et al.* Reporting standards for endovascular aortic aneurysm repair // *Journal of vascular surgery*. 2002. Volume 35, № 5. P. 1048–1060. URL: <https://doi.org/10.1067/MVA.2002.123763> (дата обращения: 09.12.2022).

23. *Criado F.J.* EVAR at 20: the unfolding of a revolutionary new technique that changed everything // *Journal of endovascular therapy: an official journal of the International Society of Endovascular Specialists*. 2010. Volume 17, № 6. P. 789–796. URL: <https://doi.org/10.1583/10-3291.1> (дата обращения: 09.12.2022).

24. *Criado F.J.* Nicholay Volodos and the origins of endovascular grafts // *Journal of endovascular therapy: an*

- official journal of the International Society of Endovascular Specialists. 2012. Volume 19, № 4. P. 568–569. URL: <https://doi.org/10.1583/12-3972L.1> (дата обращения: 09.12.2022).
25. *Daye D., Walker T.G.* Complications of endovascular aneurysm repair of the thoracic and abdominal aorta: evaluation and management // *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*. 2018. Volume 8, № Suppl 1. P. S138. URL: <https://doi.org/10.21037/CDT.2017.09.17> (дата обращения: 09.12.2022).
26. *Dijk L. C. V. et al.* Partial blockage of the renal artery ostium after stent-graft placement: detection and treatment // *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*. 2003. Volume 10, № 3. P. 684. URL: <https://doi.org/10.1177/152660280301000343> (дата обращения: 09.12.2022).
27. *Farahmand P. et al.* Is hypogastric artery embolization during endovascular aortoiliac aneurysm repair (EVAR) innocuous and useful? // *European journal of vascular and endovascular surgery: the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. 2008. Volume 35, № 4. P. 429–435. URL: <https://doi.org/10.1016/J.EJVS.2007.12.001> (дата обращения: 09.12.2022).
28. *Faries P.L. et al.* Management of endoleak after endovascular aneurysm repair: Cuffs, coils, and conversion // *Journal of Vascular Surgery*. 2003. Volume 37, № 6. P. 1155–1161. URL: [https://doi.org/10.1016/S0741-5214\(03\)00084-3](https://doi.org/10.1016/S0741-5214(03)00084-3) (дата обращения: 09.12.2022).
29. *Franks S.C. et al.* Systematic Review and Meta-analysis of 12 Years of Endovascular Abdominal Aortic Aneurysm Repair // *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2007. Volume 33, № 2. P. 154–171. URL: <https://doi.org/10.1016/J.EJVS.2006.10.017> (дата обращения: 09.12.2022).
30. *Gorich J. et al.* Malpositioned or dislocated aortic endoprostheses: repositioning using percutaneous pull-down maneuvers // *Journal of endovascular therapy: an official journal of the International Society of Endovascular Specialists*. 2000. Volume 7, № 2. P. 123–131. URL: <https://doi.org/10.1177/152660280000700206> (дата обращения: 09.12.2022).
31. *Greenhalgh R.M.* Endovascular aneurysm repair and outcome in patients unfit for open repair of abdominal aortic aneurysm (EVAR trial 2): randomised controlled trial // *Lancet (London, England)*. 2005. Volume 365, № 9478. P. 2187–2192. URL: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)66628-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66628-7) (дата обращения: 09.12.2022).
32. *Guo Q. et al.* Prevalence and risk factors of type II endoleaks after endovascular aneurysm repair: A meta-analysis // *PLOS ONE*. 2017. Volume 12, № 2. P. e0170600. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170600> (дата обращения: 09.12.2022).
33. *Henretta J.P. et al.* Special iliac artery considerations during aneurysm endografting // *American journal of surgery*. 1999. Volume 178, № 3. P. 212–218. URL: [https://doi.org/10.1016/S0002-9610\(99\)00156-7](https://doi.org/10.1016/S0002-9610(99)00156-7) (дата обращения: 09.12.2022).
34. *Kasthuri R.S., Stivaros S.M., Gavan D.* Percutaneous ultrasound-guided thrombin injection for endoleaks: An alternative // *CardioVascular and Interventional Radiology*. 2005. Volume 28, № 1. P. 110–112. URL: <https://doi.org/10.1007/S00270-004-0149-7> (дата обращения: 09.12.2022).
35. *Kelso R.L. et al.* Late conversion of aortic stent grafts // *Journal of Vascular Surgery*. 2009. Volume 49, № 3. P. 589–595. URL: <https://doi.org/10.1016/J.JVS.2008.10.020> (дата обращения: 09.12.2022).
36. *Kouvelos G.N. et al.* Outcome after Interruption or Preservation of Internal Iliac Artery Flow During Endovascular Repair of Abdominal Aorto-iliac Aneurysms // *European journal of vascular and endovascular surgery: the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. 2016. Volume 52, № 5. P. 621–634. URL: <https://doi.org/10.1016/J.EJVS.2016.07.081> (дата обращения: 09.12.2022).
37. *Kouvelos G.N. et al.* Toward an EVAR Prevention Strategy for Type II Endoleak // *Journal of endovascular therapy: an official journal of the International Society of Endovascular Specialists*. 2017. Volume 24, № 4. P. 573–574. URL: <https://doi.org/10.1177/1526602817712593> (дата обращения: 09.12.2022).
38. *Lancaster E.M. et al.* The natural history of large abdominal aortic aneurysms in patients without timely repair // *Journal of Vascular Surgery*. 2022. Volume 75, № 1. P. 109–117. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2021.07.125> (дата обращения: 09.12.2022).
39. *Lazarus H.* Intraluminal graft device, system and method. US patent 4 787 899 // 1988.
40. *Lederle F.A. et al.* Outcomes following endovascular vs open repair of abdominal aortic aneurysm: a randomized trial // *JAMA*. 2009. Volume 302, № 14. P. 1535–1542. URL: <https://doi.org/10.1001/JAMA.2009.1426> (дата обращения: 09.12.2022).
41. *Lilja F., Wanhainen A., Mani K.* Changes in abdominal aortic aneurysm epidemiology // *The Journal of Cardiovascular Surgery*. 2017. Volume 58, № 6. P. 848–853. URL: <https://doi.org/10.23736/S0021-9509.17.10064-9> (дата обращения: 09.12.2022).
42. *Maeda T. et al.* Risk factors for a persistent type 2 endoleak after endovascular aneurysm repair // *Surgery today*. 2015. Volume 45, № 11. P. 1373–1377. URL: <https://doi.org/10.1007/S00595-014-1070-6> (дата обращения: 09.12.2022).
43. *Makaroun M. et al.* Fate of endoleaks after endoluminal repair of abdominal aortic aneurysms with the EVT device // *European journal of vascular and endovascular surgery: the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. 1999. Volume 18, № 3. P. 185–190. URL: <https://doi.org/10.1053/EJVS.1998.0807> (дата обращения: 09.12.2022).
44. *Maleux G. et al.* Limb occlusion after endovascular repair of abdominal aortic aneurysms with supported endografts // *Journal of vascular and interventional radiology: JVIR*. 2008. Volume 19, № 10. P. 1409–1412. URL: <https://doi.org/10.1016/J.JVIR.2008.07.005> (дата обращения: 09.12.2022).
45. *McGarry J.G. et al.* How safe is internal iliac artery embolisation prior to EVAR? A 10-year retrospective review // *Irish Journal of Medical Science*. 2016. Volume 185, № 4. P. 865–869. URL: <https://doi.org/10.1007/S11845-015-1384-4> (дата обращения: 09.12.2022).

46. Mehta M. Hypogastric Interruption during Endovascular Aneurysm Repair Is Relatively Safe with Iliac Aneurysms: When Is It Not and When Should Revascularization Be Attempted? // *Vascular*. 2005. Volume 13, № SUPPL. 1. P. S117-S118. URL: <https://www.aimsymposium.org/veithpdf2005/211.pdf> (дата обращения: 09.12.2022).
47. Meuli L. et al. Prognostic model for survival of patients with abdominal aortic aneurysms treated with endovascular aneurysm repair // *Scientific Reports*. 2022. Volume 12, № 1. P. 19540. URL: <https://doi.org/10.1038/S41598-022-24060-5> (дата обращения: 09.12.2022).
48. Patel S.R. et al. A Systematic Review of Predictors of Reintervention After EVAR: Guidance for Risk-Stratified Surveillance // *Vascular and endovascular surgery*. 2017. Volume 51, № 6. P. 417-428. URL: <https://doi.org/10.1177/1538574417712648> (дата обращения: 09.12.2022).
49. Raju S. et al. Endovascular repair of abdominal aortic aneurysm in octogenarians: clinical outcomes and complications // *Canadian Journal of Surgery*. 2020. Volume 63, № 4. P. E329. URL: <https://doi.org/10.1503/CJS.009019> (дата обращения: 09.12.2022).
50. Resch T. et al. Persistent collateral perfusion of abdominal aortic aneurysm after endovascular repair does not lead to progressive change in aneurysm diameter // *Journal of vascular surgery*. 1998. Volume 28, № 2. P. 242-249. URL: [https://doi.org/10.1016/S0741-5214\(98\)70160-0](https://doi.org/10.1016/S0741-5214(98)70160-0) (дата обращения: 09.12.2022).
51. Samy A.K., Murray G., MacBain G. Prospective evaluation of the Glasgow Aneurysm Score // *Journal of the Royal College of Surgeons of Edinburgh*. 1996. Volume 41, № 2. P. 105-107. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8632380/> (дата обращения: 09.12.2022).
52. Schermerhorn M.L. et al. Endovascular vs. open repair of abdominal aortic aneurysms in the Medicare population // *The New England journal of medicine*. 2008. Volume 358, № 5. P. 464-474. URL: <https://doi.org/10.1056/NEJM0A0707348> (дата обращения: 09.12.2022).
53. Schlösser F.J.V. et al. Aneurysm Rupture after EVAR: Can the Ultimate Failure be Predicted? // *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2009. Volume 37, № 1. P. 15-22. URL: <https://doi.org/10.1016/J.EJVS.2008.10.011> (дата обращения: 09.12.2022).
54. Sharma A., Sethi P., Gupta K. Endovascular Abdominal Aortic Aneurysm Repair // *Interventional cardiology clinics*. 2020. Volume 9, № 2. P. 153-168. URL: <https://doi.org/10.1016/J.ICCL.2019.12.005> (дата обращения: 09.12.2022).
55. Sheehan M.K. et al. Effectiveness of coiling in the treatment of endoleaks after endovascular repair // *Journal of vascular surgery*. 2004. Volume 40, № 3. P. 430-434. URL: <https://doi.org/10.1016/J.JVS.2004.06.034> (дата обращения: 09.12.2022).
56. Sidloff D.A. et al. Type II endoleak after endovascular aneurysm repair // *The British journal of surgery*. 2013. Volume 100, № 10. P. 1262-1270. URL: <https://doi.org/10.1002/BJS.9181> (дата обращения: 09.12.2022).
57. Sjögren B. et al. Sexual function in women suffering from aortoiliac occlusive disease // *European journal of vascular and endovascular surgery: the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. 1999. Volume 17, № 4. P. 306-312. URL: <https://doi.org/10.1053/EJVS.1998.0770> (дата обращения: 09.12.2022).
58. Stavropoulos S.W. et al. Inferior vena cava traversal for translumbar endoleak embolization after endovascular abdominal aortic aneurysm repair // *Journal of vascular and interventional radiology: JVIR*. 2003. Volume 14, № 9 Pt 1. P. 1191-1194. URL: <https://doi.org/10.1097/01.RVI.0000085771.71254.14> (дата обращения: 09.12.2022).
59. Summers K.L. et al. Evaluating the prevalence of abdominal aortic aneurysms in the United States through a national screening database // *Journal of vascular surgery*. 2021. Volume 73, № 1. P. 61-68. URL: <https://doi.org/10.1016/J.JVS.2020.03.046> (дата обращения: 09.12.2022).
60. Unno N. et al. Preservation of pelvic circulation with hypogastric artery bypass in endovascular repair of abdominal aortic aneurysm with bilateral iliac artery aneurysms // *Journal of vascular surgery*. 2006. Volume 44, № 6. P. 1170-1175. URL: <https://doi.org/10.1016/J.JVS.2006.08.011> (дата обращения: 09.12.2022).
61. Veith F.J. et al. Nature and significance of endoleaks and endotension: summary of opinions expressed at an international conference // *Journal of vascular surgery*. 2002. Volume 35, № 5. P. 1029-1035. URL: <https://doi.org/10.1067/MVA.2002.123095> (дата обращения: 09.12.2022).
62. Vogel T.R., Symons R., Flum D.R. The incidence and factors associated with graft infection after aortic aneurysm repair // *Journal of vascular surgery*. 2008. Volume 47, № 2. P. 264-269. URL: <https://doi.org/10.1016/J.JVS.2007.10.030> (дата обращения: 09.12.2022).
63. Volodos N.L. The 30th anniversary of the first clinical application of endovascular stentgrafting // *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2015. Volume 49, № 5. P. 495-497. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2015.02.012> (дата обращения: 10.12.2022).
64. White G.H. et al. Type I and Type II endoleaks: a more useful classification for reporting results of endoluminal AAA repair // *Journal of Endovascular Surgery: The Official Journal of the International Society for Endovascular Surgery*. 1998. Volume 5, № 2. P. 189-191. URL: <https://doi.org/10.1177/152660289800500212> (дата обращения: 10.12.2022).
65. White G.H. et al. Type III and type IV endoleak: toward a complete definition of blood flow in the sac after endoluminal AAA repair // *Journal of Endovascular Surgery: The Official Journal of the International Society for Endovascular Surgery*. 1998. Volume 5, № 4. P. 305-309. URL: <https://doi.org/10.1177/152660289800500403> (дата обращения: 10.12.2022).
66. Wu Z. et al. Preliminary embolization of the hypogastric artery to expand the applicability of

endovascular aneurysm repair // Journal of endovascular therapy: an official journal of the International Society of Endovascular Specialists. 2011. Volume 18, № 1. P. 114–120. URL: <https://doi.org/10.1583/10-3223.1> (дата обращения: 09.12.2022).

67. Yu H.Y. et al. Systematic review and meta-analysis of prophylactic aortic side branch embolization to prevent type II endoleaks // Journal of Vascular Surgery. 2020. Volume 72, № 5. P. 1783–1792. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2020.05.020> (дата обращения: 09.12.2022).

Reference: [1-5]

1. Abugov S.A. et al. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniju zabolovaniy aorty [Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of aortic diseases]. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya* [Cardiology and Cardiovascular Surgery] 2018. Volume 1, № 11. P. 7–67. URL: <https://www.mediasphera.ru/issues/kardiologiya-i-serdechno-sosudistaya-khirurgiya/2018/1/1199663852018011007> (accessed: 10.12.2022) [in Russian]

2. Bokeria L. A. et al. Natsional'nye rekomendatsii po vedeniyu patsientov s anevrizmami bryushnoi aorty [National guidelines for the management of patients with abdominal aortic aneurysms] *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya* [Angiology and Vascular Surgery] 2013. P. 5–72.

URL: https://www.mrckb.ru/files/recommendations_AAA.pdf (accessed: 10.12.2022) [in Russian]

3. Dyussupov A.A. Profilaktika oslozhneniy khirurgicheskogo lecheniya infrarenal'noi anevrizmy aorty: dis. doktora med. nauk: 14.01.26 [Prevention of complications of surgical treatment of infrarenal aortic aneurysm: dis. Dr. med. Sciences: 14.01.26] – Novosibirsk, 2017. URL: https://www.meshalkin.ru/uploads/disser_DusupovAA_full_text_published_04_04_2017.pdf (accessed: 10.12.2022) [in Russian]

4. Mozgovoy P. V. et al. Rezul'taty endovaskulyarnogo protezirovaniya u patsientov s anevrizmami infrarenal'noi aorty [Results of endovascular prosthesis in patients with aneurysms of the infrarenal aorta] *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* [Bulletin of the Volgograd State Medical University] 2020. Volume 74, № 2. P. 135–138. URL: [https://doi.org/10.19163/1994-9480-2020-2\(74\)-135-138](https://doi.org/10.19163/1994-9480-2020-2(74)-135-138) (accessed: 10.12.2022) [in Russian]

5. Khubulava G.G., Svetlikov A.V. Nikolai Leont'evich Volodos'. Istoriya neosporimogo mirovogo prioriteta v izobrenii sosudistogo endoproteza [Nikolai Leontyevich Volodos. History of unquestioned world priority in invention of vascular endoprosthesis]. *Vestnik khirurgii imeni I.I. Grekova* [Bulletin of Surgery] 2017. 176(3):95-98. <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2017-176-3-95-98> (accessed: 09.12.2022) [in Russian]

Контактная информация:

Землянский Виктор Викторович – врач интервенционный радиолог, Кафедра хирургических болезней с курсами кардиоторакальной хирургии и челюстно-лицевой хирургии им. профессора Цоя Г.В., НАО «Медицинский университет Астана», Корпоративный фонд «University Medical Center», Департамент радиологии и ядерной медицины, г. Астана, Республика Казахстан;

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 010000, г. Астана, ул. Туран 32, блок 1Д.

e-mail: victor_zem@mail.ru

Телефон: ++7 (705) 500-02-66

Получена: 30 октября 2022 / Принята: 20 февраля 2023 / Опубликовано online: 28 февраля 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.1.021

УДК 616-089.5-031.81-615.214.22

**КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ДЕКМЕДЕТОМИДИНА (ДЕКСДОРА)
ПРИ ДЕЛИРИЯХ И ПСИХОЗАХ В ОТДЕЛЕНИИ АНЕСТЕЗИОЛОГИИ,
РЕАНИМАТОЛОГИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ.
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.**

**Даулет С. Токенов¹, Габдыгали Ж. Ыгиев¹,
Геннадий В. Добрынин¹, Найля С. Фамутдинова¹,
Елжан М. Манарбеков², <https://orcid.org/0000-0002-3662-3977>
Лаура А. Пак³, <https://orcid.org/0000-0002-5249-3359>
Лаура Т. Касым⁴, <https://orcid.org/0000-0003-4448-6455>
Куат Д. Акимжанов³,
Оксана А. Юрковская³, <https://orcid.org/0000-0002-6251-5574>
Назерке М. Рахымжанова³, Дамир Н. Беркембаев³,
Ондасын С. Нургалиев³**

¹ КГП на ПХВ «Больница скорой медицинской помощи», г. Семей, Республика Казахстан;

² КГП на ПХВ «Районная больница Тарбагатайского района», ВКО, Тарбагатайский район, с. Акжар, Республика Казахстан;

³ НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан;

⁴ НАО «Медицинский Университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан.

Резюме

Введение. Адекватная седация пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии – одна из наиболее актуальных проблем современной анестезиологии и реаниматологии. Делирий в отделении интенсивной терапии поражает примерно 30% пациентов, несмотря на использование эффективных профилактических стратегий.

Стратегия поиска. Нами был проведен литературный поиск в базах данных PubMed, Web of Science, e-Library, Кокрановском центральном регистре контролируемых испытаний. Для поиска были использованы ключевые слова: «делирий», «отделение интенсивной терапии», «дексмедетомидин», «дексдор». Поиск выявил 924 публикаций. Текущий обзор включает 43 публикации.

Результаты. Настоящий обзор включает обзор патофизиологии и типов делирия, описывает методы, используемые для скрининга делирия. Также обсуждаются опубликованные исследования, связанные с использованием Дексмедетомидина для лечения делирия. Авторы дают рекомендации персоналу отделений интенсивной терапии по использованию Дексмедетомидина в контексте оказания доказательной помощи пациентам отделений интенсивной терапии с делирием.

Заключение. Методика седации с использованием Дексмедетомидина обеспечивает высокий уровень комфорта и возможность активизации пациентов с делирием, не подавляет самостоятельное дыхание и не вызывает значительных побочных эффектов.

Ключевые слова: делирий, отделение интенсивной терапии, дексмедетомидин, дексдор.

Summary

**CLINICAL APPLICATION OF DEXMEDETOMIDINE (DEXDORA)
IN DELIRIUM AND PSYCHOSIS IN THE DEPARTMENT
OF ANESTHESIOLOGY, REANIMATOLOGY AND INTENSIVE CARE.
LITERATURE REVIEW.**

**Daulet S. Tokenov¹, Gabdygali Zh. Ygiev¹,
Gennady V. Dobrynin¹, Nailya S. Famutdinova¹,
Yelzhan M. Manarbekov², <https://orcid.org/0000-0002-3662-3977>
Laura A. Pak³, <https://orcid.org/0000-0002-5249-3359>
Laura T. Kassym⁴, <https://orcid.org/0000-0003-4448-6455>
Kuat D. Akimzhanov³,
Oxana A. Yurkovskaya³ <https://orcid.org/0000-0002-6251-5574>
Nazerke M. Rakhymzhanova³, Damir N. Berkembayev³, Ondasyn S. Nurgaliev³**

¹ "Emergency Hospital", Semey, Republic of Kazakhstan;

² "Regional Hospital of the Tarbagatay District", East Kazakhstan Region, Tarbagatay District Akzhar, Republic of Kazakhstan;

³ NJSC "Semey Medical University", Semey, Republic of Kazakhstan;

⁴ NJSC "Astana Medical University", Astana, Republic of Kazakhstan.

Introduction. Adequate sedation of patients in intensive care units is one of the most urgent problems of modern anesthesiology and resuscitation. Delirium in the intensive care unit affects approximately 30% of patients despite the use of effective preventive strategies.

Search strategy. We conducted a literature search in the databases PubMed, Web of Science, Elibrary, and Cochrane Central Register of Controlled Trials. Keywords were used for the search: "delirium", "intensive care unit", "dexmedetomidine", "dexdor". The search revealed 924 publications. The current review includes 43 publications.

Results. This review includes an overview of the pathophysiology and types of delirium and describes the methods used to screen for delirium. Published studies related to the use of Dexmedetomidine for the treatment of delirium are also discussed. The authors provide guidance to ICU staff on the use of Dexmedetomidine in the context of evidence-based care for ICU patients with delirium.

Conclusion. The sedation technique using Dexmedetomidine provides a high level of comfort and the ability to activate patients with delirium, does not suppress spontaneous breathing, and does not cause significant side effects.

Key words: delirium, intensive care unit, dexmedetomidine, dexdor.

Түйіндеме

ДЕКСМЕДЕТОМИДИНДІ (ДЕКСДОР) АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ, РЕАНИМАТОЛОГИЯ ЖӘНЕ ИНТЕНСИВТІ ТЕРАПИЯ БӨЛІМШЕСІНДЕ ДЕЛИРИЙ ЖӘНЕ ПСИХОЗДА КЛИНИКАЛЫҚ ҚОЛДАНУ. ӘДЕБИ ШОЛУ.

**Дәулет С. Төкенов¹, Ғабдығали Ж. Ығиев¹,
Геннадий В. Добрынин¹, Найля С. Фамутдинова¹,
Елжан М. Манарбеков², <https://orcid.org/0000-0002-3662-3977>
Лаура А. Пак³, <https://orcid.org/0000-0002-5249-3359>
Лаура Т. Касым⁴, <https://orcid.org/0000-0003-4448-6455>
Куат Д. Акимжанов³,
Оксана А. Юрковская³, <https://orcid.org/0000-0002-6251-5574>
Назерке М. Рахымжанова³, Дамир Н. Беркембаев³,
Ондасын С. Нұрғалиев³**

¹ «Жедел жәрдем ауруханасы» ШЖҚ МКК, Семей қ., Қазақстан Республикасы

² «Тарбағатай ауданының аудандық ауруханасы» ШЖҚ КМК, Шығыс Қазақстан облысы, Тарбағатай ауданы Ақжар, Қазақстан Республикасы;

³ «Семей медицина университеті» КеАҚ, Семей қ., Қазақстан Республикасы;

⁴ «Астана медицина университеті» КеАҚ, Астана қ., Қазақстан Республикасы.

Кіріспе. Интенсивті терапия бөлімшелеріндегі науқастарды адекватты түрде тыныштандыру қазіргі анестезиология мен реанимацияның өзекті мәселелерінің бірі болып табылады. Қарқынды терапия бөлімшесінде делирий тиімді профилактикалық стратегияларды қолдануға қарамастан пациенттердің шамамен 30% әсер етеді.

Іздеу стратегиясы. Біз PubMed, Web of Science, Elibrary, Cochrane Central Register of Controlled Trials дерекқорларында әдебиеттерді іздеуді жүргіздік. Іздеу үшін негізгі сөздер қолданылды: «делирий», «реанимация бөлімі», «дексмедетомидин», «дексдор». Іздеу нәтижесінде 924 жарияланым анықталды. Ағымдағы шолуға 43 жарияланым кіреді.

Нәтижелер. Бұл шолуда делирийдің патофизиологиясы мен түрлеріне шолу кіреді және делирийді анықтау үшін қолданылатын әдістер сипатталады. Делирийді емдеу үшін дексмедетомидинді қолдануға қатысты жарияланған зерттеулер де талқыланады. Авторлар ICU персоналына сандырақпен ауыратын ICU пациенттеріне дәлелді көмек көрсету контекстінде Дексмедетомидинді қолдану бойынша нұсқаулар береді.

Қорытынды. Дексмедетомидинді қолданатын седация техникасы жайлылықтың жоғары деңгейін және делирий бар науқастарды белсендіру мүмкіндігін қамтамасыз етеді, өздігінен тыныс алуды баспайды және елеулі жанама әсерлерді тудырмайды.

Түйінді сөздер: делирий, реанимация бөлімі, дексмедетомидин, декдор.

Библиографическая ссылка:

Токенов Д.С., Ыגיעв Г.Ж., Добрынин Г.В., Фамутдинова Н.С., Манарбеков Е.М., Пак Л.А., Касым Л.Т., Акимжанов К.Д., Юрковская О.А., Рахымжанова Н.М., Беркембаев Д.Н., Нурғалиев О.С. Клиническое применение Дексмететомидина (Дексдора) при делириях и психозах в отделении анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии. Обзор литературы // Наука и Здравоохранение. 2023. 1(Т.25). С. 173-181. doi 10.34689/SH.2023.25.1.021

Tokenov D.S., Ygiev G.Zh., Dobrynin G.V., Famutdinova N.S., Manarbekov Ye.M., Pak L.A., Kassym L.T., Akimzhanov K.D., Yurkovskaya O.A., Rakhymzhanova N.M., Berkembayev D.N., Nurgaliev O.S. Clinical application of Dexmedetomidine (Dexdora) in delirium and psychosis in the department of anesthesiology, reanimatology and intensive care. Literature review // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 1, pp. 173-181. doi 10.34689/SH.2023.25.1.021

Токенов Д.С., Ыגיעв Г.Ж., Добрынин Г.В., Фамутдинова Н.С., Манарбеков Е.М., Пак Л.А., Касым Л.Т., Акимжанов К.Д., Юрковская О.А., Рахымжанова Н.М., Беркембаев Д.Н., Нурғалиев О.С. Дексмететомидинді (дексдор) анестезиология, реаниматология және интенсивті терапия бөлімшесінде делирий және психозда клиникалық қолдану. Әдеби шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2023. 1 (Т.25). Б. 173-181. doi 10.34689/SH.2023.25.1.021

Введение

Делирий и психозы — частые послеоперационные осложнения, предвещающие неблагоприятные исходы лечения [41]. Адекватная седация (медикаментозная кома) пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) — одна из наиболее актуальных проблем современной анестезиологии и реаниматологии [9].

Седация применяется для купирования психомоторного возбуждения, синхронизации с аппаратом искусственной вентиляции легких, проведения инвазивных травмирующих и/или болезненных диагностических и лечебных манипуляций, для контроля медикаментозной депрессии сознания с сохранением защитных рефлексов, самостоятельного эффективного дыхания. При этом седация позволяет сохранить ответ на физическую стимуляцию и вербальные команды [42]. Следствием неадекватного подхода к седации являются: длительное пребывание в ОРИТ, посттравматическая депрессия, развитие психических расстройств [20]. После оперативных вмешательств у пациентов часто развивается такое осложнение, как делирий. Это острое нарушение сознания, сопровождающееся потерей внимания, дезорганизацией мыслительных процессов и требующее своевременной адекватной седативной терапии [1].

Делирий в отделении интенсивной терапии поражает примерно 30% пациентов, несмотря на использование эффективных инструментов скрининга и профилактических стратегий [14]. Успех фармакологического лечения делирия остается сомнительным; кроме того, мало исследований поддерживает использование атипичных антипсихотических препаратов. Тем не менее, дексмететомидин, по-видимому, играет многообещающую роль в лечении делирия [40].

Целью настоящего исследования является описание эффективности дексмететомидина в отношении профилактики делирия и психозов у пациентов после операции.

Стратегия поиска. В процессе написания статьи был проведен литературный поиск в базах данных

PubMed, Web of Science, Elibrary, Кокрановском центральном регистре контролируемых испытаний. Для поиска были использованы ключевые слова: «делирий», «отделение интенсивной терапии», «дексмететомидин», «дексдор».

Поиск выявил 924 публикаций. После удаления дубликатов наименований, актуальности, названий рукописи и статей без аннотаций, просмотрено 164 публикации. Текущий обзор включает 43 публикации.

Результаты и обсуждение.**Фармакология дексмететомидина.**

На роль оптимального средства для седации в палатах интенсивной терапии претендует современное лекарственное средство из группы агонистов α_2 -адренорецепторов дексмететомидин, обладающий, кроме того, рядом органопротекторных свойств [3]. Дексдор — селективный агонист α_2 -адренорецепторов, которые являются трансмембранными G-протеинами. Его основное действие проявляется стимуляцией α_2 -рецепторов в голубоватом пятне головного мозга [36, 29, 19]. Внутриклеточные пути включают ингибирование аденилатциклазы и модуляцию ионных каналов. Постсинаптически расположенные α_2 -адренорецепторы в периферических кровеносных сосудах вызывают сужение сосудов, тогда как пресинаптические α_2 -адренорецепторы ингибируют высвобождение норадреналина, потенциально ослабляя вазоконстрикцию. Общий ответ на агонисты α_2 -адренорецепторов относится к стимуляции α_2 -адренорецепторов, расположенных в ЦНС и спинном мозге. Эти рецепторы участвуют в симпатоллизисе, седативном и антиноцицептивном эффектах α_2 -адренорецепторов [4, 15, 8].

Дексмететомидин был утвержден в качестве краткосрочного седативного препарата для взрослых пациентов на ИВЛ в отделении интенсивной терапии. Учитывая его хорошо изученные положительные эффекты седации, обезболивания и симпатоллизиса с минимальным угнетением дыхания, дексмететомидин может быть использован при различных клинических ситуациях [6].

В недавнем исследовании, дексмететомидин показал себя как эффективный и более безопасный препарат для седации при проведении

нейроаксиальных блокад, чем пропофол. Высокое качество седации, безопасность и более раннее восстановление сознания позволяют использовать дексмететомидин в качестве седативного препарата при нейроаксиальных методах анестезии, седации пациентов с явлениями делирия и послеоперационных психозах [34]. Седация дексмететомидином при проведении анестезии не вызывает расстройств дыхания. Седация дексмететомидином при проведении спинальной анестезии после пробуждения вызывает эпизоды ажитации на 15,8% реже, а головокружения на 45,5% реже, чем седация на основе пропофола [37].

Внутривенная непрерывная инфузия дексмететомидина обеспечивает эффективный уровень седации пациентов при чрескожных коронарных вмешательствах (коронароангиография, коронароангиография с ангиопластикой), сохраняя при этом контакт пациента с хирургом. Безопасность метода подтверждается низким уровнем критических инцидентов, отсутствием депрессии дыхания при целевом уровне седации [32].

Особой областью анестезиологии, где дексмететомидин может оказаться одним из лучших вариантов ведения пациента, является интубация трахеи в сознании, проводимая при условии невозможности выполнения стандартной методики (у пациентов с трудными или рискованными дыхательными путями, шкала Mallampati IV). Известно, что для быстрого и безопасного проведения данной процедуры пациент должен быть спокоен и неподвижен, при том, что глоточные рефлексы должны предохранять пациента от аспирации и асфиксии [39]. Дексмететомидин позволяет добиться интубации трахеи при сохранной дыхательной функции. Более того, этот препарат обладает свойствами подавления секреции слюнных желез, а значит, способствует обеспечению качественного визуального контроля манипуляции [39].

Важной характеристикой дексмететомидина, делающей его привлекательным препаратом, является то, что он вызывает седацию, в ходе которой пациент может быть быстро разбужен (в частности, от словесных команд или легкой тактильной стимуляции) [2]. Ярким клиническим примером эффективного применения этого препарата является ведение пациента массой тела 130 кг, страдающего, помимо этого, обструктивным апноэ и легочной гипертензией. Использование инфузии дексмететомидина в интраоперационном и послеоперационном периоде позволило снизить необходимость использования опиоидов для обезболивания, а значит избежать присущего им подавления дыхания у данного пациента с чрезвычайно высоким риском респираторных осложнений [10].

Патофизиология возникновения и прогрессирования делирия

Делирий представляет собой острое начало спутанности сознания, характеризующееся изменением или флуктуацией исходного психического статуса или внимания, дезорганизованным мышлением или измененным уровнем сознания. Трудно провести точную оценку уровня заболеваемости делирием в

отделении интенсивной терапии из-за различий в используемых инструментах скрининга, типах отделений интенсивной терапии и выборке пациентов [25].

В исследованиях контрольный список для скрининга делирия в интенсивной терапии, основан на критериях диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам и представляет собой простой контрольный список из 8 пунктов [26]. Оценка выше 4 указывает на то, что у пациента имеется риск развития делирия. Метод оценки спутанности сознания для отделения интенсивной терапии основан на оригинальном методе оценки спутанности сознания и был адаптирован *Ely E.W. с соавторами* [13] для использования у невербальных пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких.

Понимание тяжести течения патологического процесса у пациентов с политравмой и хирургической патологией дают знания патогенеза, главную роль при котором играют такие патогенетические факторы, как неспецифическая воспалительная реакция, сопровождающаяся выбросом в системный кровоток массивного количества медиаторов воспаления, сопутствующая кровопотеря и, как её следствие, гипоксия, а в дальнейшем, следующий за гипоксией окислительный дистресс, которые приводят к клеточному нарушению метаболизма с развитием дисфункции органов и систем органов, то есть к развитию полиорганной недостаточности [17].

Дисфункция системы иммунитета обуславливает развитие различного рода неблагоприятных микробиологических событий, в том числе системного характера, что принято характеризовать как сепсис, а это, в свою очередь, замыкает круг патогенеза, поддерживающий и усиливающий проявления полиорганной недостаточности и повреждения центральной нервной системы [43].

Указанные результаты позволяют предположить, что и воспаление, и нарушения в системе гемостаза, по-видимому, играют важную роль при развитии делирия, сопровождающего критические состояния. В лабораторных исследованиях было обнаружено, что концентрация прокальцитонина с высоким уровнем С-реактивного белка и ИЛ-6 в сыворотке крови при развитии делирия были значительно выше, чем у пациентов без этого осложнения, указывая на связь между событием делирия и маркерами системного воспаления, как при инфекционных, так и при неинфекционных заболеваниях [24]. Дисбаланс нейротрансмиттеров, в том числе доamina, у-аминомасляной кислоты, ацетилхолина, также вовлечен в патогенез делирия. Доамин увеличивает возбудимость нейронов, в то время как у-аминомасляная кислота и ацетилхолин их снижают. Дисбаланс одного или нескольких из этих нейромедиаторов приводит к нестабильности нейронов и непредсказуемой нейротрансмиссии [24]. Избыток доamina и истощение ацетилхолина ассоциируются с делирием. Несколько исследований у пациентов нереанимационного профиля выявили сильную связь между антихолинергической активностью в плазме

крови, оценивающей меру холинергической блокады, и развитием делирия [16].

Воспаление и холинергическая блокада, оцененные по уровню С-реактивного белка и антихолинергической активности сыворотки крови связаны с делирием у больных в критических состояниях. Еще одно исследование показало, что предоперационная активность холинэстеразы плазмы коррелирует с изменениями уровня С-реактивного белка и ИЛ-6 у пациентов с делирием, возникшим в послеоперационном периоде [31].

Седация взрослых пациентов в условиях отделения анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии (ОАРИТ).

Первое рандомизированное контролируемое испытание с дексмететомидином у пациентов в послеоперационном периоде было проведено *Pandharipande P.P. и его коллегами* [32]. Критериями включения были: взрослые пациенты, госпитализированные в хирургические отделения интенсивной терапии, которым проводилась искусственная вентиляция легких в течение не менее 24 часов. Критерии исключения включали пациентов, у которых оценка делирия была затруднена (не говорящие по-английски или тяжелые нарушения слуха) или смешанные (неврологическое заболевание, тяжелая деменция и печеночная недостаточность класса В или С по Чайлд-Пью), которым может потребоваться терапия бензодиазепинами (судороги, злоупотребление алкоголем и зависимость от бензодиазепинов). Критерии исключения также касались лиц с риском кардиотоксичности дексмететомидина (острый инфаркт миокарда и атрио-вентрикулярная блокада второй или третьей степени), а также беременных или кормящих женщин. Пациенты были рандомизированы для двойной слепой инфузии либо дексмететомидина (дозы в диапазоне от 0,15 до 1,5 мкг/кг/ч), либо лоразепама (дозы в диапазоне от 1 мг/ч до 10 мг/ч). Наличие делирия оценивали в течение 12 дней или до выписки из больницы. Первичными результатами этого исследования были комбинированная конечная точка дней без делирия и комы. Не было существенной разницы между группами лечения по вторичным исходам дней без делирия, продолжительности делирия или распространенности делирия. Также не наблюдалось различий в отношении сопутствующих препаратов, используемых для седации или делирия, дней без искусственной вентиляции легких, продолжительности пребывания в отделении интенсивной терапии, 28-дневной смертности или 12-месячной смертности. Что касается безопасности, то у субъектов, рандомизированных в группу дексмететомидина, синусовая брадикардия была значительно чаще (17% против 4%, $p = 0,03$); у одного субъекта в каждой группе частота сердечных сокращений была менее 40 ударов в минуту. Частота самоэкстубации между группами не различалась. Анализ отдельных конечных точек выявил статистически значимое преимущество дексмететомидина в отношении частоты комы, но не выявил различий между стратегиями седации с точки

зрения распространенности делирия (79% дексмететомидина против 82% лоразепама, $p = 0,65$) и количества дней без делирия (9 дексмететомидина против 7 лоразепама, $p = 0,09$). Точно так же использование антипсихотических препаратов, предположительно для лечения делирия, существенно не отличалось между группами (46% дексмететомидина против 35% лоразепама, $p = 0,26$), что также позволяет предположить, что степень делирия не уменьшалась при использовании дексмететомидина. Как отмечалось выше, исследование могло быть необъективным в том смысле, что большее количество субъектов, рандомизированных в группу дексмететомидина, получали фентанил до включения в протокол исследования. Возможно, что предшествующее употребление опиоидов (которые могут предрасполагать субъектов к делирию) способствовало развитию делирия в группе дексмететомидина. [25].

Второе рандомизированное контролируемое испытание, проведенное *Shehabi и его коллегами*, включало взрослых пациентов в возрасте 60 лет и старше, перенесших операцию на сердце с искусственным кровообращением. При использовании обоих методов у субъектов, рандомизированных в группу дексмететомидина, делирий наблюдался значительно реже, чем у пациентов, рандомизированных в группу пропофола или мидазолама (10% дексмететомидина, 44% пропофола и 44% мидазолама, $p < 0,001$). У пациентов, рандомизированных для приема дексмететомидина, также было меньше дней делирия (2 с дексмететомидином, 45 с пропофолом и 75 дней с мидазоламом, $p < 0,001$), хотя продолжительность делирия существенно не отличалась между группами. Важно отметить, что субъекты, рандомизированные для пропофола или мидазолама, получали больше лоразепама и галоперидола по мере необходимости для лечения делирия [39].

В исследованиях у пациентов, находящихся в послеоперационном отделении интенсивной терапии, ранее интубированных и седированных с помощью Пропофола, дексмететомидин значительно снижал потребность в дополнительной седации и опиоидах в течение 24 ч [12]. Большинство пациентов, получавших дексмететомидин, не нуждались в дополнительной седации. Пациенты могли быть успешно экстубированы без прекращения инфузии препарата дексмететомидин [34].

Исследования, проведенные вне отделения интенсивной терапии, подтвердили, что дексмететомидин можно безопасно вводить пациентам без интубации трахеи при наличии условий для адекватного мониторинга [27]. Пациенты, получавшие дексмететомидин, легче просыпались, лучше сотрудничали с персоналом и лучше сообщали об интенсивности боли по сравнению с пациентами, получавшими пропофол [5].

У пациентов, получавших дексмететомидин, чаще развивалась тахикардия, но частота развития артериальной гипотензии была сходна по сравнению с пациентами, получавшими пропофол. Частота развития делирия, нежелательные явления, связанные с

делирием, развивались реже в группе дексмететомидина по сравнению с пропофолом [5].

Клиническое применение дексмететомидина в современной анестезиологии с каждым годом расширяется. Одним из основных показаний остается обеспечение легкой или умеренной седации у взрослых

пациентов в отделении реанимации (палате интенсивной терапии). По шкале возбуждения-седации Ричмонда (RASS) необходимая глубина седации должна соответствовать диапазону от 0 до – 3 баллов (таблица 1).

Таблица 1.

Шкала RASS (Richmond Agitation Sedation Scale – шкала оценки возбуждения и седации Ричмонда).

Баллы	Термин	Описание состояния больного
+4	Крайне агрессивен	Пациент проявляет явную агрессивность, ярость, представляет непосредственную опасность для медицинского персонала
+3	Крайне возбужден	Пытается удалить трубки или катетеры, агрессивен по отношению к мед. персоналу
+2	Возбужден	Проявляет тревогу, беспокойство, но движение не носят агрессивного или энергичного характера
0	Бодрствует	Спокоен
-1	Сонлив	Сонлив, но поддерживает длительное (более 10 секунд) бодрствование-открытие глаз, зрительный контакт- в ответ на голос
-2	Легкая седация	Кратковременное (менее 10 секунд) бодрствование или пробуждение со зрительным контактом в ответ на голос.
-3	Умеренная седация	Движение или открытие глаз в ответ на голос, но зрительный контакт отсутствует.
-4	Глубокая седация	На голос не отвечает, но при физической стимуляции происходит движения либо открывание глаза.
-5	Отсутствует пробуждение	Реакция на голосовую и физическую стимуляцию отсутствует.

К факторам, способствующим развитию психологического стресса у пациента во время пребывания в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) относят: различные медицинские манипуляции; вынужденную неподвижность; жажду; искусственную вентиляцию легких; интубацию трахеи; пугающую обстановку; звуковые и световые раздражители; деперсонализацию; чувство зависимости и др. [30].

Неспецифический делирий в палате интенсивной терапии - хорошо известная медицинская проблема, травматология и хирургия - зоны особого риска. По данным литературных источников, частота развития делирия в хирургии составляет 3,6-28,3%, тогда как у пациентов с изолированным переломом бедра может достигать 53,3% [28].

Последствиями стресса могут быть серьезные нарушения – активация ретикулярной формации и гипоталамо-гипофизарной системы, повышение тонуса симпатoadреналовой системы, стимуляция желез внутренней секреции, гормональные изменения (повышение уровня катехоламинов, глюкагона, тиреотропного гормона), метаболические изменения и гемодинамический ответ, увеличение потребности в кислороде со стороны жизненно важных органов [35]. Достижение адекватного уровня седации приводит к снижению гормональных и метаболических реакций на стресс; устранению тревожности, возбуждения, дискомфорта; минимизации боли при проведении инвазивных диагностических и лечебных манипуляций; нормализации сна; уменьшению случаев непроизвольной экзубации и самоэкзубации; и антипсихотической терапии [11]. При недостаточной

седации могут появиться такие осложнения, как депривация сна, возбуждение, тревожность, агитация, делирий, повышение потребности в кислороде, десинхронизация с респиратором. Чрезмерная седация может спровоцировать депрессию дыхания, гипотонию, замедление моторики желудочно-кишечного тракта, длительное изменение сознания, увеличение продолжительности ИВЛ [26]. Следствием неадекватного подхода к седации пациента являются более длительное пребывание в ОРИТ, повышение затрат на лечение, посттравматическая депрессия.

В ортопедо - травматологической практике послеоперационный делирий развивается после протезирования коленного сустава в 13% случаев, тазобедренного сустава - в 26%, после двухстороннего протезирования коленного сустава - в 41%, при оперативных вмешательствах по поводу перелома шейки бедра - в 26-61% случаев [6]. Помимо вышесказанного, именно у пациентов травматологического профиля делирий не только изменяет когнитивный статус и удлиняет сроки их лечения, но и непосредственно влияет на восстановление функции поврежденного органа [17]. Логически можно выделить, как минимум, три важных аспекта этого осложнения: влияние общего состояния пациентов на частоту развития и выраженность делирия; влияние делирия на частоту развития осложнений и прогноз основного заболевания, включая поздние неврологические осложнения и длительность социальной адаптации; влияние медикаментозной терапии делирия на основной процесс (делирий) и специфические (например, когнитивная дисфункция) и неспецифические

(например, выраженность и скорость реабилитации) осложнения [17]. Таким образом, вопросы профилактики, выявления и лечения делирия особенно актуальны у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой.

На настоящий момент известны различные последствия делирия, среди которых наибольшую практическую значимость имеют трансформация в когнитивные расстройства, удлинение сроков госпитализации, повышенная летальность, в том числе послеоперационная, отрицательное влияние на продолжительность когнитивного дефицита, необходимость в общественной адаптации [23]. Вышеизложенные аспекты приводят к пониманию того, что необходим поиск наиболее эффективного препарата для проведения седативной терапии, предупреждающего и снижающего неблагоприятные проявления, связанные с развитием неспецифического делирия [12].

Известно, что, во-первых, непрерывная глубокая седация в сравнении с поверхностной и интермиттирующей увеличивает сроки лечения и ухудшает прогноз, а во-вторых, что имеются препараты, использование которых либо провоцирует (вместо того, чтобы купировать) развитие делирия, например,

бензодиазепины, либо повышает риск внезапной смерти, например, нейролептики [22].

Расчет дозы дексмететомидина в анестезиологии.

В анестезиологии дексмететомидин относится к мощным седативным препаратам. Поэтому скорость внутривенной инфузии рассчитывается индивидуально для каждого пациента. Минимальная доза дексмететомидина 0,1 мкг/кг/час, а максимальная скорость введения 1,4 мкг/кг/час, при этом, если не удается достигнуть требуемого уровня седации, необходимо перевести пациента на альтернативный седативный препарат. У больных, находящихся на продленной ИВЛ, начальная скорость инфузии препарата дексмететомидин равна 0,7 мкг/кг/час с последующей коррекцией дозы в диапазоне 0,2–1,4 мкг/кг час с целью достижения необходимой глубины седации [22].

В таблице 2 приведены расчеты скорости введения дексмететомидина в зависимости от массы тела пациента. При ее использовании в левом столбце выберите вес больного (кг), в верхней части таблицы выберите дозировку дексмететомидина (мкг/кг/час) и на пересечении обоих столбцов найдите скорость введения дексмететомидина (мл/ч).

Таблица 2.

Расчет скорости введения дексмететомидина в зависимости от массы тела больного (мл/ч).

Вес (кг)	Доза препарата дексмететомидин мкг/кг/час												
	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9	1,0	1,1	1,2	1,3	1,4
50	2,5	3,8	5,0	6,3	7,5	8,8	10,0	11,3	12,5	13,8	15,0	16,3	17,5
60	3,0	4,5	6,0	7,5	9,0	10,5	12,0	13,5	15,0	16,5	18,0	19,5	21,0
70	3,5	5,3	7,0	8,8	10,5	12,3	14,0	15,8	17,5	19,3	21,0	22,8	24,5
80	4,0	6,0	8,0	10,0	12,0	14,0	16,0	18,0	20,0	22,0	24,0	26,0	28,0
90	4,5	6,8	9,0	11,3	13,5	15,8	18,0	20,3	22,5	24,8	27,0	29,3	31,5
100	5,0	7,5	10,0	12,5	15,0	17,5	20,0	22,5	25,0	27,5	30,0	32,5	35,0
110	5,5	8,3	11,0	13,8	16,5	19,3	22,0	24,8	27,5	30,3	33,0	35,8	38,5
120	6,0	9,0	12,0	15,0	18,0	21,0	24,0	27,0	30,0	33,0	36,0	39,0	42,0
130	6,5	9,8	13,0	16,3	19,5	22,8	26,0	29,3	32,5	35,8	39,0	42,3	45,5
140	7,0	10,5	14,0	17,5	21,0	24,5	28,0	31,5	35,0	38,5	42,0	45,5	49,0
150	7,5	11,3	15,0	18,8	22,5	26,3	30,0	33,8	37,5	41,3	45,0	48,8	52,5
160	8,0	12,0	16,0	20,0	24,0	28,0	32,0	36,0	40,0	44,0	48,0	52,0	56,0
170	8,5	12,8	17,0	21,3	25,5	29,8	34,0	38,3	42,5	46,8	51,0	55,3	59,5
180	9,0	13,5	18,0	22,5	27,0	31,5	36,0	40,5	45,0	49,5	54,0	58,5	63,0

Заключение.

У больных с делирием существует клиническая необходимость в обеспечении лёгкой и умеренной седации при сохранённом адекватном самостоятельном дыхании и возможности ранней активизации. Методика «комфортной» седации с использованием дексмететомидина (Дексдор) обеспечивает высокий уровень комфорта и возможность активизации

пациентов, не подавляет самостоятельное дыхание. Применение дексмететомидина в рекомендуемых дозах не приводит к значимым изменениям гемодинамики при взаимодействии с другими анестетиками, также его использование в качестве гипнотика на этапе анестезии снижает потребность в наркотических анальгетиках при послеоперационном обезболивании.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, все авторы имели равноценный вклад при подготовке данного материала.

Финансирование: Сторонними организациями финансирование 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. *Abelha F.J., Luis C., Veiga D., et al.* Outcome and quality of life in patients with postoperative delirium during an ICU stay following major surgery // *Crit Care*. 2013. 17: R25-7.
2. American Psychiatric Association and DSM-5 Task Force, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders // DSM-5*, American Psychiatric Association, Washington, DC, USA, 5th edition, 2013.
3. *Barr J., Fraser G.L., Puntillo K. et al.* Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit // *Critical Care Medicine*. 2013. 41 (1). P. 263–306.
4. *Bilotta F., Lauretta M.P., Borozdina A., Mizikov V.M., Rosa G.* Postoperative delirium: risk factors, diagnosis and perioperative care // *Minerva Anesthesiol*. 2013. 79. P. 1066–76.
5. *Bledowski J., Trutia A.* A review of pharmacologic management and prevention strategies for delirium in the intensive care unit // *Psychosomatics*. 2012. 53 (3). P. 203–211.
6. *Brummel N.E., Girard T.D.* Delirium in the intensive care unit. In: Hall J.B., Schmidt G.A., Kress J.P., eds // *Principles of Critical Care*. 4th ed. New York, NY: McGraw-Hill Education. 2015. P. 756–762.
7. *Brummel N.E., Girard T.D.* Preventing delirium in the intensive care unit // *Critical Care Clinics*. 2013. 29 (1). P. 51–65.
8. *Chrysostomou C., Schmitt C.G.* Dexmedetomidine: sedation, analgesia and beyond // *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2008. 4. P. 619–27.
9. *Davy A., Fessler J., Fischler M., Guen M.* Dexmedetomidine and general anesthesia: a narrative literature review of its major indications for use in adults undergoing non-cardiac surgery // *Minerva Anesthesiol*. 2017. 83 (12). P. 1294–1308.
10. *Devlin J.W., Al-Qadhee N.S., Skrobik Y.* Pharmacologic prevention and treatment of delirium in critically ill and non-critically ill hospitalized patients: a review of data from prospective, randomised studies // *Best Practice and Research: Clinical Anaesthesiology*. 2012. 26 (3). P. 289–309.
11. Delirium prevention and safety: starting with the ABCDEF's. Critical Illness, Brain Dysfunction, and Survivorship (CIBS) Center website. <http://www.icudelirium.org/medicalprofessionals.html>. Accessed April 26, 2019.
12. *Djaiani G., Silvertown N., Fedorko L., et al.* Dexmedetomidine versus propofol sedation reduces delirium after cardiac surgery: a randomized controlled trial // *Anesthesiology*. 2016. 124 (2). P. 362–368.
13. *Ely E.W., Inouye S.K., Bernard G.R., et al.* Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU) // *JAMA*. 2001. 286(21). P. 2703–2710.
14. *Gilchrist N.A., Asoh I., Greenberg B.* Atypical antipsychotics for the treatment of ICU delirium // *J Intensive Care Med*. 2012. 27(6). P. 354–361.
15. *Gu J., Chen J., Xia P., Tao G., Zhao H., Ma D.* Dexmedetomidine attenuates remote lung injury induced by renal ischemia-reperfusion in mice // *Acta Anaesthesiol Scand*. 2011. 55. P. 1272–78.
16. *Guintier J.R., Kristeller J.L.* Prolonged infusions of dexmedetomidine in critically ill patients // *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2010. 67 (15). P. 1246–1253.
17. *Hipp D.M.* Delirium in critically ill patients // *Neurotherapeutics*. 2012. 9 (1). P. 158–175.
18. *Hipp D.M., Ely E.W. et al.* Pharmacological and nonpharmacological management of delirium in critically ill patients // *Neurotherapeutics*. 2012. 9(1). P. 176–182.
19. *Iirola T., Aantaa R., Laitio R., et al.* Pharmacokinetics of prolonged infusion of high-dose dexmedetomidine in critically ill patients // *Crit Care*. 2011. 15. R25 7.
20. *Inouye S.K., Westendorp R.G., Saczynski J.S.* Delirium in elderly people // *Lancet*. 2014. 383. P. 911–22
21. *Ji F., Li Z., Nguyen H. et al.* Perioperative dexmedetomidine improves outcomes of cardiac surgery // *Circulation*. 127 (15). 2013. P. 1576–1584.
22. *Kawazoe Y., Miyamoto K., Morimoto T. et al.* Dexmedetomidine for Sepsis in Intensive Care Unit Randomized Evaluation (DESIRE) Trial Investigators. Effect of dexmedetomidine on mortality and ventilator-free days in patients requiring mechanical ventilation with sepsis: a randomized clinical trial // *JAMA*. 2017. 317(13). P. 1321–1328.
23. *Lacoske J.* Sedation options for intubated intensive care unit patients // *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2015. 27(1). P. 131–145.
24. *Lin Y., Chen J., Wang Z.* Meta-analysis of factors which influence delirium following cardiac surgery // *Journal of Cardiac Surgery*. 2012. 27 (4). P. 481–492.
25. *Lin Y.Y., He B., Chen J., Wang Z.N.* Can dexmedetomidine be a safe and efficacious sedative agent in post-cardiac surgery patients? A meta-analysis // *Critical Care*. 2012. 16 (5). R169.
26. *Maldonado J.R.* Acute brain failure: pathophysiology, diagnosis, management, and sequelae of delirium // *Crit Care Clin*. 2017. 33(3). P. 461–519.
27. *Maldonado J.R.* Pathoetiological model of delirium: a comprehensive understanding of the neurobiology of delirium and an evidence-based approach to prevention and treatment // *Critical Care Clinics*. 2008. 24 (4). P. 789–856.
28. *Mo Y., Zimmermann A.E.* Role of dexmedetomidine for the prevention and treatment of delirium in intensive care unit patients // *Ann Pharmacother*. 2013. 47(6). P. 869–876.
29. *Nelson L.E., Lu J., Guo T., Saper C.B.* The alpha2-adrenoceptor agonist dexmedetomidine converges on an endogenous sleep-promoting pathway to exert its sedative effects // *Anesthesiology*. 2003. 98. P. 428–36.
30. *Nishimura K., Yokoyama K., Yamauchi N., et al.* Sensitivity and specificity of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU) and the

Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC) for detecting post-cardiac surgery delirium: a single-center study in Japan // *Heart Lung*. 2016. 45. P. 15–20.

31. Page V.J., Ely E.W., Gates S. et al. Effect of intravenous haloperidol on the duration of delirium and coma in critically ill patients (Hope-ICU): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *The Lancet Respiratory Medicine*. 2013. 1 (7). P. 515–523.

32. Pandharipande P.P., Morandi A., Adams J.R. et al. Plasma tryptophan and tyrosine levels are independent risk factors for delirium in critically ill patients // *Intensive Care Medicine*. 2009. 35 (11). P. 1886–1892.

33. Pandharipande P.P., Pun B.T., Herr D.L. et al. Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: the MENDS randomized controlled trial // *Journal of the American Medical Association*. 2007. 298 (22). P. 2644–2653.

34. Pandharipande P., Cotton B.A., Shintani A. et al. Prevalence and risk factors for development of delirium in surgical and trauma intensive care unit patients // *The Journal of Trauma*. 2008. 65 (1). P. 34–41.

35. Precedex [package insert]. Lake Forest, IL: Hospira Healthcare Corporation. 2015.

36. Reade M.C., Finfer S. Sedation and delirium in the intensive care unit // *N Engl J Med*. 2014. 370. P. 444–54.

37. Roberts D.J., Haroon B., Hall R.I. Sedation for critically ill or injured adults in the intensive care unit: a shifting paradigm // *Drugs*. 2012. 72 (14). P. 1881–1916.

38. Shehabi Y., Grant P., Wolfenden H. et al. Prevalence of delirium with dexmedetomidine compared with morphine based therapy after cardiac surgery: a randomized controlled trial (DEXmedetomidine COmpared to morphine-DEXCOM study) // *Anesthesiology*. 2009. 111 (5). P. 1075–1084.

39. Shehabi Y., Riker R.R., Bokesch P.M., Wisemandle W., Shintani A., Ely E.W. Delirium duration and mortality in lightly sedated, mechanically ventilated intensive care patients // *Critical Care Medicine*. 2010. 38 (12). P. 2311–2318.

40. Short J. Use of dexmedetomidine for primary sedation in a general intensive care unit // *Crit Care Nurse*. 2010. 30(1). P. 29-38.

41. Su X., Meng Z.T., Wu X.H., Cui F., Li H.L., Wang D.X., Zhu X., Zhu S.N., Maze M., Ma D. Dexmedetomidine for prevention of delirium in elderly patients after non-cardiac surgery: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet*. 2016. 388(10054). P. 1893-1902.

42. Wu M., Li X., Chen H. Efficacy of dexmedetomidine combined with remifentanyl for lower eyelid blepharoplasty // *Zhonghua Zheng Xing Wai Ke Za Zhi*. 2014. 30 (3). P. 183–6.

43. Zhang H., Lu Y., Liu M. et al. Strategies for prevention of postoperative delirium: a systematic review and meta-analysis of randomized trials // *Critical Care*. 2013. 17 (2). article R47.

Корреспондирующий автор:

Ығиев Габдығали Жумағалиевич - врач анестезиолог-реаниматолог высшей категории КГП на ПХВ «Больница скорой медицинской помощи», г. Семей, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, Абайская область, г. Семей, ул. Мичурина 140А.

e-mail: diana-dikosha@list.ru

Телефон: +7(707)2808965

Получена: 10 июля 2022 / Принята: 10 января 2023 / Опубликовано online: 28 февраля 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.1.022

УДК 616.12-008.331.1:612.461.256

ФАКТОРЫ РИСКА ВТОРИЧНОЙ ГИПЕРУРИКЕМИИ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

Сауле Т. Абишева¹, <https://orcid.org/0000-0001-6260-8220>

Таншолпан Е. Батырхан¹, <https://orcid.org/0000-0002-3359-295X>

Татьяна В. Винник^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-5019-9829>

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

² Ариэльский Университет, г. Ариэль, Израиль.

Резюме

Актуальность: По данным крупных эпидемиологических исследований, установлена связь гиперурикемии (ГУ) и высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний включая серьезные сердечно-сосудистые события, такие как инсульт и ишемическая болезнь сердца. Бессимптомная или вторичная ГУ, без клинических признаков суставного синдрома, может длиться годами и быть случайной находкой при обследовании, чаще всего при развитии осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Следовательно, важно знать факторы риска, приводящие к данному патологическому состоянию и своевременно корректировать на уровне первичного звена. В настоящем литературном обзоре рассмотрены вероятные причинные факторы риска вторичной ГУ при артериальной гипертензии (АГ), в частности ожирение, дислипидемия, длительный прием низких доз ацетилсалициловой кислоты и петлевых диуретиков.

Цель исследования: Проведение обзора литературы, касающейся международного и отечественного опыта изучения факторов риска вторичной ГУ при АГ.

Стратегия поиска: Проведен систематический поиск в электронных базах данных PubMed, Cochrane library, e-library, Cyberleninka а также использовали дополнительный информационный ресурс Google Scholar. *Критериями включения* являлись: отчеты о рандомизированных и когортных исследованиях, проведенных на больших популяциях, мета-анализы и систематические обзоры, оригинальные полнотекстовые статьи на английском и русском языках, находящиеся в открытом доступе и содержащие статистически подтвержденные выводы. *Критерии исключения:* краткие отчеты, газетные статьи и личные сообщения. Глубина поиска составила 10 лет (2012-2022). Релевантный поиск выдал 4100 статей, после первичного анализа для итогового анализа были отобраны 52 статьи.

Результаты: По результатам нашего обзора литературы большинство исследований указывают на влияние таких факторов риска, как ожирение, дислипидемия, длительный прием низких доз ацетилсалициловой кислоты и петлевых диуретиков на развитие вторичной ГУ у пациентов с АГ.

Ключевые слова: гиперурикемия, артериальная гипертензия, ожирение, дислипидемия, петлевые диуретики, ацетилсалициловая кислота.

Abstract

RISK FACTORS FOR SECONDARY HYPERURICEMIA IN ARTERIAL HYPERTENSION. REVIEW.

Saule T. Abisheva¹, <https://orcid.org/0000-0001-6260-8220>

Tansholpan E. Batyrkhan¹, <https://orcid.org/0000-0002-3359-295X>

Tatyana V. Vinnik^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-5019-9829>

¹ NCJSC «Astana Medical University», Astana c., Republic of Kazakhstan;

² Ariel University, Ariel, Israel.

Background. According to large epidemiological studies, a link has been established between hyperuricemia (HU) and a high risk of cardiovascular diseases, including serious cardiovascular events such as stroke and coronary heart disease. Asymptomatic or secondary HU, without clinical signs of joint syndrome, can last for years and be a random finding during examination, most often with the development of complications from the cardiovascular system. Therefore, it is important to know the risk factors leading to this pathological condition and correct them in a timely manner at the primary level. In this literature review, the probable causal risk factors for secondary hypertension (HT) are considered, in particular obesity, dyslipidemia, long-term administration of low doses of acetylsalicylic acid and loop diuretics.

Aim: Systematic analysis of international and domestic experience of studying the risk factors of HU in HT.

Search strategy: A systematic search was carried out in the electronic databases PubMed, Cochrane library, e-library, Cyberleninka we also looked at the additional information resource Google Scholar. *The inclusion criteria were:* reports on randomized and cohort studies conducted on large populations, meta-analyses and systematic reviews, original full-text articles in English and Russian that are publicly available and contain statistically confirmed conclusions. *Exclusion criteria:* summary reports, newspaper articles and personal messages. The search depth was 10 years (2012-2022). Relevant

search returned 4100 articles; after initial analysis, 52 articles were selected for final analysis in accordance with the inclusion criteria.

Results: According to the results of our literature review, most studies indicate the influence of risk factors such as obesity, dyslipidemia, long-term use of low doses of acetylsalicylic acid and loop diuretics on the development of asymptomatic HU in patients with HT.

Keywords: hyperuricemia, hypertension, obesity, dyslipidemia, loop diuretics, aspirin.

Түйіндеме

АРТЕРИАЛДЫ ГИПЕРТЕНЗИЯ КЕЗІНДЕ ЕКІНШІЛІКТІ ГИПЕРУРИКЕМИЯҒА ӘКЕЛІП СОҚТЫРАТЫН ҚАУІП ФАКТОРЛАРЫ. ӘДЕБИ ШОЛУ.

Сәуле Т. Абишева¹, <https://orcid.org/0000-0001-6260-8220>

Таңшолпан Е. Батырхан¹, <https://orcid.org/0000-0002-3359-295X>

Татьяна В. Винник^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-5019-9829>

¹ КеАҚ «Астана медицина университеті», Астана қ., Қазақстан Республикасы;

² Ариэль Университеті, Ариэль қ., Израиль.

Өзектілігі. Үлкен эпидемиологиялық зерттеулердің нәтижелері бойынша гиперурикемия (ГУ) мен жүрек – қан тамыр ауруларының, соның ішінде инсульт пен жүректің ишемиялық ауруы секілді ауыр жағдайлар арасында байланыс бар екендігі дәлелденген. Буын синдромының клиникалық белгілерінсіз асимптоматикалық немесе екіншілікті ГУ жылдар бойы жалғасуы мүмкін және кездейсоқ тексеру кезінде, жиі жүрек – қан тамыр жүйесі жағынан асқинулар дамыған кезде анықталады. Сондықтан осы патологиялық жағдайға әкелетін қауіп факторларын білу және емхана деңгейінде уақтылы түзету маңызды. Бұл әдеби шолуда артериалды гипертензия (АГ) кезіндегі ГУ қауіпінің ықтимал себептік факторлары, атап айтқанда семіздік, дислипидемия, ацетилсалицил қышқылының төмен дозаларын және ілмектік диуретиктерді ұзақ қабылдау жағдайлары қарастырылған.

Зерттеу мақсаты: АГ кезінде екіншілікті ГУ әкеліп соқтыратын факторларға қатысты халықаралық және отандық тәжірибелерді жүйелі талдау арқылы әдеби шолуды жүргізу.

Іздестіру стратегиясы: PubMed, Cochrane library, e-library, Cyberleninka электронды деректер базасынан жүйелі іздеу жүргізілді, сонымен қатар Google Scholar қосымша ақпараттық ресурсын қолданылды. *Қосылу критерийлері:* үлкен популяциялар бойынша жүргізілген рандомизацияланған және когорттық зерттеулер туралы есептер, мета-талдаулар және жүйелі шолулар, ағылшын және орыс тілдеріндегі ашық қолжетімділікте және статистикалық расталған қорытындылары бар түпнұсқа мақалалар. *Шығару критерийлері:* қысқаша есептер, газет мақалалары және жеке хабарламалар. Іздеу тереңдігі 10 жылды құрады (2012-2022). Сәйкес іздеу бойынша 4100 мақала табылды. Біріншілік талдаудан кейін 52 мақала қосу критерийлеріне сәйкес келіп, қорытынды талдауға алынды.

Нәтижесі: Әдебиеттерге шолу жасау нәтижелері бойынша көптеген зерттеулер семіздіктің, дислипидемияның, ацетилсалицил қышқылының төмен дозаларын және ілмектік диуретиктерді ұзақ қабылдау секілді факторлардың АГ бар науқастарда екіншілікті ГУ әкелетіндігі көрсетілген.

Түйінді сөздер: гиперурикемия, артериалды гипертензия, семіздік, дислипидемия, ілмектік диуретиктер, ацетилсалицил қышқылы.

Библиографическая ссылка:

Абишева С.Т., Батырхан Т.Е., Винник Т.В. Факторы риска вторичной гиперурикемии при артериальной гипертензии. Обзор литературы // Наука и Здравоохранение. 2023. 1(Т.25). С. 182-189. doi 10.34689/SH.2023.25.1.022

Abisheva S.T., Bатырхан Т.Е., Vinnik T.V. Risk factors for secondary hyperuricemia in arterial hypertension. Review // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 1, pp. 182-189. doi 10.34689/SH.2023.25.1.022

Абишева С.Т., Батырхан Т.Е., Винник Т.В. Артериалды гипертензия кезінде екіншілікті гиперурикемияға әкеліп соқтыратын қауіп факторлары. Әдеби шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2023. 1 (Т.25). Б. 182-189. doi 10.34689/SH.2023.25.1.022

Введение

В настоящее время большинство авторов рассматривают гиперурикемию (ГУ) как независимый предиктор сердечно-сосудистой и общей смертности [2]. По результатам мета-анализа установлено, что повышенный уровень мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови связан с развитием артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезнью сердца (ИБС),

нарушением мозгового кровообращения и инсульта, также других сердечно-сосудистых заболеваний [27, 37]. В исследовании Ni Q. и соавторов было предположено, что мужской пол, индекс массы тела (ИМТ), систолическое артериальное давление, триглицериды (ТГ), общий холестерин (ОХ), липопротеины низкой плотности (ЛПНП), азот и креатинин, в частности повышение данных

показателей, являются вероятными факторами риска развития ГУ [35].

Исследование *Framingham Heart Study*, продолжавшееся более 53 лет, показало, что использование диуретиков связано с 2,4-кратным относительным риском повышения МК у женщин и 3,4-кратным относительным риском повышения МК у мужчин. В другом популяционном исследовании пришли к выводу, что продольное изменение уровней МК было на 0,72 мг/дл выше у пациентов, которые использовали диуретики для лечения АГ, по сравнению с теми, кто не использовал диуретики ($p < 0,001$) [38].

Также стоит отметить, что аспирин широко используется у пациентов с АГ для профилактики тромбозомболических осложнений. Но мнение авторов разнятся, по поводу его влияния на развитие ГУ. Более ранние публикации связывают наличие бессимптомной ГУ у пациентов с приемом аспирина в низких дозировках длительно, тогда как недавние публикации опровергают данный факт. В недавнем исследовании *P. Zhang, H. Wang и соавторов* было указано, что при лечении пациентов низкими дозами аспирина (50 и 100 мг) в течение двух недель, уровень МК в крови не изменился [49].

Поэтому важно на уровне первичного звена своевременно проводить коррекцию пуринового,

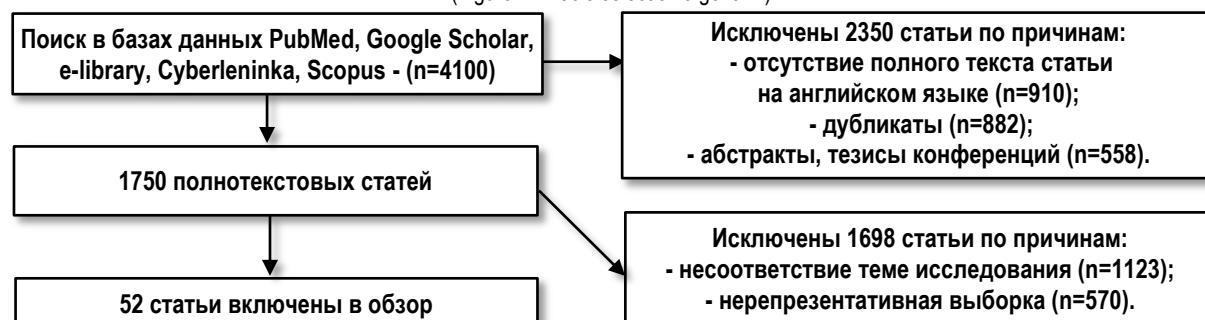
липидного и углеводного обменов [16], также мероприятия, направленные на предотвращение осложнений сердечно-сосудистых заболеваний, что полностью отражает положения последних европейских рекомендаций по ведению и лечению пациентов с подагрой, в которых четко указано на неудовлетворительную диагностику и лечение ГУ, и выдвигает на первый план необходимость рассматривать ее как важный прогностический фактор у пациентов с коморбидностью [39].

Цель исследования. Проведение обзора литературы, касающейся международного и отечественного опыта о выявлении факторов риска ГУ при АГ.

Стратегия поиска. Мы провели систематический поиск в электронных базах данных PubMed, Cochrane library, e-library, а также использовали дополнительный информационный ресурс Google Scholar. *Критериями включения являлись:* отчеты о рандомизированных и когортных исследованиях, проведенных на больших популяциях, мета-анализы и систематические обзоры, оригинальные статьи на английском и русском языках. *Критерии исключения:* краткие отчеты, газетные статьи и личные сообщения. Глубина поиска составила 10 лет (2012-2022). Алгоритм отбора представлен в рисунке 1.

Рисунок 1. Алгоритм отбора статей.

(Figure 1. Article selection algorithm).



Результаты.

По данным Европейской антиревматической лиги (EULAR) (2016) ГУ является клиническим симптомом, характеризующийся повышенным содержанием мочевой кислоты (МК) ≥ 360 мкмоль/л (6 мг/дл) в сыворотке крови, вне зависимости от пола и расы.

По результатам систематического обзора опубликованы популяционные данные о распространенности ГУ в 24 странах. Сообщалось о более высокой распространенности ГУ в Азии, особенно в Восточной Азии; однако в обзоре отсутствовали данные из Южной Азии [41]. В общенациональном исследовании, проведенном в Пакистане, сообщалось, что средний уровень мочевой кислоты показал $6,11 \pm 1,7$ мг/дл. Общая частота ГУ составила 39%, при этом 27,9% мужчин и 49,3% женщин страдали ГУ. Бангладешское исследование, проведенное в 2018 г., показало, что 9,3% населения страдают ГУ [8]. В Индии распространенность ГУ по оценкам 2018 г. составила 25,8%, чаще всего

встречалось у больных с сахарным диабетом, АГ, а также в комбинации [10].

Есть единичные эпидемиологические исследования, о распространенности ГУ в Республике Казахстан, по данным одного из них, что проводилось в Актыбинской области в 2018 году, распространенность в данном регионе составила 12,66% [3].

В патогенезе ГУ важную роль отводят микрокристаллическому воспалению, вызванному кристаллами моноурата натрия (МУН). При длительной бессимптомной ГУ с отложением МУН ишемическая болезнь сердца (ИБС) протекает тяжелее, чем у пациентов с нормоурикемией или с ГУ без отложения кристаллов МУН [9]. Общий риск смерти от ИБС увеличивался на 12% при каждом увеличении МК на 1 мг/дл. Другие авторы получили данные о том, что длительная бессимптомная ГУ часто приводит к повышению уровня липидов с последующим формированием атеросклеротической бляшки, дестабилизации бляшки и может существенно

уменьшать просвет сосудов и негативно влиять на проходимость артерий [21].

Мочевая кислота воздействует как сильное антиоксидантное соединение во внеклеточной среде, но оказывает провоспалительное действие во внутриклеточной среде. Известно, что после длительной

ГУ наступает фаза хронического микрососудистого повреждения (рис 2). Это способствует развитию афферентной артериопатии и повышению артериального давления, которые со временем могут стать невосприимчивыми к терапии, снижающей уровень мочевой кислоты [4]



Рисунок 2. Внутриклеточная мочевая кислота и ксантиноксидаза вызывают дисфункцию эндотелия.

Превращая гипоксантин в ксантин и МК, ксантиноксидаза генерирует свободные радикалы, вызывая дисфункцию эндотелия. Растворимая МК через переносчик МК URATv1 снижает продукцию оксида азота за счет дефосфорилирования эндотелиальной синтазы оксида азота (эСОА), вызывая дисфункцию эндотелия.

(Figure 2. Intracellular uric acid and xanthine oxidase induces endothelial dysfunction).

Through converting from hypoxanthine to xanthine and uric acid, XOR (xanthine oxidoreductase) generate free radical, causing endothelial dysfunction. Soluble uric acid via a uric acid transporter URATv1 reduces NO production via dephosphorylation of eNOS, causing endothelial dysfunction.

ГУ связана с пожилым возрастом, мужским полом и общими метаболическими и сердечно-сосудистыми факторами риска. Женщины среднего и старшего возраста с высоким ИМТ имеют более высокие концентрации эстрогенов в крови, которые в свою очередь приводят к сильному защитному эффекту от ГУ [48]. По результатам большинства поперечных, когортных и интервенционных исследований ГУ признана независимым фактором риска АГ [24, 29].

Следует отметить, что метаанализ проспективных обсервационных исследований для ГУ и риска инсульта продемонстрировали значительно повышенный риск как заболеваемости инсультом, так и смертности на основе исследований, которые скорректировали с учетом ранее установленных факторов риска инсульта, таких как возраст, пол, АГ, гиперхолестеринемия и уровень глюкозы в сыворотке крови [23].

АГ страдает около миллиарда человек во всем мире, и, по данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно она является причиной 13% смертей в мире [42].

В 2018 году высокий уровень МК впервые вошел в рекомендации по АГ Европейского общества кардиологов и Европейского общества по АГ, как фактор, влияющий на риск развития ССЗ [45].

По клиническому протоколу Министерства здравоохранения Республики Казахстан по диагностике и лечению артериальной гипертензии, определение уровня МК в сыворотке крови входит в перечень рутинных лабораторных исследований. У пациентов высокого риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО)

порогом считается уровень МК ≥ 360 ммоль/л, а также у пациентов очень высокого риска ССО ≥ 300 ммоль/л.

M. Kuwabara и соавторы сообщили, что частота АГ у пациентов с ГУ была в 1,5 раза выше, чем у пациентов с нормоурикемией. У пациентов с ГУ и АГ частота ИБС увеличивается в 3-5 раз по сравнению с пациентами с нормальным уровнем МК. Из вышеуказанного следует, что высокая концентрации МК в сыворотке крови играет важную роль в развитии ряда метаболических нарушений, в частности АГ, инсулинорезистентности, ожирения и дислипидемии. В связи с этим большинство авторов рассматривают ГУ как ключевой компонент метаболического синдрома [11].

LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study - влияние лозартана в снижении конечной точки в исследовании артериальной гипертензии) - первое исследование, показавшее, что снижение уровня МК связано с уменьшением сердечно-сосудистых событий у пациентов с АГ [52]. Несмотря на активное изучение бессимптомной ГУ, до сих пор нет единого мнения по вопросам необходимости назначения уратснижающей терапии при данной патологии. Аллопуринол, ингибитор ксантина, часто используется у пациентов с ГУ для снижения уровня МК. Метаанализ 10 исследований показал, что аллопуринол связан с небольшим, но значительным снижением артериального давления [5]. Терапия высокими дозами аллопуринола может отсрочить время появления боли в груди во время физической активности и улучшить эндотелиальную дисфункцию у пациентов со стабильной стенокардией.

Подтверждению вышеуказанному следует проспективное когортное исследование ($n=7135$), которое продемонстрировало, что лечение высокими дозами аллопуринола связано с более низким риском сердечно-сосудистых событий и смертности [44].

Ожирение, дислипидемия и бессимптомная гиперурикемия

В настоящее время в современном обществе широко распространены факторы, приводящие к ожирению, как вкусная пища быстрого приготовления, сладкие напитки, удобный транспорт, различного рода развлекательных телепередач на дому [19]. По результатам исследований о распространенности ожирения во всем мире от 2014 года (определяемая как индекс массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м²) составило 10,8% у мужчин и 15,0% у женщин, а распространенность избыточного веса (ИМТ от 25 до 30 кг/м²) — 24,4% у мужчин и 27,9% у женщин соответственно. По оценкам, к 2025 году глобальная распространенность ожирения вырастет до 18% у мужчин и 21% у женщин [34].

Стоит отметить, что общее ожирение повышает риск ГУ у мужчин в 2,2 и женщин в 3,8 раза [22]. У пациентов с наличием ожирения развитие ГУ может быть вызвано избыточным распределением висцерального жира, наряду с ИМТ и окружностью талии, к тому же независимо от фенотипов ожирения, которое сопровождается рядом изменений на гормональном, воспалительном и эндотелиальном уровне [1, 15, 46, 47].

Кроме того, вероятность выявления АГ при ожирении в 3,5 раза выше, чем в общей популяции. По данным NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey — Национальное исследование состояния здоровья и питания населения), распространенность АГ у лиц с ожирением или индексом массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м² составляет 42,5%, когда у лиц с нормальной массой тела составляет всего 15,3% [25].

Дислипидемия является модифицируемым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, которые в свою очередь являются ведущей причиной смертности во всем мире [36]. Термин «дислипидемия» включает несколько видов заболеваний, включая гиперхолестеринемию, гипертриглицеридемию и холестеринемию с низким содержанием липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП). Взаимосвязь между уровнями МК и каждым компонентом дислипидемии является неопределенной, так как недавние исследования показали, что уровни МК в значительной степени тесно связаны с уровнем триглицеридов (ТГ), но не с ХС-ЛПВП [18]. В проспективном когортном исследовании, проведенном с августа 2009 г. по октябрь 2017 г. в больнице общего профиля Тяньцзиня в Китае, у 1259 человек с АГ и триглицеридемией развилась ГУ (20,6%). Этот фактор риска, возникающий в результате комбинации двух факторов (ОР 3,02; 95% ДИ 2,60–3,50), выше, чем у гипертонии (ОР 1,48; 95% ДИ 1,28–1,71) или гипертриглицеридемии (ОР 1,84; 95% ДИ 1,55–2,18) отдельно. Анализ выживаемости Каплана-Мейера показал, что комбинированный эффект гипертонии и гипертриглицеридемии может предсказывать более раннее начало гиперурикемии

[51]. Также заслуживает рассмотрения взаимосвязь между уровнями МК и дислипидемией для разных полов. Недавнее когортное исследование установило сильную положительную связь между уровнями МК и дислипидемией у мужчин, нежели у женщин. В исследовании *Piepoli MF и других* выявлено, что китайцы хань страдают ГУ чаще, чем уйгуры и казахи. Генетический фон может иметь непосредственное влияние на распространенность ГУ среди этих различных этнических групп, за исключением образа жизни, который является основным фактором [28].

Стоит отметить, что повышенный уровень МК может привести к переизбытку окислению липидов и способствовать окислению холестерина липопротеинов низкой плотности, что в результате приводит к развитию атеросклероза, а он в свою очередь к ИБС [17]. Отложение МУН на стенке сосудов может вызвать воспалительную реакцию с последующим повреждением интимы сосудов, а также активацией тромбоцитов и системы свертывания крови. Наконец, ГУ также способствует тромбозу и активирует хемотаксический белок-1 моноцитов, важный хемокин при атеросклерозе [12, 52]. Также, по результатам мета-анализа выявлено значительное снижение концентрации мочевой кислоты в плазме крови после терапии фенофибратом, который используется для лечения дислипидемии [14].

Диуретики и гиперурикемия

Диуретики снижают заболеваемость и смертность, связанные с инсультом и застойной сердечной недостаточностью у пациентов с АГ. Данный класс антигипертензивных препаратов рекомендуется в качестве начальной терапии АГ. Из-за значительного влияния на систолическое, чем на диастолическое артериальное давление, тиазиды снижают пульсовое давление на 4-6 мм рт.ст. Эти значения превышают среднее снижение пульсового давления на 3 мм рт. ст., достигаемое ингибиторами ангиотензин превращающего фермента, антагонистами рецепторов ангиотензина II [33]. Несмотря на эффективное снижение артериального давления, эта группа препаратов повышает риск подагры. Диуретики, особенно тиазидные диуретики, связаны с повышением уровня МК в сыворотке крови, которые приводят к гиповолемии, а она в свою очередь к компенсаторной проксимальной канальцевой реабсорбции МК. Кроме того, диуретики влияют на ионообменные белки мембраны просвета проксимальных канальцев в почках. В результате увеличивается реабсорбция как натрия, так и МК, в следствии чего повышается уровень МК в сыворотке крови [32]. Связь применения тиазидных диуретиков и подагры была впервые отмечена в серии случаев из медицинской литературы [30, 40].

Также установлена связь между приемом тиазидных и петлевых диуретиков и развитием острого подагрического артрита. Наблюдалось продольное изменение уровня МК на 0,72 мг/дл у пациентов с АГ, которым была начата терапия диуретиками, по сравнению с пациентами, не получавшими лечения. У пациентов, получавших антигипертензивный препарат из другой группы, риск подагры составил всего на 0,64

раза выше. Исследование риска атеросклероза в сообществах (ARIC) представляет собой проспективное популяционное когортное исследование 15 792 человек, набранных из 4 сообществ США (округ Вашингтон, штат Мэриленд; округ Форсайт, Северная Каролина; Джексон, штат Миссисипи; и пригороды Миннеаполиса, штат Миннесота) в котором было обнаружено, что как тиазидные, так и петлевые диуретики независимо связаны с высоким риском развития подагры. По данным *A. Maloberti и соавторов* ГУ, связанная с приемом диуретиков, представляет высокий риск сердечно-сосудистых осложнений и смертности от всех причин по сравнению с лицами, у которых наблюдается ГУ при отсутствии терапии диуретиками [31]. Большинство исследований показали значительное улучшение общего качества жизни, у пациентов с ГУ при лечении уратснижающей терапией сроком до двух лет. Кроме того, лечение ГУ с помощью пуриноподобных ингибиторов ксантиноксидазы также значительно снижает риск серьезных сердечно-сосудистых событий, особенно АГ.

Длительный прием низких доз ацетилсалициловой кислоты и гиперурикемия

Низкие дозы аспирина широко используются в качестве профилактики развития ишемической болезни сердца. Почти треть американцев среднего возраста (примерно 50 миллионов человек) регулярно принимают низкие дозы аспирина для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний [13]. В конце 1950-х годов было установлено, что высокие дозы аспирина (>3 г/сут) были урикозурическими, тогда как более низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (75, 150 и 325 мг в день) снижали экскрецию МК с мочой (на 1,35, 0,85 и 0,65 мл/мин) и повышали уровень МК в сыворотке крови (на 0,27, 0,21 и 0,04 мг/дл соответственно) вызывая задержку уратов. В большом проспективном исследовании было обнаружено, что обычно используемые дозы ацетилсалициловой кислоты при сердечно-сосудистых патологиях (≤ 325 мг/день или 81 мг/день) были связаны с более высоким риском повторных приступов подагры, эта связь увеличивалась по мере уменьшения дозы [6].

В последние несколько лет были описаны потенциальные механизмы, лежащие в основе этих двойных эффектов салицилата с участием недавно идентифицированного почечного транспортера МК URAT1 (рекомбинантный переносчик уратов 1) цис-ингибирование URAT1 высокими дозами салицилата, объясняет высокодозный урикозурический эффект, аналогичный эффектам других урикозурических агентов (например, пробенецида и лозартана). Напротив, эффекты удерживания низких доз МК отражают транс-стимуляция URAT1 внутриклеточным салицилатом, который, очевидно, управляется Na^+ -анионным транспортером, аналогична эффектам лактата или пиазинамида.

Стоит отметить, что лозартан является антигипертензивным средством, которое проявляет выраженную урикозурическую активность в отношении пациентов с артериальной гипертензией за счет ингибирования URAT1. Тем самым было обнаружено,

что лозартан облегчает гиперурикемию, вызванную диуретиками [20, 43].

Однако, *P.O. Akinwusi и соавт.* указали на то, что лечение аспирином в дозировке 75 мг/сут в течение двух недель не оказало влияния на уровень МК у 30 пожилых пациентов [7]. Аналогичные результаты были получены в исследовании *J.R. Li* в котором приняли участие 506 пациентов старше 60 лет, и результаты показывают, что лечение низкими дозами аспирина в течение более одного месяца не связано с экскрецией мочевой кислоты [26].

Тем не менее, мы не выступаем за то, чтобы пациенты с ГУ и подагрой прекратили или скорректировали дозы аспирина для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Врачам и пациентам важно помнить о вышеуказанных потенциальных побочных эффектах данного препарата и при длительном приеме внимательно следить за уровнем МК в сыворотке крови. Некоторые исследования показали, что целесообразнее использовать препараты, снижающие уровень МК, для пациентов с ишемическим инсультом вместо прекращения приема аспирина. Было установлено, что при рецидивирующем приступе подагры под влиянием приема низких доз аспирина, приступ был купирован сопутствующим применением аллопуринола. Таким образом, препараты, снижающие уровень МК (например, ингибиторы ксантиноксидазы или урикозурические препараты), могут минимизировать гиперурикемические эффекты, вызванные применением низких доз аспирина [50].

Заключение

Таким образом, обзор литературы продемонстрировал, что такие факторы риска как ожирение, дислипидемия, длительный прием петлевых диуретиков и ацетилсалициловой кислоты могут стать причиной развития вторичной ГУ у пациентов с АГ. Но данные утверждения требуют дальнейшего изучения ввиду наличия ограничений, как систематическая ошибка отбора, наличия комбинации нескольких вышеуказанных факторов риска и других состояний.

Вклад авторов. Все авторы в равной мере принимали участие в поиске и проведении анализа литературных источников и написании разделов статьи.

Конфликт интересов: отсутствует.

Финансирование: не проводилось.

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

Литература:

1. Головач И.Ю. и соавторы. Бессимптомная гиперурикемия: тайные взаимосвязи, невидимые эффекты и потенциальные осложнения // Научно-практическая ревматология. 2020. 58(6):725–733.
2. Кобалава Ж.Д. Бессимптомная гиперурикемия: подходы к лечению в аспекте риска развития сердечно-сосудистых и почечных заболеваний // Кардиология. 2020. 60(12):104-109.
3. Кудбаева Х.И. и соавт. Бессимптомная гиперурикемия у взрослых в экологически неблагоприятных районах Актыбинской области //

Медицинский журнал Западного Казахстана. 2018. 57 (1), 4-9.

4. Фомин В.В. и соавторы Гиперурикемия, подагра и высокий кардиоваскулярный риск – как ими управлять в клинической практике // Терапевтический архив. 2019. 91 (12): 75–83.

5. Agarwal V., Hans N., Messerli F.H. Effect of Allopurinol on Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-Analysis // The Journal of Clinical Hypertension. 2013. № 6 (15). С. 435–442.

6. Ajani U. A. et al. Aspirin Use Among U.S. Adults // American Journal of Preventive Medicine. 2016. № 1 (30). С. 74–77.

7. Akinwusi P. O. et al. Low dose aspirin therapy and renal function in elderly patients // International Journal of General Medicine. 2013. (6). С. 19–24.

8. Ali N. et al. Prevalence of hyperuricemia and the relationship between serum uric acid and obesity: A study on Bangladeshi adults // PLOS ONE. 2018. №11 (13). С. e0206850.

9. Andrés M. et al. Silent Monosodium Urate Crystal Deposits Are Associated With Severe Coronary Calcification in Asymptomatic Hyperuricemia: An Exploratory Study // Arthritis & Rheumatology. 2016. №6 (68). С. 1531–1539.

10. Billa G., Dargad R., Mehta A. Prevalence of Hyperuricemia in Indian Subjects attending Hyperuricemia Screening Programs-A Retrospective Study // The Journal of the Association of Physicians of India. 2018. № 4 (66). С. 43–6.

11. Biscaglia S. et al. Uric acid and coronary artery disease: An elusive link deserving further attention // International Journal of Cardiology. 2016. (213). С. 28–32.

12. Chen J.H. et al. Impact of obesity and hypertriglyceridemia on gout development with or without hyperuricemia: A prospective study // Arthritis Care & Research. 2013. №1 (65). С. 133–140.

13. Choi H.K., Mount D.B., Reginato A.M. Pathogenesis of Gout // Annals of Internal Medicine. 2015. №7 (143). С. 499.

14. Derosa G., Maffioli P., Sahebkar A. Plasma uric acid concentrations are reduced by fenofibrate: A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials // Pharmacological Research. 2015. (102). С. 63–70.

15. Dong H. et al. Visceral adiposity index is strongly associated with hyperuricemia independently of metabolic health and obesity phenotypes // Scientific Reports. 2017. № 1(7). С. 8822.

16. Dong J. et al. Triglyceride-glucose index is a predictive index of hyperuricemia events in elderly patients with hypertension: a cross-sectional study // Clinical and Experimental Hypertension. 2022. №1 (44). С. 34–39.

17. Gómez M. et al. Relationship of lipid oxidation with subclinical atherosclerosis and 10-year coronary events in general population // Atherosclerosis. 2014. №1 (232). С. 134–140.

18. Gonçalves J.P. et al. Cross-sectional and longitudinal associations between serum uric acid and metabolic syndrome // Endocrine. 2012. №3 (41). С. 450–457.

19. Gong M. et al. Converging Relationships of Obesity and Hyperuricemia with Special Reference to Metabolic

Disorders and Plausible Therapeutic Implications // Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy. 2020. (Volume 13). С. 943–962.

20. Hamada T. et al. A comparative study on the effectiveness of losartan/hydrochlorothiazide and telmisartan/hydrochlorothiazide in patients with hypertension // Clinical and Experimental Hypertension. 2014. №4 (36). С. 251–257.

21. Higgins P. et al. Xanthine Oxidase Inhibition For The Treatment Of Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis // Cardiovascular Therapeutics. 2012. № 4 (30). С. 217–226.

22. Kim I. Y. et al. Women with metabolic syndrome and general obesity are at a higher risk for significant hyperuricemia compared to men // Journal of Clinical Medicine. 2019. № 6 (8). С. 837-841

23. Kim S. Y. et al. Hyperuricemia and risk of stroke: A systematic review and meta-analysis // Arthritis & Rheumatism. 2019. № 7 (61). С. 885–892.

24. Kuwabara M. et al. Relationship between serum uric acid levels and hypertension among Japanese individuals not treated for hyperuricemia and hypertension // Hypertension Research. 2014. № 8 (37). С. 785–789.

25. Landsberg L. et al. Obesity-Related Hypertension: Pathogenesis, Cardiovascular Risk, and Treatment // The Journal of Clinical Hypertension. 2013. №1 (15). С. 14–33.

26. Li J.-R., Fan Y., Liu M.-L. Association Between Low-Dose Aspirin and Uric Acid in the Elderly: An Observational Retrospective Cross-Sectional Study. // International journal of general medicine. 2021. (14). С. 3635–3643.

27. Li M. et al. Hyperuricemia and risk of stroke: A systematic review and meta-analysis of prospective studies // Atherosclerosis. 2014. № 2 (232). С. 265–270.

28. Liu F. et al. Hyperuricemia and its association with adiposity and dyslipidemia in Northwest China: results from cardiovascular risk survey in Xinjiang (CRS 2008–2012) // Lipids in Health and Disease. 2020. №1 (19). С. 58.

29. Loeffler L.F. et al. Uric Acid Level and Elevated Blood Pressure in US Adolescents // Hypertension. 2012. № 4 (59). С. 811–817.

30. Mancia G, Borghi C, Agabiti-Rosei E, Johnson RJ, Kielstein JT, Lurbe E, Redon J, Stack AG, Tsioufis KP. Hyperuricaemia and gout in cardiovascular, metabolic and kidney disease. Eur J Intern Med. 2020, Oct C. 80:1-11.

31. Maloberti A. et al. Relationships between diuretic-related hyperuricemia and cardiovascular events: data from the URic acid Right for heArt Health study // Journal of Hypertension. 2021. №2 (39). С. 333–340.

32. McAdams DeMarco M. A. et al. Diuretic use, increased serum urate levels, and risk of incident gout in a population-based study of adults with hypertension: The Atherosclerosis Risk in Communities cohort study // Arthritis & Rheumatism. 2012. №1 (64). С. 121–129.

33. Musini V.M. et al. Blood pressure-lowering efficacy of monotherapy with thiazide diuretics for primary hypertension // Cochrane Database of Systematic Reviews. 2014 May 29;(5):CD003824.

34. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC) Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. // Lancet (London, England). 2016. № 10026 (387). С. 1377–1396.

35. Ni Q. *et al.* Risk factors for the development of hyperuricemia A STROBE-compliant cross-sectional and longitudinal study. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Oct. 98(42):e17597.
36. Prabhakaran D. *et al.* Cardiovascular, respiratory, and related disorders: key messages from Disease Control Priorities, 3rd edition // *The Lancet*. 2018. № 10126 (391). С. 1224–1236.
37. Rahimi-Sakak F. *et al.* Serum uric acid and risk of cardiovascular mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies of over a million participants // *BMC Cardiovascular Disorders*. 2019. №1 (19). С. 218.
38. Raja R. *et al.* Hyperuricemia Associated with Thiazide Diuretics in Hypertensive Adults // *Cureus*. 2019. Aug 22. 11(8):e5457.
39. Richette P. *et al.* 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout // *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2017. №1(76). С.29–42.
40. Scott J.T., Higgins C.S. Diuretic induced gout: a multifactorial condition. // *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2019. № 2 (51). С. 259–261.
41. Smith EM. L. Global Prevalence of Hyperuricemia: A Systematic Review of Population-Based Epidemiological Studies // *Arthritis Rheumatol*. 2015. № 3 (67). С. 134–140.
42. Stewart D.J., Langlois V., Noone D. Hyperuricemia and Hypertension: Links and Risks // *Integrated Blood Pressure Control*. 2019. (Volume 12). С. 43–62.
43. Tan P. K., Ostertag T. M., Miner J. N. Mechanism of high affinity inhibition of the human urate transporter URAT1 // *Scientific Reports*. 2016. № 1 (6). С. 34995.
44. Wei L. *et al.* Impact of allopurinol use on urate concentration and cardiovascular outcome // *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2012. № 4 (71). С. 600–607.
45. Williams B. *et al.* 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension // *European Heart Journal*. 2018. №33 (39). С. 3021–3104.
46. Xiong Y. *et al.* Positive association between body fat percentage and hyperuricemia in patients with hypertension: The China H-type hypertension registry study // *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2021. №11 (31). С. 3076–3084.
47. Yamada A. *et al.* Association of Visceral Fat and Liver Fat With Hyperuricemia // *Arthritis Care & Research*. 2016. № 4 (68). С. 553–561.
48. Zhang L. *et al.* Body mass index and serum uric acid level // *Medicine*. 2020. № 9 (99). С. e19418.
49. Zhang P. *et al.* Effect of low-dose aspirin on serum uric acid levels in Chinese individuals over 60: subanalysis of a multicentre randomized clinical trial // *European review for medical and pharmacological sciences*. 2020. № 5 (24). С. 2719–2724.
50. Zhang Y. *et al.* Low-dose aspirin use and recurrent gout attacks // *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2014. №2 (73). С. 385–390.
51. Zhang Y. *et al.* Association of hypertension and hypertriglyceridemia on incident hyperuricemia: an 8-year prospective cohort study // *Journal of Translational Medicine*. 2020. №1 (18). С. 409.
52. Zuo T. [u dp.]. Hyperuricemia and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies // *BMC Cardiovascular Disorders*. 2016. № (16). С. 207-215

References [1-4]:

- Fomin V.V., Morosova T.E., Tsurko V.V. Giperurikemiya, podagra i vysokii kardiovaskulyarnyi risk – kak imi upravlyat' v klinicheskoi praktike [Hyperuricemia, gout and high cardiovascular risk - how to manage them in clinical practice]. *Terapevticheskii arkhiv* [Terapevticheskii arkhiv]. 2019. №12 (91), pp. 75–83. [In Russian]
- Golovach I. Yu., Yehudina Y. D., Ter-Vartanian S. Kh. Bessimptomnaya giperurikemiya: tainnye vzaimosvyazi, nevidimye efekty i potentsial'nye oslozhneniya [Asymptomatic hyperuricemia: secret relationships, invisible effects and potential complications]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. [Rheumatology Science and Practice]. 2021. №6 (58), pp. 725–733. [In Russian]
- Kobalava Z.D., Troitskaya E.A. Bessimptomnaya giperurikemiya: podkhody k lecheniyu v aspekte riska razvitiya serdechno-sosudistykh i pochechnykh zabolevaniy [Asymptomatic Hyperuricemia: Treatment Approaches According to the Risk of Cardiovascular and Renal Events]. *Kardiologiya* [Cardiology]. 2020. 60 (12), pp. 104-109. [In Russian]
- Kudabaeva H.I. *et al.* Bessimptomnaya giperurikemiya u vzroslykh v ekologicheski neblagopoluchnykh raionakh Aktyubinskoi oblasti [Asymptomatic hyperuricemia in adults in ecologically unfavorable areas of the Aktobe region]. *Meditinskii zhurnal Zapadnogo Kazakhstana* [West Kazakhstan Medical Journal]. 2018. №1 (57), pp. 4–9. [In Russian]

Контактная информация:

Батырхан Таңшолпан Ералықызы – магистрант 2-го года обучения специальности «Медицина» НАО «Медицинский университет Астана», г. Нур-Султан, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 001000, г.Нур-Султан, ул. Бейбітшілік 49а.

E-mail: sholpan_1993g@mail.ru

Телефон: + 7 747 892 18 13

Получена: 15 ноября 2022 / Принята: 10 февраля 2023 / Опубликовано online: 28 февраля 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.1.023

УДК 617.77 – 089.844

ЭСТЕТИЧЕСКАЯ ВЕРХНЯЯ БЛЕФАРОПЛАСТИКА: ВОЗМОЖНЫЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

Айна Досан¹, <https://orcid.org/0000-0002-6009-5385>

Ауесхан Джумабеков¹, <https://orcid.org/0000-0002-5817-8851>

Айдос Доскалиев², <https://orcid.org/0000-0001-8727-567X>

Серик Нурмаганов³, <https://orcid.org/0000-0002-1080-8949>

¹ КМУ «Высшая школа общественного здравоохранения», г. Алматы, Республика Казахстан;

² Национальный центр нейрохирургии, г. Астана, Республика Казахстан;

³ Медицинский центр «Медикал Парк», г. Алматы, Республика Казахстан.

Резюме

Введение. Обзор посвящен вопросам функциональных осложнений у пациентов, перенесших верхнюю блефаропластику.

Целью настоящего исследования является изучение источников литературы, касающихся вопросов возможных функциональных осложнений при выполнении эстетической верхней блефаропластики.

Стратегия поиска. Поиск публикаций, касающихся возможных функциональных осложнений при эстетической верхней блефаропластике проводился в индексируемых базах данных Science, Scopus, а также базах данных электронной библиотеки e-Library. Были применены библиографический редактор и расширение «Mendeley». Нами рассматривались статьи на английском языке. Глубина поиска составляет 10 лет, однако несколько источников (1975, 1985, 1995, 1998 годов) были также включены в данный обзор, поскольку содержали концептуальную (базовую) информацию. Ключевыми словами для поиска были выбраны следующие: *верхняя блефаропластика; азиатская блефаропластика; функциональные осложнения; эстетическая хирургия век*. Всего было найдено 183 литературных источников, из которых для последующего анализа были отобраны 50 публикаций.

Результаты. Осложнения после эстетической хирургии век делятся на функциональные, эстетические или их комбинацию. К послеоперационным функциональным проблемам, являющимся последствием эстетической верхней блефаропластики, относятся: орбитальное кровоизлияние, кератопатия/сухость глаз, инфекция, раздражение глаз, лагофтальм, хемоз, травма слезной железы, потеря зрения и т.д. Наши усилия были направлены на детальный анализ имеющейся в настоящее время литературы. При этом каждая проблема в статье раскрывается индивидуально.

Выводы. Детальный разбор функциональных осложнений, встречающихся при верхней блефаропластике будет способствовать препятствованию образования нежелательных явлений и улучшению послеоперационного исхода, а также повышению степени удовлетворенности пациентов. Углубленное и пристальное изучение данной темы будет также содействовать улучшению методов периоперационного ведения пациентов после эстетической верхней блефаропластики.

Ключевые слова: *верхняя блефаропластика; азиатская блефаропластика; функциональные осложнения; эстетическая хирургия век.*

Abstract

AESTHETIC UPPER BLEPHAROPLASTY: POSSIBLE FUNCTIONAL COMPLICATIONS. LITERATURE REVIEW.

Aina Dossan¹, <https://orcid.org/0000-0002-6009-5385>

Auyeskhon Dzhumabekov¹, <https://orcid.org/0000-0002-5817-8851>

Aidos Doskaliyev², <https://orcid.org/0000-0001-8727-567X>

Serik Nurmaghanov³, <https://orcid.org/0000-0002-1080-8949>

¹ Kazakhstan Medical University “Higher School of Public Health”, Almaty city, Republic of Kazakhstan;

² National Centre for Neurosurgery, Astana city, Republic of Kazakhstan;

³ Medical center “Medical Park”, Almaty city, Republic of Kazakhstan.

Introduction. The review is devoted to the issues of functional complications in patients undergoing upper blepharoplasty.

The aim of this study is to analyse the sources of literature concerning the issues of possible functional complications during aesthetic upper blepharoplasty.

Research strategy. The search for publications related to possible functional complications in aesthetic upper blepharoplasty was carried out in the indexed databases Pubmed, Web of Science, Scopus, as well as the e-Library databases. A bibliographic editor and the Mendeley extension were applied. We considered articles in English. The search depth is 10 years, but several sources (1975, 1985, 1995, 1998) were also included in this review because they contained conceptual (basic) information. The keywords for the search were the following: upper blepharoplasty; Asian blepharoplasty; functional complications; aesthetic eyelid surgery. A total of 183 literature sources were found, of which 50 publications were selected for further analysis.

Results. Complications after aesthetic eyelid surgery are divided into functional, aesthetic, or a combination of both. Postoperative functional problems resulting from aesthetic upper blepharoplasty include: orbital hemorrhage, keratopathy/dry eye, infection, eye irritation, lagophthalmos, chemosis, lacrimal gland injury, loss of vision, etc. Our efforts have been directed towards a detailed analysis of the currently available literature. Moreover, each problem in the article is revealed individually.

Conclusions. A detailed analysis of the functional complications encountered in upper blepharoplasty can help prevent the formation of adverse events and improve postoperative outcome, as well as patient satisfaction. An in-depth and close study of this topic will help improve the methods of perioperative management of patients after aesthetic upper blepharoplasty.

Key words: upper blepharoplasty; Asian blepharoplasty; functional complications; aesthetic eyelid surgery.

Түйіндеме

ЭСТЕТИКАЛЫҚ ЖОҒАРҒЫ БЛЕФАРОПЛАСТИКА: ЫҚТИМАЛ ФУНКЦИОНАЛДЫ АСҚЫНУЛАРЫ. ӘДЕБИЕТТІК ШОЛУ.

Айна Досан¹, <https://orcid.org/0000-0002-6009-5385>

Ауесхан Джумабеков¹, <https://orcid.org/0000-0002-5817-8851>

Айдос Доскалиев², <https://orcid.org/0000-0001-8727-567X>

Серік Нұрмағанов³, <https://orcid.org/0000-0002-1080-8949>

¹ ҚазҰМУ «Қоғамдық денсаулық сақтау жоғары мектебі», Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

² Ұлттық нейрохирургия орталығы, Астана қаласы, Қазақстан Республикасы;

³ «Медикал Парк» медициналық орталығы, Алматы қ., Қазақстан Республикасы.

Өзектілігі. Шолу жоғарғы блефаропластиканы жасататын науқастарда кездесуі ықтимал функционалдық асқынуларды талқылауға арналған.

Жұмыстың мақсаты эстетикалық жоғарғы блефаропластиканы орындау кезінде мүмкін болатын функционалдық асқынулар мәселелеріне қатысты әдебиет көздерін зерттеу болып табылады.

Іздеу стратегиясы. Эстетикалық жоғарғы блефаропластикадағы мүмкін болатын функционалдық асқынуларға қатысты жарияланымдарды іздеу индекстелген Pubmed, Web of Science, Scopus деректер базасында, сондай-ақ e-Library дерекқорларында жүргізілді. Библиографиялық редактор және Менделей кеңейтімі қолданылды. Ағылшын тіліндегі мақалалар қарастырылды. Іздеу тереңдігі 10 жыл, бірақ кейбір дереккөздер (1975, 1985, 1995, 1998) да осы шолуға қосылды, өйткені оларда тұжырымдамалық (негізгі) ақпарат бар. Іздеуде қолданылған сөздер келесідей болды: жоғарғы блефаропластика; Азиялық блефаропластика; функционалдық асқынулар; қабақтың эстетикалық операциясы. Барлығы 183 әдебиет көзі табылды, оның ішінде 50 басылым әрі қарай талдау үшін таңдалды.

Нәтижелер. Жоғарғы қабақтың эстетикалық операциясынан кейінгі асқынулар функционалды, эстетикалық немесе екеуінің комбинациясы болып бөлінеді. Эстетикалық жоғарғы блефаропластикадан кейінгі функционалдық мәселелерге мыналар жатады: қан кету, кератопатия/құрғақ көз, инфекция, көздің тітіркенуі, лагофтальм, хемоз, көз жасы безінің жарақаты, көру қабілетінің жоғалуы және т.б. Біздің күш-жігеріміз қазіргі уақыттағы өзекті әдебиеттерді егжей-тегжейлі талдауға бағытталды. Сонымен қатар, мақаладағы әрбір мәселе жеке талқыланады.

Қорытынды. Жоғарғы блефаропластикада кездесетін функционалдық асқынуларды мұқият талдау жағымсыз құбылыстардың пайда болуына жол бермейді және операциядан кейінгі нәтижені, пациенттің қанағаттануын жақсартады. Осы тақырыпты терең және мұқият зерделеу эстетикалық жоғарғы блефаропластикадан кейін науқастарды периперациялық басқару әдістерін жақсартуға көмектеседі.

Түйінді сөздер: жоғарғы блефаропластика; Азияттық блефаропластика; функционалдық асқынулар; жоғарғы қабақтың эстетикалық операциясы.

Библиографическая ссылка:

Досан А., Джумабеков А., Доскалиев А., Нурмағанов С. Эстетическая верхняя блефаропластика: возможные функциональные осложнения. Обзор литературы // Наука и Здоровоохранение. 2023. 1(Т.25). С. 190-197. doi 10.34689/SH.2023.25.1.023

Dossan A., Dzhumabekov A., Doskalyiev A., Nurmaganov S. Aesthetic upper blepharoplasty: possible functional complications. Literature review // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 1, pp. 190-197. doi 10.34689/SH.2023.25.1.023

Досан А., Джумабеков А., Доскалиев А., Нурмағанов С. Эстетикалық жоғарғы блефаропластика: ықтимал функционалды асқынулары. Әдебиеттік шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2023. 1 (Т.25). Б. 190-197. doi 10.34689/SH.2023.25.1.023

Актуальность

Глаза человека, описываемые классиками как «зеркало души», испокон веков играли и играют основную роль в восприятии красоты лица. В широком диапазоне эстетических манипуляций блефаропластика является наиболее распространенной эстетической операцией, выполняемой сегодня. Во всем мире количество и объем эстетических операций растут с каждым годом и данный тренд все еще прочно сохраняется, в этом отношении не стала исключением и Республика Казахстан. С ростом операций, естественно и вероятно, растет и количество осложнений. Недовольство и неудовлетворенность пациентов, перенесших эстетическую блефаропластику имеют тенденцию роста с каждым последующим годом. При этом необходимо учитывать и специфические моменты, зависящие от расовой и этнической принадлежности данных пациентов, знание анатомии и понимание особенностей строения. С учетом этих обстоятельств верхних век у жителей Центральной Азии помогут специалистам предотвратить либо сократить частоту неблагоприятных последствий.

Целью настоящего исследования является изучение источников литературы, касающихся вопросов возможных функциональных осложнений при выполнении эстетической верхней блефаропластики.

Стратегия поиска. Поиск публикаций, относящихся к теме возможных функциональных осложнений при эстетической верхней блефаропластике проводился в индексируемых базах данных Pubmed, Web of Science, Scopus, а также базах данных электронной библиотеки e-Library. Были применены библиографический редактор и расширение «Mendeley». Нами рассматривались статьи на английском языке. Глубина поиска составляет 10 лет, однако несколько источников (1975, 1985, 1995, 1998 годов) были также включены в данный обзор; поскольку содержали концептуальную (базовую) информацию. Ключевыми словами для поиска были выбраны следующие: *верхняя блефаропластика; азиатская блефаропластика; функциональные осложнения; эстетическая хирургия век*. Всего было найдено 183 литературных источников, из которых для последующего анализа были отобраны 50 публикаций.

Результаты поиска и их обсуждение

В мировой литературе описаны методы проведения эстетической верхней блефаропластики как для европеоидного, так и азиатского лица (преимущественно это относится к Юго-Восточной Азии).

Американское общество эстетической пластической хирургии (The Aesthetic Society) 20 марта 2019 г. опубликовало статистику за 2018 год, которую они проводят ежегодно. Согласно исследованным данным блефаропластика признана четвертой по распространенности эстетической операцией в США, выполняемая 90% пластических хирургов США. В статистическом отчете того года 115 508 пациентов перенесли операцию на веках. [50] Что касается Республики Казахстан, к сожалению, подобные данные отсутствуют.

Перенесем внимание на Азиатский континент. В этой части света эстетическая хирургия верхних век - одна из наиболее востребованных косметических операций, особенно это относится к Восточной Азии. Согласно исследованиям, в Азии примерно у 70% пациентов моложе 30 лет имеется запрос на пластику верхнего века. В то же время цели у пациентов разного возраста отличаются. Например, юное поколение ставит целью подвергнуться манипуляциям по созданию супратарзальной складки («операция по созданию складки»), тогда как задача пациентов старшего возраста – операции с целью создать или приподнять супратарзальную складку и удалить лишнюю кожу века (дерматохалазис). [46]

ВЕРХНЯЯ БЛЕФАРОПЛАСТИКА

Слово «blepharon» в латинском языке означает веки, а «plastikos» - лепить. Арабские хирурги Раннего Средневековья Авиценна и Рашид в X-XI вв. в своих медицинских трудах описывали влияние избыточных кожных складок на процесс ухудшения зрения. Эти ученые мужи проводили манипуляции по иссечению этого избытка в целях улучшения зрения пациентов, что стало первым и уникальным примером хирургического подхода к лечению дерматохалазиса. В наше время, как правило, блефаропластика верхнего века выполняется как по эстетическим, так и по функциональным показаниям. [3]

По возрастным и иным причинам избыточная и дряблая кожа верхнего века – это весьма распространенное явление и затрагивает многих людей, если не всех. Но важной спецификой является тот факт, что у более 90% женщин влияние подобных проблем на самооценку может стать достаточно критичным и чувствительным фактором, влияющим на качество жизни в психологическом и социокультурном плане.[41]

Данный вопрос всегда остается в зоне пристального внимания специалистов. Так, в 2019 году был проведен систематический обзор с анализом 4043 научных работ в целях выявления эстетического результата блефаропластики верхнего века. По результатам, установленная оптимальная разметка для иссечения кожи все еще остается предметом дискуссий, особенно это касается вопроса устранения бокового нависания. Авторы исследования рекомендуют провести дальнейшие объективные исследования по данному вопросу. [15]

Известный факт, что в эстетической хирургии до 15% пациентов страдают дисморфофобией. К сожалению, в окулопластической хирургии написано весьма незначительное количество трудов и литературы об этом состоянии. Описан случай, когда 39-летняя латиноамериканка перенесла более 30 операций в погоне за «азиатской» внешностью. Как результат, у нее появились обезображивающие рубцовые деформации и лагофтальм с рубцами роговицы, пациентка осталась неудовлетворенной и трагически закончила жизнь, совершив суицид [26]. Описанный случай указывает на высокий уровень неудовлетворенности. Согласно исследованиям 15 пациентов из 100 всегда будут недовольны результатом

операции, даже если результат превышает все возможные ожидания и манипуляции выполнены на высоком уровне с медицинской точки зрения. Процедура скрининга на дисморфофобию, включая специально разработанные и адаптированные скрининговые анкеты, могут быть рассмотрены для рутинного использования в эстетических клиниках, для минимизации уровня неудовлетворенности и снижения объема жалоб [45]. Однако, во время консультации хирургу необходимо устанавливать доверительный контакт с пациентом, тщательно и четко определять его цели, а при завышенных ожиданиях направлять пациента к коллегам по психическому здоровью.

Также необходимо учитывать и гендерные особенности пациентов. Например, относительно обращающихся к пластическому хирургу мужчин, крайне важно избегать «феминизированного» внешнего вида, при этом поддерживая адекватный объем верхнего века [16]. За время своей карьеры даже самый опытный эстетический хирург обязательно сталкивается с хирургическими осложнениями верхнего века [19]. Несмотря на популярность верхней блефаропластики и относительно положительный уровень качества, 20–30% пациентам с предыдущей операцией на верхнем веке могут потребоваться, по разным причинам, коррекции [5].

Классификация осложнений после верхней блефаропластики.

Авторы *Lelli G.J. and Lisman R.D.* в своей статье рассматривают осложнения блефаропластики на основе послеоперационных временных рамок. Осложнения в течение *первой послеоперационной недели* включают ссадины роговицы и угрожающее зрению ретробульбарное кровоизлияние; *промежуточный период* (с 1-й по 6-ю недели) касается мальпозиции верхних и нижних век, косоглазия, обнажения роговицы...; а *поздние осложнения* (> 6 недель) включают изменения высоты и контура век, асимметрию, рубцевание и стойкий отек. [22]

Mask W.P. в своей работе, описывающей осложнения периорбитальной зоны, делит эти последствия на *функциональные и эстетические* (грубые рубцы, спайки, заметные шрамы, асимметрия). К функциональным осложнениям относятся: синдром сухого глаза/ кератопатия, слезоточивость/раздражение глаз, орбитальное кровоизлияние / гематома, диплопия/страбизм, потеря зрения/слепота, лагофталм, инфекция, хемоз, ретракция, птоз, неправильное положение век. [23]

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ:

Болезнь сухого глаза - это многофакторное заболевание глазной поверхности, которое может быть вызвано различными ятрогенными вмешательствами, особенно хирургическими процедурами. [49] Предоперационная диагностика и лечение синдрома сухого глаза имеют большое значение с учетом широкого распространения этого диагноза, затрагивающего до 17% женщин и до 12% мужчин в общей популяции, при этом частота возникновения синдрома сухого глаза после блефаропластики

составляет от 8% до 21% [24]. *Prischmann J. и др.* соавторы в ретроспективном исследовании диагностировали болезнь сухого глаза у 26,5% из 892 пациентов, перенесших блефаропластику. [37] Автором *Moss E.S и другими* было обнаружено, что у 14,4% населения наличествуют симптомы сухого глаза. Вероятность появления синдрома сухого глаза увеличивалась на 35% на каждые дополнительные 10 лет и аналогичным образом повышалась для женщин. Кроме того, курильщики, потребители поливитаминов, люди с историей подагры и артритом или заболевания щитовидной железы, а также люди с диабетом чаще страдали синдромом сухого глаза [31]. Для минимизации возникновения синдрома сухого глаза необходимы своевременное выявление и устранение факторов риска до операции, а также алгоритмический подход к профилактике и ведению пациентов, перенесших периорбитальные операции [13]. Эктропион верхнего века, связанный с симптомами сухости глаз, является распространенной, но плохо распознаваемой проблемой. Это часто не диагностированное состояние у пациентов с инволюционными изменениями после эстетической блефаропластики [6].

Раздражение глаз / эрозии роговицы. Если во время операции роговица или конъюнктура остаются открытыми, то это неизбежно приведет к их высыханию и повреждению. Травма может быть также вызвана длительным оставлением повязки после операции либо фиксацией повязки на широко открытых глазах. [36] При блефаропластике верхних век эрозия роговицы, возникающая из-за обнажения шовного материала, встречается в 38,1% случаев и является наиболее частым осложнением. [1] Во время операции хирургу следует использовать роговичный щит со смазывающей мазью во избежание этого осложнения. [35]

Послеоперационное кровотечение. По данным *Golan S. и др.* экхимозы после верхней блефаропластики встречаются до 15% случаев. [11] Экхимозы и передние гематомы не требуют специального лечения при наличии простых петехий. [36] Авторы сообщают о 2 случаях послеоперационного кровотечения через 5 и 8 дней после неосложненной верхней блефаропластики, инициирующим фактором, вероятно, была неконтролируемая артериальная гипертензия. Эти случаи служат важным напоминанием о том, что пациенты должны быть надлежащим образом проинформированы о послеоперационных последствиях их системных заболеваний. [12]

Ретробульбарные кровоизлияния вызывают наибольшее беспокойство, поскольку они могут привести к синдрому орбитального компартмента и потере зрения. [43] Интраоперационное и послеоперационное медикаментозное и хирургическое лечение осложнений направлено на ограничение риска потери зрения, вызванной кровоизлиянием в глазницу. [23] Частота орбитального кровоизлияния, связанного с косметической хирургией век, составляет 0,055% (1:2000), а орбитальное кровоизлияние с постоянной потерей зрения составляет 0,0045% (1:22000). Развитие орбитального кровотечения наиболее часто встречается в течение первых 24 часов после операции, особенно в течение первых 0–3 часов, но

может произойти и через несколько дней после операции. Распространенными сопутствующими заболеваниями были артериальная гипертензия, периоперационный прием аспирина, послеоперационная рвота и повышенная физическая активность. В систематическом обзоре, проведенном в 2018 году *Christie et al.*, из 429 выявленных статей было изучено 93 случая ретробульбарной гематомы. У 51% было полное восстановление зрения, у 27% — частичное восстановление, а у 22% развилась слепота. Ретробульбарная гематома является неотложным состоянием, требующим незамедлительного лечения. При раннем распознавании и лечении возможно восстановление зрения. [7] Лечение обычно состояло из дренирования раны с прижиганием активных кровотечений, боковой кантотомии, внутривенного введения стероидов и препаратов, снижающих внутриглазное давление. Орбитальная декомпрессия и парацентез передней камеры применяются редко. [14]

Диплопия встречается редко до 0.2% [10], но ее следует различать между монокулярной и бинокулярной. Монокулярная диплопия вызвана изменениями на поверхности глазного яблока из-за мази, сухого глаза или рефракционными изменениями после операции на веках. Бинокулярная вертикальная диплопия предполагает повреждение блока (trochlear) и/или верхней косой мышцы, в результате чрезмерной резекции верхне-медиального жира. [42] Послеоперационная диплопия и птоз могут быть связаны с миотоксическими эффектами местных анестетиков. Эти эффекты могут вызвать дегенерацию и последующую регенерацию мышечных волокон поднимающей мышцы или экстраокулярных мышц и привести к временной или постоянной мышечной слабости. [38] Вертикальная диплопия возникает из-за травмы глазных мышц. Хирурги должны осознавать риск прямого повреждения верхней прямой мышцы при манипуляциях с леватором верхнего века или при резекции глубоких тканей. Использование физических барьеров, такие как щит глазного яблока, может использоваться в качестве защиты от травмы верхней прямой мышцы во время операции. В случаях неоднозначной анатомии ткани из-за множественных операций и возникающих в результате спаек необходимо соблюдать особую осторожность, чтобы избежать повреждения прикрепления данной мышцы. [21]

В литературе описана еще горизонтальная диплопия после эстетической верхней блефаропластики. Причина возникновения данного вида диплопии неизвестна. Авторы полагают, что в основе лежит микрососудистая этиология. [34]

Лагофтальм и, возникающая в результате **сухость глаз**, является осложнением блефаропластики верхнего века. Ранний временный лагофтальм может возникнуть из-за послеоперационного отека или орбикулярного пареза, в результате анестезии или хирургической травмы. [47] Хирург должен свести к минимуму удаление *m.obicularis oculi*, так как удаление данной мышцы может вызвать ретракцию верхнего века и привести к несмыканию век. [39] Консервативная резекция кожи и жира на верхнем веке предотвращает

появление неестественных пустот и послеоперационный лагофтальм. [16] (Рисунок 1)



Рисунок 1. Пациентка с двусторонним лагофтальмом, образованным в результате чрезмерного иссечения мягких тканей. Вид через 2 года после перенесенной азиатской блефаропластики у другого хирурга.

(Pic. 1. A patient with bilateral lagophthalmos formed by excessive soft tissue excision. The view 2 years after undergoing Asian blepharoplasty by another physician.)

Хемоз конъюнктивы, вздутие или пузырчатый отек конъюнктивы, это состояние, наблюдаемое после блефаропластики. Некоторые исследований показали, что хемоз может возникать так часто, как до 11,5% или 12,1%. Есть предрасполагающие факторы для хемоза, включая воспаление, венозный застой и нарушенный лимфодренаж. Острый хемоз после косметических или лечебных операций на веках, особенно при блефаропластике, не редкость. Он может вызывать жжение, слезотечение, ощущение инородного тела, нарушение зрения, нежелательный внешний вид. [27] Хемоз развивается сразу после операции или через некоторое время. Это связано с (1) высыханием роговицы, (2) неполным закрытием век, (3) аллергическими реакциями на лекарства или инъекции и (4) отеком субконъюнктивы. [36] Авторы *A. Bagheri, M. Javadi u K. Shahraki* полагают, что методика лечения стойкого хемоза техникой точечного прижигания электрокоагулятором вызывает сморщивание конъюнктивы и образование спаек с подлежащими тканями за счет вапоризации собранной сыворотки под конъюнктивой и дает минимальные осложнения. [2]

Послеоперационная инфекция после блефаропластики - явление очень редкое. (Рисунок 2). *Streptococcus*, *Staphylococcus* или *Mycobacterium* - это наиболее частые агенты, участвующие в случаях инфекции орбитального пространства. [30]

По опыту *Mehta S.* и других частота послеоперационной инфекции на веках с высокой васкуляризацией тканей составляет менее 1%. [28] Частота инфицирования после блефаропластики составляет около 0,2%, увеличивается до 0,4% при сочетании лазерной шлифовки кожи. [4] Лечение рекомендуется начинать с антибиотикотерапии, санации инфицированной ткани. Следует брать пробы для посева и необходима микроскопия для выявления возбудителей болезней, иногда атипичные бактерий, устойчивые к эмпирической терапии могут быть причиной воспаления. [29]



Рисунок 2. Абсцедирующий лигатурный свищ верхнего века. Пациентка 2 месяца назад перенесла вмешательство на верхнем веке в условиях салона красоты у другого специалиста, после чего на этом месте образовался выступающий плотный узел из шовного материала, который впоследствии нагноился.

(Pic. 2. Abscessing ligature fistula of the upper eyelid. The patient underwent upper eyelid surgery 2 months ago in a beauty salon by another specialist, after in this place formed a protruding dense knot, which subsequently festered).

Расхождение раны. Факторы риска послеоперационного расхождения раны включают инфекцию, беспокойный сон и даже незначительную послеоперационную травму. (Рисунок 3). Сведение к минимуму расхождения раны включает в себя правильный выбор и наложение швов.



Рисунок 3. Расхождение раны на 5-й день после верхней блефаропластики на фоне образовавшейся подкожной гематомы.

(Pic.3. Dehiscence of the wound on the 5th day after upper blepharoplasty due to the formation of subcutaneous hematoma).

При верхней блефаропластике шелковые и рассасывающиеся швы на верхнее веко менее эффективны. [33] Чтобы свести к минимуму данное осложнение, пациенту следует рекомендовать избегать промывания глаз и использовать пакеты со льдом, чтобы минимизировать кровоизлияние и зуд. Кроме того, пациент должен использовать защитные очки во время сна и не должен выполнять какие-либо тяжелые упражнения. Им также следует избегать ношения контактных линз в течение первых 2 недель после операции. [47]

Травма слезной железы. Традиционная функциональная блефаропластика сосредоточена на удалении различного количества кожи, мышц и жира, при этом мало внимания уделяется пролапсу слезной железы (ПСЖ). *Massry G.* обнаружил при клиническом обследовании у пациентов любого возраста, что пролапс слезной железы (Рисунок 4) составляет 15% от обращающихся за блефаропластикой. Репозиция

железы во время операции, как правило, не вызывает осложнений и обычно не связана с увеличением заболеваемости или времени заживления. [25] Слезная железа может быть повреждена ятрогенным путем во время блефаропластики, что приведет к снижению слезопродукции. В случае пролапса железы можно снова разместить ее вдоль надкостницы. [39]

Репозицию слезной железы авторы *Eshraghi B. u Ghadimi H.* рекомендуют выполнять не рассасывающимися нитями с фиксацией железы к надкостнице слезной ямки и она является безопасной и эффективной дополнительной операцией при верхней блефаропластике. [9]



Рисунок 4. Пролапс слезной железы, выявленный через пол года после верхней блефаропластики.

(Pic. 4. Lacrimal gland prolapse detected half a year after upper blepharoplasty).

Окулокардиальный рефлекс, характеризующийся интраоперационной брадикардией или аритмией, может быть вызван давлением на глазное яблоко. [20]

Потеря периорбитальной нейросенсорной функции подглазничных или скулово-лицевых нервов обычно носит временный характер.

Некроз жира после блефаропластики встречается редко и проявляется в виде небольших болезненных уплотненных узелков. [20]

Обсуждение и анализ

Предоперационная оценка должна включать тщательный медицинский и офтальмологический анамнез, а также подробное обследование кожи и глаз. Симптомы ранее существовавшего синдрома сухого глаза следует выявить до операции, поскольку они напрямую коррелируют с послеоперационными осложнениями. При физикальном обследовании следует учитывать положение бровей, опущение век, положение нижнего века и выступ щек. [32] Для предотвращения осложнений после операции на веках должны быть выполнены: предоперационный опрос, физикальное обследование, хирургическое планирование и тщательная хирургическая техника. Кроме того, необходимо определить знания, ожидания и мотивацию пациента до проведения операции. [17] Сбор тщательного предоперационного анамнеза и физикальное обследование могут значительно снизить частоту многих осложнений. [44] Во избежание осложнений верхней блефаропластики при обследовании пациента азиатского происхождения необходимо оценивать каждый отдельный участок века. [40] Полезно осмотреть любые рубцы на теле при консультировании пациентов. Пациенты должны осознавать что реально достижимо с помощью хирургического вмешательства, а также иметь представление о процессе заживления, который

варьируется от индивидуума к индивидууму. При этом главная задача хирурга – максимально донести это осознание до своего пациента. [48] С пациентами, у которых потенциально могут возникнуть осложнения, рекомендуется держаться выжидательной тактики в течение 6 месяцев “wait and see”. Если возникло более серьезное осложнение, требующее немедленной коррекции, необходимо срочно провести соответствующую манипуляцию, которая должна быть направлена на устранение основной проблемы пациента. [18] Недостаточная, равно как и чрезмерная коррекция является наиболее распространенной ошибкой и автор статьи *Davalbhakta Vijaу* считает, что в таких случаях лучше недокорректировать, чем перестараться с коррекцией. [8] Анализируя литературные источники, мы можем утверждать, что многие функциональные осложнения, проявляющиеся после эстетической верхней блефаропластики возникают в раннем послеоперационном периоде. В статье показано как недиагностированное состояние пациента, его болезни глаз и придатков после проведения операции на верхнем веке могут привести к плачевному результату. Кроме того, некоторые исследования показали, что во время блефаропластики верхних век возможно повреждение анатомических единиц, таких как глазное яблоко, двигательные мышцы глаза, слезная железа и т.д., что требуют очень бережной работы со стороны хирурга. Также сообщается, что соблюдение асептики и антисептики, деликатное отношение к тканям поможет предупредить грозные осложнения.

Заключение

Блефаропластика верхнего века - одна из наиболее распространенных операций, выполняемых во всем мире, как по функциональным, так и по эстетическим показаниям. Однако из-за сложной структуры и функции век существует вероятность возникновения осложнений, особенно при манипуляциях с азиатским веком, при которых, согласно литературным данным, частота осложнений и число корректирующих операций намного превышает таковые по сравнению с операциями на европейских веках. Осведомленность о возможных осложнениях, глубокое знание анатомии, тщательный сбор офтальмологического анамнеза, детальное планирование, правильная хирургическая тактика и способность быстро распознавать и управлять осложнениями - все это необходимо для безопасного проведения верхней блефаропластики. Однако, до сих пор существуют дискуссии касательно оптимальной разметки иссечения кожи для устранения бокового нависания. Этот вопрос стал предметом нашей исследовательской работы, направленной на более глубокое изучение данной проблемы.

Конфликт интересов. Не заявлен.

Вклад авторов:

Досан А. - подготовка и написание статьи.

Джумабеков А.Т., Доскалыев А.Ж., Нурмаганов С.Б. - корректура и утверждение.

Финансирование: в рамках научной работы Ph.D «Совершенствование хирургической тактики при эстетической верхней блефаропластике».

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

Литература:

1. Baek J.S. *и др.* Ophthalmologic Complications Associated with Oculofacial Plastic and Esthetic Surgeries // J. Craniofac. Surg. 2018. Т. 29. № 5. С. 1208–1211.
2. Bagheri A., Javadi M., Shahraki K. Treatment of persistent chemosis after upper lid blepharoplasty by hand-held fine-tip cautery: Report of a case // Middle East Afr. J. Ophthalmol. 2019. Т. 26. № 2. С. 120–122.
3. Bhattacharjee K., Misra D., Deori N. Updates on upper eyelid blepharoplasty // Indian J. Ophthalmol. 2017. Т. 65. № 7. С. 551–558.
4. Carter S.R. *и др.* Infection after blepharoplasty with and without carbon dioxide laser resurfacing // Ophthalmology. 2003. Т. 110. № 7. С. 1430–1432.
5. Chen Sh.T. *и др.* Strategies for a successful corrective Asian blepharoplasty after previously failed revisions // Plast. Reconstr. Surg. 2004. Т. 114. № 5. С. 1270–1277.
6. Cho I.C. *и др.* Surgical Correction of Upper Eyelid Ectropion Presenting Dry Eye Symptoms // Aesthetic Surg. J. 2021. Т. 41. № 1.
7. Christie B. *и др.* Retrobulbar hematoma: A systematic review of factors related to outcomes // J. Plast. Reconstr. Aesthetic Surg. 2018. Т. 71. № 2. С. 155–161.
8. Davalbhakta A. Unfavourable results in facial rejuvenation surgery: How to avoid them // Indian J. Plast. Surg. 2013. Т. 46. № 2. С. 359.
9. Eshraghi B., Ghadimi H. Lacrimal gland prolapse in upper blepharoplasty // Orbit (London). 2020. Т. 39. № 3. С. 165–170.
10. Ghabrial R. *и др.* Diplopia following Transconjunctival Blepharoplasty // Plast. Reconstr. Surg. 1998. Т. 102. № 4. С. 1219–1225.
11. Golan S., Goldberg R. A. Time Course Analysis of Upper Blepharoplasty Complications // Dermatologic Surg. 2017. Т. 43. № 2. С. 307–309.
12. Grumbine F.L. *и др.* Delayed periorbital hemorrhage after upper blepharoplasty // Orbit. 2015. Т. 34. № 2. С. 103–105.
13. Hamawy A.H. *и др.* Preventing and managing dry eyes after periorbital surgery: A retrospective review // Plast. Reconstr. Surg. 2009. Т. 123. № 1. С. 353–359.
14. Hass A.N. *и др.* Incidence of postblepharoplasty orbital hemorrhage and associated visual loss // Ophthalm. Plast. Reconstr. Surg. 2004. Т. 20. № 6. С. 426–432.
15. Hollander M.H. *и др.* Aesthetic outcomes of upper eyelid blepharoplasty: a systematic review // Int. J. Oral Maxillofac. Surg. 2020. Т. 49. № 6. С. 750–764.
16. Jindal K., Sarcia M., Codner M. A. Functional Considerations in Aesthetic Eyelid Surgery // Plast. Reconstr. Surg. 2014. Т. 134. № 6. С. 1154–1170.
17. Karimnejad K., Walen S. Complications in Eyelid Surgery // Facial Plast. Surg. Clin. North Am. 2016. Т. 24. № 2. С. 193–203.
18. Kim C.Y., Jang J.W. The Causes and Management of Asymmetrical Double Eyelids // Facial Plast. Surg. 2020. Т. 36. № 5. С. 575–583.
19. Klapper S., Patrinely J. Management of cosmetic eyelid surgery complications // Semin. Plast. Surg. 2007. Т.

21. № 1. С. 080–093.

20. *Leatherbarrow B., Saha K.* Complications of blepharoplasty // *Facial Plast. Surg.* 2013. Т.29. №4. С. 281–288.

21. *Lee J.Y. u др.* Superior rectus muscle insertion injury following cosmetic upper lid blepharoplasty: A case report // *BMC Ophthalmol.* 2018. Т.18. № 1. С 1-4

22. *Lelli G.J., Lisman R.D.* Blepharoplasty Complications // *Plast. Reconstr. Surg.* 2010. Т. 125. № 3. С. 1007–1017.

23. *Mack W.P.* Complications in periocular rejuvenation // *Facial Plast. Surg. Clin. North Am.* 2010. Т. 18. № 3. С. 435–456.

24. *Mack W.P.* Blepharoplasty complications // *Facial Plast. Surg.* 2012. Т. 28. № 3. С. 273–287.

25. *Massry G.G.* Prevalence of lacrimal gland prolapse in the functional blepharoplasty population // *Ophthal. Plast. Reconstr. Surg.* 2011. Т.27. №6. С. 410–413.

26. *McConnell L.K. u др.* Beauty is in the eye of the beholder: Body dysmorphic disorder in ophthalmic plastic and reconstructive surgery // *Ophthal. Plast. Reconstr. Surg.* 2015. Т.31. №1. С. e3–e6.

27. *McCord C.D. u др.* Management of postblepharoplasty chemosis // *Aesthetic Surg. J.* 2013. Т. 33. № 5. С. 654–661.

28. *Mehta S., Belliveau M.J., Oestreicher J.H.* Oculoplastic surgery // *Clin. Plast. Surg.* 2013. Т.40. №4. С. 631–651.

29. *Moorthy R.S., Rao N.A.* Atypical mycobacterial wound infection after blepharoplasty // *Br. J. Ophthalmol.* 1995. Т.79. №1. С. 93.

30. *Morax S., Touitou V.* Complications of blepharoplasty // *Orbit.* 2006. Т. 25. № 4. С. 303–318.

31. *Moss S.E., Klein R., Klein B.E.* Prevalence of and risk factors for dry eye syndrome // *Arch. Ophthalmol.* 2000. Т. 118. № 9. С. 1264–1268.

32. *Naik M. u др.* Blepharoplasty: An overview // *J. Cutan. Aesthet. Surg.* 2009. Т. 2. № 1. С. 6.

33. *Oestreicher J., Mehta S.* Complications of Blepharoplasty: Prevention and Management // *Plast. Surg. Int.* 2012. Т. 2012. С. 1–10.

34. *Ortiz-Basso T., Vigo R., Prémoli E.J.* Horizontal diplopia following upper blepharoplasty // *Case Rep. Ophthalmol.* 2014. Т. 5. № 3. С. 289–291.

35. *Parikh M., Kwon Y.H.* Vision Loss After Inadvertent Corneal Perforation During Lid Anesthesia // *Ophthal. Plast. Reconstr. Surg.* 2011. Т. 27. № 5. С. e141–e142.

36. *Park D.D.* Aging Asian Upper Blepharoplasty and Brow // *Semin. Plast. Surg.* 2015. Т. 29. № 3. С. 188–200.

37. *Prischmann J. u др.* Dry eye symptoms and chemosis following blepharoplasty: A 10-year retrospective

review of 892 cases in a single-surgeon series // *JAMA Facial Plast. Surg.* 2013. Т. 15. № 1. С. 39–46.

38. *Rainin E.A., Carlson B.M.* Postoperative Diplopia and Ptosis: A Clinical Hypothesis Based on the Myotoxicity of Local Anesthetics // *Arch. Ophthalmol.* 1985. Т. 103. № 9. С. 1337–1339.

39. *Rees T.D.* The “dry eye” complication after a blepharoplasty // *Plast. Reconstr. Surg.* 1975. Т. 56. № 4. С. 375–380.

40. *Saonanon P., Burkat C.N.* Complications of Asian Upper Blepharoplasty and Their Solutions // *Oculofacial, Orbital, and Lacrimal Surgery.* : Springer International Publishing, 2019. С. 235–246.

41. *Scarano A. u др.* Upper eyelid blepharoplasty with voltaic arc dermabrasion // *J. Craniofac. Surg.* 2018. Т. 29. № 8. С. 2263–2266.

42. *Syniuta L.A. u др.* Acquired strabismus following cosmetic blepharoplasty // *Plast. Reconstr. Surg.* 2003. Т. 111. № 6. С. 2053–2059.

43. *Teng C.C. u др.* Retrobulbar hemorrhage nine days after cosmetic blepharoplasty resulting in permanent visual loss // *Ophthal. Plast. Reconstr. Surg.* 2006. Т. 22. № 5. С. 388–389.

44. *Undavia S., Yoo D.B., Nassif P.S.* Avoiding and managing complications in the periorbital area and midface // *Facial Plast. Surg. Clin. North Am.* 2015. Т. 23. № 2. С. 257–268.

45. *Wang Q. u др.* Avoiding Psychological Pitfalls in Aesthetic Medical Procedures // *Aesthetic Plast. Surg.* 2016. Т. 40. № 6. С. 954–961.

46. *Weng C.J.* Oriental upper blepharoplasty. // *Semin. Plast. Surg.* 2009. Т. 23. № 1. С. 5–15.

47. *Yang P. u др.* Upper Eyelid Blepharoplasty: Evaluation, Treatment, and Complication Minimization // *Semin. Plast. Surg.* 2017. Т. 31. № 1. С. 51–57.

48. *Young S.M., Kim Y.D.* Complications of Asian Double Eyelid Surgery: Prevention and Management. // *Facial Plast. Surg.* 2020. Т. 36. № 5. С. 592–601.

49. *Zhang S.Y., Yan Y., Fu Y.* Cosmetic blepharoplasty and dry eye disease: a review of the incidence, clinical manifestations, mechanisms and prevention. // *Int. J. Ophthalmol.* 2020. Т. 13. № 3. С. 488–492.

50. News Releases - Statistics, Surveys & Trends - ASPS Newsroom - New Data From The Aesthetic Society Delineates the Top 5 Procedures Performed by Plastic Surgeons in the U.S. and the Rise in Patient Demand for Nonsurgical Options [Электронный ресурс]. URL: <https://www.surgery.org/media/news-releases/new-data-from-the-aesthetic-society-delineates-the-top-5-procedures-performed-by-plastic-surgeons-in-the-us> (дата обращения: 27.01.2021).

Контактная информация:

Досан Айна – докторант кафедры Эпидемиологии, доказательной медицины и биостатистики, Казахстанского медицинского университета «Высшая школа общественного здравоохранения», г. Алматы, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: 050060, Республика Казахстан, г.Алматы, ул. Утепова 19а.

E-mail: dr.aynadossan@gmail.com

Телефон: +77778059395

Получена: 30 октября 2022 / Принята: 20 февраля 2023 / Опубликовано online: 28 февраля 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.1.024

УДК 577:617

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ, ОБУСЛАВЛИВАЮЩИЕ РАЗВИТИЕ ИДИОПАТИЧЕСКОГО СКОЛИОЗА. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

Сейдали С. Абдалиев¹, <https://orcid.org/0000-0001-7439-141X>,

Данияр Ж. Естай^{1*}, <https://orcid.org/0000-0003-3583-6871>,

Елена В. Жолдыбаева², <https://orcid.org/0000-0002-9677-00>,

Серик Ж. Сериков¹, <https://orcid.org/0000-0003-0982-9299>,

Сабина Р. Оспанова², <https://orcid.org/0000-0002-6661-8132>,

Арман Н. Батпен¹, <https://orcid.org/0000-0002-6661-8132>,

Ерлан М. Раманкулов², <https://orcid.org/0000-0001-6786-3028>

¹ Национальный научный центр травматологии и ортопедии имени академика Батпеннова Н.Д., г. Астана, Республика Казахстан;

² Национальный центр биотехнологии МЗ РК, г. Астана, Республика Казахстан.

Резюме

Введение. Идиопатический сколиоз (ИС), наиболее распространенная деформация позвоночника, которая поражает в целом здоровых детей и подростков в период роста. Этиология до сих пор неизвестна, хотя считается, что генетические факторы играют важную роль. Данный обзор подкрепляет представление об ИС как о сложном заболевании с полигенным происхождением. Предположительно ИС может быть обусловлен целым спектром генетических вариантов риска – от очень редких или даже единичных до очень распространенных.

Цель: изучение данных литературы по молекулярно-генетическим исследованиям относительно идиопатического сколиоза.

Стратегия поиска. Информацию по данным литературы искали в системе Pubmed, используя ключевые слова "gene and scoliosis", рассматривали статьи за период 2011-2022 гг. Поиск показал порядка 664 научных работ. Для анализа были включены только полнотекстовые публикации на английском языке, которые посвящены вышеописанному вопросу, исключены публикации на других языках. Следующим шагом отфильтровали и оставили работы, целью которых являлись генетические исследования ("genetic study"). Таким образом, 354 публикации соответствовали нашим критериям. В последующем сузили поиск, оставив публикации, касающиеся непосредственно идиопатического сколиоза. При применении данных критериев список публикаций сократился до 61, анализ которых представлен в данном литературном обзоре. Необходимо отметить, что в списке литературы присутствуют источники ранее 2011 года. Ссылки на данные источники отражают различные теории по патогенезу данного заболевания, выдвинутые еще в прошлом веке, исключение которых не даст полной картины для анализа сегодняшней ситуации.

Результаты. Анализ литературы позволил суммировать на основе результатов генетических исследований, что ИС является сложным заболеванием с полигенным происхождением. В данной статье выделены наиболее перспективные гены-кандидаты. Основной проблемой при ИС является отсутствие надежных средств прогнозирования риска прогрессирования, что приводит к частому прохождению обследований, рентгенографии и потенциально излишнему использованию ортопедических приспособлений. Дальнейшее понимание патогенеза и генетики ИС может помочь в выявлении лиц, входящих в группу риска, что приведет к более ранней диагностике и, возможно, к лучшим профилактическим и терапевтическим мерам.

Ключевые слова: идиопатический сколиоз, патогенез, генетика, гены, SNP, мутация, секвенирование.

Abstract

GENETIC FACTORS INFLUENCING DEVELOPMENT OF IDIOPATHIC SCOLIOSIS. REVIEW

Seidali S. Abdaliyev¹, <https://orcid.org/0000-0001-7439-141X>,

Daniyar Zh. Yestay¹, <https://orcid.org/0000-0003-3583-6871>

Elena V. Zholdybayeva², <https://orcid.org/0000-0002-9677-00>,

Serik Zh. Serikov¹, <https://orcid.org/0000-0003-0982-9299>,

Sabina R. Ospanova², <https://orcid.org/0000-0002-6661-8132>

Arman N. Batpen¹, <https://orcid.org/0000-0002-6661-8132>,

Yerlan M. Ramankulov², <https://orcid.org/0000-0001-6786-3028>

¹ National Scientific Center of Traumatology and Orthopedics named after academician Batpenov N.D. Astana, Republic of Kazakhstan;

² National Biotechnology Center of the Ministry of Healthcare of the Republic of Kazakhstan, Astana, Republic of Kazakhstan.

Introduction. The most often observed spinal deformity that occurs during growing in otherwise healthy infants and adolescents is idiopathic scoliosis (IS). Although hereditary factors are considered to have a significant impact, the exact cause is yet unknown. This study supports the idea that IS is a complicated illness with a polygenic basis. It is likely that a range of genetic risk variations, from the extremely uncommon or perhaps isolated to the extremely prevalent, can contribute to IS.

Aim. Reviewing the literature on the investigation of potential genes and clinically relevant variants that affect IS risk was the main goal.

Search strategy. Information based on literature data was searched in the Pubmed system using the keywords "gene and scoliosis", articles for the period 2011-2022 were considered. The search showed about 664 scientific papers. The studies included only full-text publications in English, which are devoted to the above issue, publications in other languages were excluded. The next step was to filter out and leave the work, the purpose of which was genetic research ("genetic study"). Thus, 354 publications met our criteria. Subsequently, the search was narrowed down, leaving publications related directly to idiopathic scoliosis. When applying these criteria, the list of publications was reduced to 61, the analysis of which is presented in this literature review. It should be noted that the list of references contains sources earlier than 2011. References to these sources reflect various theories on the pathogenesis of this disease, put forward in the last century, the exclusion of which will not give a complete picture for the analysis of the current situation.

Results. Based on the results of genetic studies, the literature review allowed us to summarize that IS is a complex disease with a polygenic origin. In this article, the most prospective candidate genes are highlighted. Lack of accurate methods for evaluating risk of advancement is a serious issue in IS, which results in numerous exams, radiographs, and perhaps inappropriate usage of orthopedic devices. An earlier diagnosis and perhaps improved preventative and therapeutic approaches could result from a deeper knowledge of the pathophysiology and genetics of IS.

Keywords: *idiopathic scoliosis, pathogenesis, genetics, genes, SNP, mutation, genotyping, sequencing.*

Түйіндеме

ИДИПАТИЯЛЫҚ СКОЛИОЗДЫҢ ДАМУЫН ШАРТТАҒАН ГЕНЕТИКАЛЫҚ ФАКТОРЛАР. ӘДЕБИ ШОЛУ

Сейдалы С. Әбдалиев¹, <https://orcid.org/0000-0001-7439-141X>,

Данияр Ж. Естай^{1*}, <https://orcid.org/0000-0003-3583-6871>,

Елена В. Жолдыбаева², <https://orcid.org/0000-0002-9677-00>,

Серік Ж. Серіков¹, <https://orcid.org/0000-0003-0982-9299>,

Сабина Р. Оспанова², <https://orcid.org/0000-0002-6661-8132>,

Арман Н. Бәтпен¹, <https://orcid.org/0000-0002-6661-8132>,

Ерлан М. Раманқұлов², <https://orcid.org/0000-0001-6786-3028>

¹ Академик Батпенов Н.Ж атындағы ұлттық ғылыми травматология және ортопедия орталығы. Астана қ., Қазақстан Республикасы;

² Ұлттық биотехнология орталығы, Астана қ., Қазақстан Республикасы.

Кіріспе. Идиопатиялық сколиоз (ИС), өсу кезеңінде сау балалар мен жасөспірімдерге әсер ететін ең көп таралған омыртқаның деформациясы. Этиологиясы әлі белгісіз, дегенмен генетикалық факторлар маңызды рөл атқарады деп саналады. Бұл шолу ИС полигендік шығу тегі бар күрделі ауру ретіндегі идеяны нығайтады. Болжам бойынша, ИС генетикалық қауіп нұсқаларының тұтас спектрінен туындауы мүмкін - өте сирек немесе бірегей жағдайлардан өте көп таралғанға дейін.

Мақсаты – ИС қаупін тудыратын ген-кандидаттар мен клиникалық маңызды полиморфизмдерді зерттеу бойынша әдебиет деректеріне шолу жасау.

Негізгі әдебиеттерді іздеу барысында келесі іздеу жүйелері пайдаланылды: Pubmed, «ген және сколиоз» түйінді сөздермен.

Іздеу стратегиясы. Pubmed жүйесінде әдебиет деректеріне негізделген ақпарат "gene және scoliosis" түйінді сөздері арқылы іздестірілді, 2011-2022 жылдар аралығындағы мақалалар қарастырылды. Іздестіру нәтижесінде 664 ғылыми жұмыс анықталды. Зерттеулерге жоғарыда аталған мәселеге арналған ағылшын тіліндегі толық мәтінді басылымдар ғана кірді, басқа тілдердегі басылымдар алынып тасталды. Келесі қадам ретінде, генетикалық зерттеулер ("genetic study") талабы бойынша сүзгіден өткіздік. Осылайша, 354 жарияланым біздің талаптарға сай келді. Кейіннен идиопатиялық сколиозға тікелей қатысты басылымдарды қалдырып, іздеу азайды. Осы критерийлерді қолдану кезінде жарияланымдар тізімі 61-ге дейін қысқарды, олардың талдауы осы әдебиеттік шолуда берілген. Сонымен қатар әдебиеттер тізімінде 2011 жылдан бұрынғы дереккөздер бар екенін атап өткен

жөн. Бұл дереккөздерге сілтемелер өткен ғасырда алға қойылған осы аурудың патогенезі туралы әртүрлі теорияларды көрсетеді, оларды алып тастау қазіргі жағдайды толық суреттей алмайды.

Нәтижесі. Генетикалық зерттеулердің нәтижелеріне сүйене отырып, әдебиеттерге шолу ИС полигендік шығу тегі бар күрделі ауру екенін қорытындылауға мүмкіндік берді. Бұл мақалада ең перспективті ген-кандидаттар көрсетілген. ИС-дағы негізгі мәселе - прогрессияның даму қаупін болжаудың сенімді құралдарының болмауында, өз кезегінде бұл жағдай жиі тексеруге, рентген жасауға және ортопедиялық құралдарды шамадан тыс қолдануға әкеледі. ИС патогенезі мен генетикасын одан әрі түсіну, қауіп тобындағы адамдарды анықтауға көмектесуі мүмкін, бұл ерте диагноз қоюға және мүмкін оңтайландырылған профилактикалық және емдік шараларға әкеледі.

Түйінді сөздер: *идиопатиялық сколиоз, патогенез, генетика, гендер, SNP, мутация, секвенирлеу.*

Библиографическая ссылка:

Абдалиев С.С., Естай Д.Ж., Жолдыбаева Е.В., Сериков С.Ж., Оспанова С.Р., Батпен А.Н., Раманкулов Е.М. Генетические факторы, обуславливающие развитие идиопатического сколиоза. Обзор литературы // Наука и Здравоохранение. 2023. 1(Т.25). С. 198-208. doi 10.34689/SH.2023.25.1.024

Abdaliyev S.S., Yestay D.Zh., Zholdybayeva E.V., Serikov S.Zh., Ospanova S.R., Batpen A.N., Ramankulov Ye.M. Genetic factors influencing development of idiopathic scoliosis. Review // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 1, pp. 198-208. doi 10.34689/SH.2023.25.1.024

Абдалиев С.С., Естай Д.Ж., Жолдыбаева Е.В., Сериков С.Ж., Оспанова С.Р., Батпен А.Н., Раманкулов Е.М. Идиопатиялық сколиоздың дамуын шарттаған генетикалық факторлар. Әдеби шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2023. 1 (Т.25). Б. 198-208. doi 10.34689/SH.2023.25.1.024

Актуальность

Сколиоз - это трехмерная деформация, при которой характерно отклонение от оси позвоночника в трех плоскостях. Основным диагностическим критерием является коронарное искривление более 10° на передне-задней проекции рентгеновского снимка (Угол Кобба) (рис. 1).

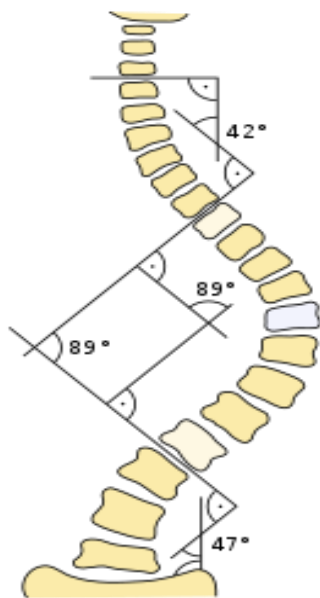


Рисунок 1.

**Методика измерения угла Кобба при сколиозе
(Method for measuring the Cobb angle in scoliosis)
[заимствовано из <https://en.wikipedia.org/wiki/Scoliosis>]**

Идиопатический сколиоз (OMIM: 181800) – это диагноз исключения: состояние диагностируется только тогда, когда история болезни, клинические и рентгенологические данные не дают четких доказательств какой-либо конкретной этиологии. Основными типами неидиопатического сколиоза являются врожденный сколиоз, вызванный пороком

развития или неправильной сегментацией позвонков, и нервно-мышечный сколиоз, вызванный мышечным дисбалансом.

Идиопатический сколиоз, в зависимости от того в каком возрасте впервые был выявлен, разделяют на инфантильный, ювенильный или подростковый. Дополнительная категория - сколиоз взрослых, который может быть либо продолжением подросткового идиопатического сколиоза, либо развиваться *de novo*, вследствие дегенеративных изменений или других причин. В связи с этим у пожилых пациентов первичный дегенеративный сколиоз (*de novo*) часто трудно отличить от ранее существовавшего идиопатического сколиоза с наложенными дегенеративными изменениями [61].

Идиопатический сколиоз является наиболее распространенной формой сколиоза в детской возрастной группе, поэтому называют подростковый идиопатический сколиоз (Adolescent Idiopathic Scoliosis, AIS). Идиопатический сколиоз очень редко встречается в младенчестве и раннем детстве, но его распространенность среди школьников до 15 лет составляет около 1% до 2%. Предполагается, что дегенеративные изменения являются причиной дальнейшего роста распространенности более чем у 8% взрослых в возрасте 25 лет и старше, и до 68% у лиц в возрасте от 60 до 90 лет [52, 61]. Распределение идиопатического сколиоза по полу точно не установлено. Младенческий сколиоз в равной степени поражает детей мужского и женского пола, но с возрастом чаще страдают девочки, так что соотношение полов, начиная с 10-летнего возраста, составляет 6:1. Аналогичное развитие наблюдается и в отношении выраженности искривления: мальчики несколько чаще, чем девочки, страдают легкой формой сколиоза. В Казахстане по последним опубликованным данным количество диагностированного сколиоза имеет тенденцию к снижению. Согласно статистическим данным выявляемость сколиоза у детей в возрасте 0-14

лет за 2015 год составило 2,0 случаев на 1000 осмотренных детей, также число детей с нарушением осанки на 1000 осмотренных детей в возрасте 0-14 лет составило 2,8 случаев [1].

Цель анализ данных литературы по молекулярно-генетическим исследованиям относительно идиопатического сколиоза.

Стратегия поиска. Информацию по данным литературы искали в системе Pubmed, используя ключевые слова "gene and scoliosis", рассматривали статьи за период 2011-2022 гг. Поиск показал порядка 664 научных работ. В исследование были включены только полнотекстовые публикации на английском языке, которые посвящены вышеописанному вопросу, исключены публикации на других языках. Следующим шагом мы отфильтровали и оставили работы, целью которых являлись генетические исследования ("genetic study"). Таким образом, 354 публикации соответствовали нашим критериям. В последующем сузили поиск, оставив публикации, касающиеся непосредственно идиопатического сколиоза. При применении данных критериев список публикаций сократился до 61, анализ которых представлен в данном литературном обзоре. Необходимо отметить, что в списке литературы присутствуют источники ранее 2011 года. Ссылки на данные источники отражают различные теории по патогенезу данного заболевания, выдвинутые еще в прошлом веке.

Результаты поиска

Патогенез заболевания

Патогенез идиопатического сколиоза до конца не изучен, но заболевание является многофакторным. В качестве основных причин выдвигаются генетические факторы, гормональные факторы, аномалии костной и соединительной ткани и дисфункции нервной системы. Все перечисленные факторы взаимосвязаны и оказывают взаимное влияние друг на друга [71].

В настоящее время в литературе опубликовано достаточно большое количество разных этиологических теорий данного заболевания, нужно отметить, что отсутствует единая согласованная теория. В первую очередь это связано с тем, что исследования были сосредоточены на одном потенциальном факторе риска, и при этом изучение потенциально причинно-следственной цепи не проводилось. Например, в 50-60 годах прошлого века была выдвинута гипотеза, что возможной причиной ИС может являться дефицит мелатонина [61], однако дальнейшие научные исследования показали, что ИС обуславливает дисфункцию мелатонин-сигнального пути, а также нарушение функций кальмодулина. Кальмодулин, кальций-связывающий рецепторный белок, взаимодействует с мелатонином и контролирует сократительные функции тромбоцитов и мышц [41, 3]. По данным МРТ, у пациентов с ИС, спинной мозг короче по отношению к позвоночному столбу [13], наблюдается повышенная распространенность эктопии миндалин мозжечка [2], а развитие тел позвонков по отношению к дорсальным компонентам не скоординировано [22] по сравнению с контролем. Это привело к появлению теорий, постулирующих относительный передний рост позвоночника или несогласованный нейро-осевой рост

в качестве причины ИС [12]. Скелетная незрелость связана с вероятностью прогрессирования кривой при ИС. Кроме того, было продемонстрировано, что девушки с ПИС (прогрессирующий идиопатический сколиоз) выше ростом [43, 55, 11] и быстрее развиваются в период полового созревания, чем здоровые контрольные группы [67, 64, 8]. Рост, пол и минеральная плотность костной ткани были изучены в связи с этиологией ИС. У девочек-подростков с ИС наблюдалась более высокая скорость оборота костной ткани и более низкая минеральная плотность костной ткани, чем у контрольных групп [11]. V.W.Hung и др. [25] обнаружили, что прогрессирование кривой связано со снижением минеральной плотности костной ткани в шейке бедра в той же группе.

Молекулярно-генетические исследования при идиопатическом сколиозе

Секвенирование нового поколения

Давно известно, что наследственные факторы играют определенную роль в этиологии ИС, однако механизмы, ведущие к сколиозу, остаются неясными.

В последние 20 лет активно развиваются геномные технологии. Появление на рынке различных технологий секвенирования нового поколения (NGS) в свою очередь существенно уменьшили стоимость секвенирования полного генома и полного экзона. Благодаря этому изучаются большие по размеру выборки с целью изучения генетических предикторов ассоциированных с разными заболеваниями. В настоящее время имеется достаточно большое количество публикаций по результатам секвенирования экзотов пациентов с ИС. Y.Wang с коллегами, используя платформу для секвенирования BGISEQ-500 провели полноэкзонное секвенирование для 195 пациентов с ИС из Южного Китая. Биоинформатический анализ выявил 237 новых редких вариантов, связанных с ПИС, расположенных в 232 новых локусах. Последующие эксперименты на рыбах Данио, а именно нокаут двух генов Dnaaf1 и Zmynd10, показали, что у взрослых рыбок развивался сколиоз. Таким образом, нарушение в генах, кодирующие моторный белок динеин и белок, содержащий домен цинкового пальца MYND-типа может коррелировать с восприимчивостью к ИС [65].

В работах N.L. Tang и др. [58] и A. Grauers [18], также других авторах показано, что распространенность сколиоза среди родственников первой степени родства значительно выше, чем в общей популяции. E.E. Baschal и др. [6] секвенировали экзомы трех человек из одной семьи разных поколений, у которых был верифицирован ИС. Результаты биоинформатического анализа позволили определить редкую мутацию в гене HSPG2, кодирующий белок внеклеточного матрикса, также известный как перлекан. Дополнительно было проведено секвенирование только гена HSPG2 у 100 неродственных индивидуумов с ИС. Частота встречаемости потенциально статистически значимого варианта p.Asn786Ser в гене HSPG2 в группе пациентов была выше, чем в контроле. H. Jiang, с помощью секвенирования экзотов 40 трио (пробанд, отец, мать) и 183 спорадических случаев с ПИС, выявили редкие варианты в гене FLNB, ассоциированных с этим

заболеванием. В функциональных исследованиях было обнаружено, что варианты в гене FLNB, связанные с ПИС, изменяют конформацию и субклеточную локализацию белка. Ген FLNB, кодирует белок Filamin B, beta. Данный белок регулирует внутриклеточную коммуникацию и передачу сигналов путем перекрестного связывания белка актина, чтобы обеспечить прямую связь между клеточной мембраной и сетью цитоскелета, позволяющий контролировать и направлять правильное развитие скелета [28]. S.A. Patten и др. при секвенировании экзомов идентифицировали редкий миссенс-вариант p.A446T в гене POC5, который ассоциирован с ИС в семейных случаях. Функциональная значимость была проверена на модели рыбок Данио. Белок отвечает за работу клеточного центра формирования микротрубочек. Авторы предполагают, что POC5 играет роль в патогенезе ПИС. Авторы отмечают, что составление полной картины генетических событий, ведущих к ИС, может помочь в разработке превентивных стратегий и методов лечения в этом сложном расстройстве [48].

G. Haller и др. [23] провели экзомное секвенирование 391 случая тяжелого подросткового ИС и 843 контрольных случаев. Анализ данных позволил обнаружить, что варианты в генах внеклеточного матрикса, особенно в генах, кодирующие коллагены опорно-двигательного аппарата, были ассоциированы с ИС в подростковых случаях по сравнению с контрольными. Индивидуальное генотипирование в 919 случаях выявило статистически значимую ассоциацию ИС с геном COL11A2, который кодирует фибриллярный коллаген.

E.A. Terhune с коллегами опубликовали результаты экзомного секвенирования пациентов с ИС в 23 семьях, состоящих из нескольких поколений. Фильтрация полученных данных после NGS-секвенирования выделила "неблагоприятные" генетические варианты в 1160 генах у 23 семей, при этом 132 гена являются общими для двух или более семей, а 10 генов были общими для 4 семей, и не было общих генетических вариантов для всех исследуемых семей. Анализ обогащения генов показал генетические варианты, связанные с цитоскелетом и внеклеточным матриксом. Эти данные подтверждают модель, согласно которой ПИС является полигенным заболеванием [58].

В июле 2022 года D.Nada совместно с коллегами опубликовали результаты о новом гене-кандидате FAT3, ассоциированный с ПИС, причем нарушение в данном гене влияет на тяжесть протекания заболевания. Авторы провели полноэкзомное секвенирование 73 неродственных индивидуумов с диагнозом ИС и 70 контролей (условно-здоровых) людей, сопоставимых по возрасту и полу. Когорта включала людей франко-канадского происхождения. Дополнительно были проведены репликативные исследования на независимых выборках. Результаты исследований позволили идентифицировать два патогенных варианта в гене FAT3, кодирующей FAT атипичный кадгерин 3. Кадгерин - основной класс молекул клеточной адгезии, обеспечивающие Ca²⁺ - зависимое соединение клеток, также данные белки необходимы для развития организма [41].

Полно-геномный поиск ассоциаций (genome-wide association studies, GWAS)

GWAS - это один из самых эффективных методов поиска полиморфизмов, ассоциированных с развитием того или иного мультифакториального заболевания. GWAS представляет собой анализ выявления генетических факторов риска, позволяющие прогнозировать предрасположенность к заболеванию и его риск. Результаты GWAS-анализа расширяют понимание биологических основ восприимчивости к болезни, необходимое для новых стратегий профилактики и лечения. Как правило, основываясь на результатах GWAS, следующим шагом проводят репликативные исследования на предмет ассоциации выявленных полиморфизмов в различных популяциях. Литературный анализ показал, что имеется несколько GWAS исследований относительно ИС у подростков. Результатами данных GWAS исследований являются однонуклеотидные варианты (SNV), ассоциированные с идиопатическим сколиозом. Одно из самых масштабных GWAS-исследований относительно ИС было проведено в Японии. Предварительно в 2009 году был создан консорциум (Japan Scoliosis Clinical Research Group, JSCRG) в рамках которого была собрана выборка для исследования [26].

LBX1 (ladybirdhomeobox 1)

Известно, что ген LBX1 участвует в процессах детерминации нейронов, в частности, в детерминации соматосенсорных релейных нейронов, и регулирует миграцию и пролиферацию клеток-предшественников мышц [5, 16, 18, 27, 35, 36, 58, 65]. Благодаря, своему расположению и потенциальной роли в механизмах, регулирующих миграцию клеток-предшественников мышц и детерминацию нейронов, ген LBX1 является наиболее перспективным геном-кандидатом в предрасположенности к ПИС. Важно провести более комплексные геномные и эпигеномные широкомасштабные ассоциативные исследования для изучения взаимосвязи между локусами восприимчивости, связанными с геном LBX1, и патогенезом ПИС.

Три локуса восприимчивости, rs11190870, rs625039 и rs11598564, на хромосоме 10q24.31, которая кодирует ген ladybird homeobox 1, были обнаружены у японских пациентов с ИС [58]. Кроме того, функциональная вариация LBX1 (rs678741), которая кодирует антисмысловый транскрипт, была связана с ПИС. Новый мета-анализ показал, что ИС и полиморфизмы гена LBX1 связаны в азиатских и европейских популяциях [29]. Развитие мышц конечностей у позвоночных зависит от гена LBX1, который также определяет различные подтипы нейронов в спинном и заднем мозге [36]. A.Fernandez-Jaenu др. [16] сообщили о клиническом случае сколиоза и миопатии, вызванных микродупликацией в хромосомной области 10q24.31, затрагивающей исключительно ген LBX1. L.Guo и др. [21] обнаружили, что ассоциированный вариант облегчает транскрипцию LBX1 и что сверхэкспрессия LBX1 вызывает деформацию оси тела у зебрафиш (Danio rerio). Таким образом, LBX1 является вероятным геном-кандидатом для этиологии ИС.

Ассоциации трех локусов восприимчивости в области гена LBX1 были успешно проверены в

полиэтнических популяциях. Кроме того, был выявлен еще один локус восприимчивости, rs678741, который потенциально может регулировать экспрессию гена *LBX1*, с надежной значимой ассоциацией у пациентов с мультиэтническим ИС. Однако ассоциация четырех генетических вариантов, связанных с нарушением в гене *LBX1* и с тяжестью ИС не была воспроизведена. Эти результаты позволили предположить, что ген *LBX1* может быть вовлечен в инициацию, но не в прогрессирование ИС. Поскольку восприимчивость не означает наличие функционального варианта, функции гена *LBX1* и его потенциальная роль в патогенезе ИС требуют уточнения.

Прямая или косвенная связь между локусами восприимчивости и потенциальными генами риска заболевания все еще плохо изучена, несмотря на то, что есть существенные доказательства того, что это наиболее перспективный ген-кандидат.

GPR126 (рецептор 126, связанный с G-белками)

GPR126, также известный как *ADGRG6*, - это ген, кодирующий рецептор 126, связанный с белком G, который находится в хромосомной области 6q24.1. Ген *GPR126* обнаружен в генетических областях, связанных с ростом человека, особенно с ростом туловища, функцией легких и подростковым идиопатическим сколиозом [24, 32, 34, 59]. Миелиновая оболочка окружает многие аксоны в нервной системе позвоночных, способствуя быстрому и эффективному проведению потенциалов действия. Команда *Талбота* доказала, что *GPR126* влияет на рост миелиновых аксонов, используя генетический скрининг на мутантных рыбках Данио (*Danio rerio*) [49]. Через повышение уровня цАМФ, который запускает транскрипционную активность *Ost6* для поддержания активности генов миелина, *GPR126* способствует развитию шванновских клеток [39]. Мутация *grg126* у рыбок Данио влияет на периферическую миелинизацию.

Grp126 необходим для выживания мышей из-за миелинизации шванновских клеток [39]. Отсутствие гена *grg126* в хряще также связана с идиопатическим сколиозом и воронкообразной деформацией грудной клетки (*pectus excavatum*) у мышей [30].

Было установлено, что ПИС и SNP гена *GPR126* связаны, полиморфизм rs6570507 был признан локусом восприимчивости к ИС. Также было обнаружено, что в развивающемся позвоночнике модели рыбок Данио (*Danio rerio*) с нокадаунм *grg126* наблюдалась задержка оссификации [33]. Впоследствии *J.F. Xu и др.* [68] обнаружили этот локус у 352 больных южно-китайского происхождения и 149 контрольных случаев. Еще один функциональный локус регулирующий экспрессию *GPR126* был обнаружен в параспинальных мышцах южно-китайских пациентов с ИС [53].

В северной китайской общине *G. Liu и др.* изучили связь между ИС и четырнадцатью SNP в гене *GPR126*. Авторы обнаружили сильную корреляцию между rs7774095 и АИС. Кроме того, они обнаружили два новых SNP-локуса, которые были связаны с различными типами ИС, а также с его восприимчивостью [33]. Учитывая, что исследования на рыбках Данио ясно показывают роль *GPR126* как в росте и оссификации эмбрионального позвоночника, так

и в неврологическом развитии, этот локус является хорошим кандидатом на предрасположенность к ИС. Для выяснения, как изменения в *GPR126* повышают риск развития ИС у людей, необходимы дополнительные функциональные исследования.

PAX1 (Paired box protein 1)

Ген *PAX1* относится к семейству транскрипционных факторов *paired box (PAX)*, имеющих решающее значение для развития зародыша. Он необходим для созревания вентрального позвоночного столба.

Формирование склеротома и рост позвонков в значительной степени регулируются *PAX1* [69,70]. Линии мышей "undulated" и "scoli", названные так за характерные аномалии хвоста и различные пороки развития позвоночника, включая сколиоз, хорошо описаны для встречающихся в природе миссенс- и делеционных мутаций в *Pax1* гене [69, 62]. Ловушки энхансера и репортерные тесты показали, что ортологичный ИС-ассоциированный локус 20p11.22 перекрывает регулятор экспрессии мышинного *Pax1* в растущем позвоночнике (склеротоме) [69, 70]. В последнем исследовании делеция участка, содержащего ген *Pax1*, на 11,5 эмбриональный день привела к сопоставимому снижению экспрессии гена в склеротоме.

S. Sharma и др. предлагают доказательства того, что *PAX1* экспрессируется в параспинальных мышцах и, в меньшей степени, в спинном мозге в течение длительного времени после завершения начального формирования осевого скелета. Это показывает, что *PAX1* может иметь функцию в формировании или поддержании этих тканей на более поздней стадии. Проведя GWAS среди 3 102 человек, выявили значительную ассоциацию локуса, расположенного дистальнее *PAX1*, у пациентов женского пола с ИС [54].

Ассоциация между *PAX1* и его восприимчивость к ИС была успешно воспроизведена в китайской популяции. Более того, полиморфизм rs169311 может быть функциональным вариантом, регулирующим экспрессию *PAX1* в параспинальных мышцах при ИС [69, 70].

BNC2 (Basonuclin 2)

BNC2, который кодирует транскрипционный фактор с цинковым пальцем, базонуклин-2, высоко экспрессируется в тканях опорно-двигательного аппарата, таких как спинной мозг, кости и хрящи. Его чрезмерная экспрессия у зебрафиш (*Danio rerio*) вызывала деформацию, подобную сколиозу [44]. Для подтверждения ассоциации локуса 9p22.2 с ИС в мультиэтнических популяциях, *Y. Ogura и др.* провели международный мета-анализ с использованием восьми когорт. В общей сложности проанализировав 8 756 случаев и 27 822 контрольных случаев. Анализ показал убедительные доказательства ассоциации между полиморфизмом rs3904778 и ИС. Семь из восьми когорт имели значимое значение P, а оставшаяся одна когорта имела ту же тенденцию, что и семь. Совокупное значение P составило $3,28 \cdot 10^{-18}$. Анализ *in silico* позволяет предположить, что *BNC2* является геном предрасположенности к ИС в этом локусе [46].

В работе *G.C. Man и его коллег* были проведены репликативные исследования на китайской популяции.

Было выбрано 7 SNP (rs11190870 в гене LBX1, rs12946942 в гене SOX9/KCNJ2, rs13398147 в гене PAX3/EPH4, rs241215 в гене AJAP1, rs3904778 в гене BNC2, rs6570507 в гене GPR126, and rs678741 в гене LBX1-AS1, которые показали ассоциативную связь с ПИС при GWAS-исследованиях. Хотя и было обнаружено, что ассоциация четырех вариантов (rs11190870, rs3904778, rs6570507 и rs678741), статистически значимо связаны с предрасположенностью к ПИС, однако эти SNP не были связаны ни с тяжестью кривой, ни с ее прогрессированием. Это указывает на то, что четыре SNP воспроизвели результаты GWAS в отношении предрасположенности к ПИС, но не были ассоциированы с прогнозом заболевания. Важно отметить, что результат может быть полезен для понимания функции этих вариантов в развитии ПИС. Однако, дальнейшие крупномасштабные исследования ассоциаций с соответствующими критериями все еще необходимы для выявления факторов риска (генетических и окружающей среды) связанных с прогрессированием кривой [37].

Ассоциативные исследования генов-кандидатов

С целью изучения патогенеза ИС были исследованы различные гены-кандидаты, связанные с костным метаболизмом, соединительной тканью, мелатонин-сигнальным путем, ростом и половыми гормонами. Большинство из этих ассоциаций не были воспроизведены в более крупных исследованиях. Исследования 2012-2013 года в области генов-кандидатов показали ассоциацию между IL-17RC (рецептор интерлейкина 17 C), TGFB1 (трансформирующий фактор роста бета 1), генами, коррелирующими с пиковой скоростью роста в период полового созревания, DOT1L и C17orf67, и ИС. В исследовании, посвященном анализу роли трансформирующего фактора роста бета-1 (TGFB1) в российской популяции, было установлено, что два распространенных генетических полиморфизма, rs1800469 и rs1800471, повышают риск развития ИС как у мужчин, так и у женщин. Более того, исследование показало, что rs1800469 играет половую диморфную роль у женщин и мужчин. Мутация была связана с более ранним развитием и тяжестью искривления сколиоза у пациентов женского пола, но не у пациентов мужского пола. Таким образом, определенные гены, по-видимому, приводят к аномалиям развития, которые проявляются уникально среди мужского и женского населения. Генотипирование полиморфизма гена TGFB1 было воспроизведено в китайской популяции, и этот ген не был связан с предрасположенностью к ИС в этой популяции. Однако степень тяжести искривления была увеличена у тех пациентов с ИС, у которых были выявлены вышеописанный полиморфизм. Можно видеть, что одна и та же генетическая вариация может играть разную роль в двух разных популяциях. Таким образом, генетические взаимодействия играют определенную роль в многогранном развитии этого заболевания [10,39,45,73,74,75].

Другие подходы генетических исследований

K. Fendri u др. [15] сравнили экспрессию мРНК в первичных остеобластах из позвонков пациентов с ИС

подросткового возраста и здорового контроля. В своей работе ученые обнаружили 145 генов, дифференциально экспрессирующихся в остеобластах. Наиболее значительные изменения в уровнях экспрессии наблюдались в гомеобоксных генах, а также в ZIC2, FAM101A, COMP и PITX1. Эти гены взаимодействуют в биологических путях развития костной ткани, в частности, в дифференциации скелетных элементов и структурной целостности позвонков. *J.G. Buchan u др.* [7] сообщили о редких вариациях числа копий (CNVs) в когорте из 143 пациентов с ИС. Эти гены ранее не исследовались при ИС.

Исследование *L. Xiao-Yang u др.* [67] показало аномальную экспрессию lncRNAs и mRNAs при ИС, и экспрессия некоторых lncRNAs была связана с клиническими особенностями. Дифференциальная экспрессия lncRNAs потенциально ценна для разработки специфических ПЦР-маркеров и для обеспечения большей поддержки в лечении и прогнозе. Однако данное исследование имеет свои ограничения. Во-первых, хотя различные паттерны экспрессии идентифицированных генов lncRNA предполагают потенциальную функцию в патогенезе ИС, прямые подтверждающие доказательства отсутствуют. Во-вторых, в анализе микрочипов использовались только четыре пары образцов. Это может привести к потере некоторой важной информации и снизить точность выбора биомаркеров. В-третьих, в данном исследовании экспрессия РНК исследовалась на периферической крови [67].

R. Nowak u др. обратили внимание на транскрипционную активность TGF- β 2, TGF- β 3 и TGFB2 и профиль экспрессии TGF- β -ответных генов. Он отметил, что транскриптомы паравертебральных мышц различаются в зависимости от возраста начала сколиоза и стороны расположения сколиотической кривой. Он предположил, что это явление может свидетельствовать о различном участии TGF- β -сигнализации в патогенезе ювенильных и подростковых искривлений. Анализ TGF- β -ответных генов, которые различаются в транскриптомах вогнутых и выпуклых паравертебральных мышц пациентов с AIS, выявил повышение регуляции генов, локализованных во внеклеточной области вогнутой стороны кривой (LTBP3, LTBP4, ITGB4 и ITGB5) [43]. Этот результат может свидетельствовать о том, что внеклеточная область паравертебральных мышц является перспективной для исследования патогенеза ИС.

N. Makki u др. [36] перешли на новый уровень изучения транскриптома и регулома, ассоциированного с ПИС. Основной целью данной работы было определить экспрессию генов, связанных с ПИС, и активных регуляторных элементов путем проведения РНК-секвенирование и иммунопреципитации хроматина против ацетилирования H3 лизина 27 в тканях мышцы и человека. Исследование выявило генетические пути с участием локусов, связанных с ПИС, которые регулируют хондрогенез, развитие межпозвоночных дисков, поддержание соединительной ткани и гомеостаз, а также тысячи предполагаемых регуляторных элементов, связанных с ИС, которые

могут регулировать тканеспецифическую экспрессию в костно-мышечных тканях позвоночника. Количественная оценка энхансерной активности нескольких кандидатных регуляторных элементов из исследования выявила три функциональных энхансера, несущих SNP, связанные с ИС, в локусах генов ADGRG6 и BNC2. На сегодняшний день доказано, что эпигенетические механизмы играют немаловажную роль в развитии заболеваний. А.М. Zaydman в своей работе изложила гипотезу, что подростковый идиопатический сколиоз проявляется у детей в период полового созревания, а реальное начало заболевания имеет эпигенетическую природу и происходит в раннем эмбриогенезе и включает измененную миграцию клеток нервного гребня [73].

Заключение

Результаты генетических исследований, используя новые высокопроизводительные методы, подтверждают, что ИС является сложным заболеванием с полигенным происхождением. Предположительно, ИС может быть обусловлен целым спектром генетических вариантов, обуславливающих риск развития заболевания, начиная от очень редких, до самых распространенных генетических вариантов в общей популяции. Различные генетические варианты по-разному влияют на тяжесть течения заболевания. В настоящее время имеется ряд генетических вариантов, которые доказано несут прогностический характер в развитии ИС - полиморфизм rs11190870, расположенный в гене LBX1; интронный вариант в гене GPR126; полиморфизм rs3904778 в гене BNC2, генетические варианты в генах PAX1; rs6570507 в гене ADGRG6. Данные генетические варианты связаны с развитием мышц и компонентами внеклеточного матрикса. Дальнейшие исследования нарушений ИС могут добавить информацию к патогенетическому механизму развития сколиоза. Необходимо проводить международные проекты по исследованию генетики ИС - международное сотрудничество, сбор больших выборок (пациентов с ИС) позволит лучше изучить ассоциацию с редкими вариантами.

Конфликт интересов

Мы заявляем об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнена в рамках "Национальная программа внедрения персонализированной и превентивной медицины в Республике Казахстан" Исполнитель НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, OR12165486.

Литература:

1. Дети Казахстана: Статистический сборник. Астана 2017. Комитет по статистике Министерства национальной экономики Республики Казахстан. УДК 311 ББК 60.6. ISBN 978-601 06-4275-1. Приказ №313 МЗ РК от 2020 года, форма 15 // Об утверждении форм отчетной документации в области здравоохранения. Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 22 декабря 2020 года №ҚР ДСМ-313/2020. утвр. 23 декабря 2020 года, №21879
2. Abul-Kasim K., Overgaard A., Karlsson M.K., Ohlin A. Tonsillar ectopia in idiopathic scoliosis: does it play

a role in the pathogenesis and prognosis or is it only an incidental finding? // *Scoliosis*. 2009. Vol.4, №25. doi: 10.1186/1748-7161-4-25.

3. Acaroglu E., Akel I., Alanay A., Yazici M., Marcucio R. Comparison of the melatonin and calmodulin in paravertebral muscle and platelets of patients with or without adolescent idiopathic scoliosis. // *Spine*. 2009. Vol.34, №18. P.659–63. doi: 10.1097/BRS.0b013e3181a3c7a2.
4. Adham IM, Gille M, Gamel AJ, Reis A, Dressel R, Steding G, Brand-Saberi B, Engel W. // *Cytogenet Genome Res*. 2005;111(1):16-26. doi: 10.1159/000085665.
5. Akbik O.S., Ban V.S., MacAllister M.C., Aoun S.G., Bagley C.A. Genetic and serum markers in adult degenerative scoliosis: a literature review // *Spine Deform*. 2022 May. 10(3):479-488. doi: 10.1007/s43390-021-00451-y
6. Baschal E.E., Wetthey C.I., Swindle K., Baschal R.M., Gowan K., Tang N.L., et al. Exome Sequencing Identifies a Rare HSPG2 Variant Associated with Familial Idiopathic Scoliosis // *G3 Bethesda, Md*. 2014. Vol. 5, №2. P. 167–74. doi: 10.1534/g3.114.015669.
7. Buchan J.G., Alvarado D.M., Haller G., Aferol H., Miller N.H., Dobbs M.B., et al. Are copy number variants associated with adolescent idiopathic scoliosis? // *Clin Orthop Relat Res*. 2014. Vol.472, 10. P.3216–25. doi: 10.1007/s11999-014-3766-8.
8. Chazono M., Soshi S., Kida Y., Hashimoto K., Inoue T., Nakamura Y., et al. Height velocity curves in female patients with idiopathic scoliosis // *Stud Health Technol Inform*. 2012. Vol.176. P. 202–5.
9. Chen S., Zhao L., Roffey D.M., Phan P., Wai E.K. Association between the ESR1–351A > G single nucleotide polymorphism (rs9340799) and adolescent idiopathic scoliosis: a systematic review and meta-analysis // *Eur Spine J*. 2014. 23(12):2586–66. doi: 10.1007/s00586-014-3481-x.
10. Cheng L., Samad O.A., Xu Y., Mizuguchi R., Luo P., Shirasawa S., et al. Lbx1 and Tlx3 are opposing switches in determining GABAergic versus glutamatergic transmitter phenotypes // *Nat Neurosci*. 2005. 8(11):1510–5. doi: 10.1038/nn1569.
11. Cheung C.S., Lee W.T., Tse Y.K., Lee K.M., Guo X., Qin L., et al. Generalized osteopenia in adolescent idiopathic scoliosis-association with abnormal pubertal growth, bone turnover, and calcium intake? // *Spine*. 2006. 31(3):330–8. doi: 10.1097/01.brs.0000197410.92525.10.
12. Chu W.C., Lam W.M., Ng B.K., Tze-Ping L., Lee K.M., Guo X., et al. Relative shortening and functional tethering of spinal cord in adolescent scoliosis - Result of asynchronous neuro-osseous growth, summary of an electronic focus group debate of the IBSE // *Scoliosis*. 2008. Vol.3. P.8. doi: 10.1186/1748-7161-3-8.
13. Chu W.C., Lam W.W., Chan Y.L., Ng B.K., Lam T.P., Lee K.M., et al. Relative shortening and functional tethering of spinal cord in adolescent idiopathic scoliosis?: study with multiplanar reformat magnetic resonance imaging and somatosensory evoked potential // *Spine*. 2006. Vol.31, №1. P.19–25. doi: 10.1097/01.brs.0000193892.20764.51.
14. Diamantopoulou E., Baxendale S., de la Vega de León A., Asad A., Holdsworth C.J., Abbas L., Gillet V.J. Identification of compounds that rescue otic and myelination defects in the zebrafish adgrg 6 (gpr126) mutant // *Elife*. 2019 Jun 10. 8:e44889. doi: 10.7554/eLife.44889

15. Fendri K., Patten S.A., Kaufman G.N., Zaouter C., Parent S., Grimard G., *u dp.* Microarray expression profiling identifies genes with altered expression in Adolescent Idiopathic Scoliosis // *Eur Spine J.* 2013. Vol.22(6):1300–11. doi: 10.1007/s00586-013-2728-2.
16. Fernandez-Jaen A., Suela J., Fernandez-Mayoralas D.M., Fernandez-Perrone A.L., Wotton K.R., Dietrich S., *u dp.* Microduplication 10q24.31 in a Spanish girl with scoliosis and myopathy: the critical role of LBX // *Am J Med Genet A.* 2014. 164a(8):2074–8. doi: 10.1002/ajmg.a.36589.
17. Gao W., Peng Y., Liang G., Liang A., Ye W., Zhang L., *u dp.* Association between common variants near LBX1 and adolescent idiopathic scoliosis replicated in the Chinese Han population // *PLoS One.* 2013. Vol. 8(1). P. 53234. doi: 10.1371/journal.pone.0053234.
18. Grauers A., Danielsson A., Karlsson M., Ohlin A., Gerdhem P. Family history and its association to curve size and treatment in 1,463 patients with idiopathic scoliosis // *Eur Spine J.* 2013. Vol. 22, №11. P. 2421–6. doi: 10.1007/s00586-013-2860-z.
19. Grauers A., Wang J., Einarsdottir E., Simony A., Danielsson A., Akesson K., *u dp.* Candidate gene analysis and exome sequencing confirm LBX1 as a susceptibility gene for idiopathic scoliosis. // *Spine J.*-2015.-Vol.15(10). P. 2239–46. doi: 10.1016/j.spinee.2015.05.013.
20. Gross M.K., Dottori M., Goulding M. Lbx1 specifies somatosensory association interneurons in the dorsal spinal cord // *Neuron.* 2002. Vol. 34(4). P. 535–49. doi: 10.1016/S0896-6273(02)00690-6.
21. Guo L., Yamashita H., Kou I., Takimoto A., Meguro-Horike M., Horike S., *u dp.* Functional Investigation of a Non-coding Variant Associated with Adolescent Idiopathic Scoliosis in Zebrafish: Elevated Expression of the Ladybird Homeobox Gene Causes Body Axis Deformation // *PLoS Genet.* 2016. 12(1):e1005802. doi: 10.1371/journal.pgen.1005802.
22. Guo X., Chau W.W., Chan Y.L., Cheng J.C. Relative anterior spinal overgrowth in adolescent idiopathic scoliosis. Results of disproportionate endochondral-membranous bone growth // *J Bone Joint Surg Br.* 2003. Vol.85, №7. P. 1026–31. doi: 10.1302/0301-620X.85B7.14046.
23. Haller G., Alvarado D., McCall K., Yang P., Cruchaga C., Harms M., *u dp.* A polygenic burden of rare variants across extracellular matrix genes among individuals with adolescent idiopathic scoliosis // *Hum Mol Genet.* 2012. Vol. 5(1). P. 202–9. doi: 10.1093/hmg/
24. Hall R.J., O'Loughlin J., Billington C.K., Thakker D., Hall I.P., Sayers I. ddv463. Functional genomics of GPR126 in airway smooth muscle and bronchial epithelial cells // *FASEB J.* 2021 Jul. 35(7):e21300. doi: 10.1096/fj.202002073R.
25. Hung V.W., Qin L., Cheung C.S., Lam T.P., Ng B.K., Tse Y.K., *u dp.* Osteopenia: a new prognostic factor of curve progression in adolescent idiopathic scoliosis // *J Bone Joint Surg Am.* 2005. 87(12):2709–16.
26. Ikegawa S. Genomic study of adolescent idiopathic scoliosis in Japan // *Scoliosis // Spinal Disord.* 2016. Vol.1. 11:5. doi: 10.1186/s13013-016-0067-x.
27. Jagla K., Dolle P., Mattei M.G., Jagla T., Schuhbauer B., Dretzen G., *u dp.* Mouse Lbx1 and human LBX1 define a novel mammalian homeobox gene family related to the *Drosophila* ladybird genes // *Mech Dev.* 1995. Vol.53(3). P.345–56. doi: 10.1016/0925-4773(95)00450-5.
28. Jiang H., Liang S., He K., Hu J., Xu E., Lin T., Meng Y., Zhao J., Ma J., Gao R., Wang C., Yang F., Zhou X. Exome sequencing analysis identifies frequent oligogenic involvement and *FLNB* variants in adolescent idiopathic scoliosis // *J Med Genet.* 2020. Vol. 57(6). P. 405-413. doi: 10.1136/jmedgenet-2019-106411.
29. Jiang H., Yang Q., Liu Y., Guan Y., Zhan X., Xiao Z., *et al.* Association between ladybird homeobox 1 gene polymorphisms and adolescent idiopathic scoliosis: a MOOSE-compliant meta-analysis // *Medicine.* 2019. 98:e16314. 10.1097/MD.00000000000016314
30. Karner C.M., Long F., Solnica-Krezel L., *et al.* Gpr126/Adgrg6 deletion in cartilage models idiopathic scoliosis and pectus excavatum in mice // *Hum Mol Genet.* 2015. 24: 4365–73.
31. Kou I., Takahashi Y., Johnson T.A., Takahashi A., Guo L., Dai J., *et al.* Genetic variants in GPR126 are associated with adolescent idiopathic scoliosis // *Nature Genetics.* 2013. June 45 (6): 676–9. doi:10.1038/ng.2639.
32. Leon K., Cunningham R.L., Riback J.A., Feldman E., Li J., Sosnick T.R., Zhao M., Monk K.R., Araç D. Structural basis for adhesion G protein-coupled receptor Gpr126 function // *Nat Commun.* 2020 Jan 10. 11(1):194. doi: 10.1038/s41467-019-14040-1.
33. Liu G., Liu S., Lin M., *et al.* Genetic polymorphisms of GPR126 are functionally associated with PUMC classifications of adolescent idiopathic scoliosis in a Northern Han population // *J Cell Mol Med.* 2018. 22(3):1964-1971. doi:10.1111/jcmm.13486.
34. Londono D., Kou I., Johnson T.A., Sharma S., Ogura Y., Tsunoda T., *u dp.* A meta-analysis identifies adolescent idiopathic scoliosis association with LBX1 locus in multiple ethnic groups // *J Med Genet.* 2014. Vol.51(6). P. 401–6. doi: 10.1136/jmedgenet-2013-102067.
35. Luo M., Zhang Y., Huang S., Song Y. The Susceptibility and Potential Functions of the LBX1 Gene in Adolescent Idiopathic Scoliosis // *Front Genet.* 2021 Jan 18. 11:614984. doi: 10.3389/fgene.2020.614984.
36. Makki N., Zhao J., Liu Z., *et al.* Genomic characterization of the adolescent idiopathic scoliosis-associated transcriptome and regulome // *Hum Mol Genet.* 2021. Vol.29, 22. P. 3606-3615. doi:10.1093/hmg/ddaa242
37. Man G.C., Tang N.L., Chan T.F., *et al.* Replication Study for the Association of GWAS-associated Loci With Adolescent Idiopathic Scoliosis Susceptibility and Curve Progression in a Chinese Population // *Spine (Phila Pa 1976).* 2019. 44(7):464-471. doi:10.1097/BRS.0000000000002866
38. Mao S., Xu L., Zhu Z., Qian B., Qiao J., Yi L., *u dp.* Association between genetic determinants of peak height velocity during puberty and predisposition to adolescent idiopathic scoliosis // *Spine (Phila Pa 1976)* 2013. 38(12):1034–9. doi: 10.1097/BRS.0b013e318287fcfd.
39. Monk K.R., Naylor S.G., Glenn T.D., Mercurio S., Perlin J.R., Dominguez C., Moens C.B., Talbot W.S. A G protein-coupled receptor is essential for Schwann cells to initiate myelination // *Science.* 2009. September. 325 (5946): 1402–5. Bibcode: 2009 Sci. 325. 1402 M. doi:10.1126/science.1173474.
40. Moreau A., Wang D.S., Forget S., Azeddine B., Angeloni D., Fraschini F. *u dp.* Melatonin signaling

- dysfunction in adolescent idiopathic scoliosis // *Spine*. 2004. Vol.29, №16. P.1772–81. doi: 10.1097/01.BRS.0000134567.52303.1A.
41. Nada D., Julien C., Papillon-Cavanagh S., Majewski J., Elbakry M., Elremaly W., Samuels M.E., Moreau A. Identification of FAT3 as a new candidate gene for adolescent idiopathic scoliosis // *Sci Rep*. 2022 Jul 19. 12(1):12298. doi: 10.1038/s41598-022-16620-6.
42. Normelli H., Sevastik J., Ljung G., Aaro S., Jonsson-Soderstrom A.M. Anthropometric data relating to normal and scoliotic Scandinavian girls // *Spine*. 1985. 10(2):123–6. doi: 10.1097/00007632-198503000-00002.
43. Nowak R., Kwiecien M., Tkacz M., Mazurek U. Transforming growth factor-beta (TGF- β) signaling in paravertebral muscles in juvenile and adolescent idiopathic scoliosis // *Biomed Res Int*. 2014. P. 594287.
44. Ogura Y., Kou I., Miura S., Takahashi A., Xu L., Takeda K., *u dp.* A Functional SNP in BNC2 Is Associated with Adolescent Idiopathic Scoliosis // *Am J Hum Genet*. 2015. 97(2):337–42. doi: 10.1016/j.ajhg.2015.06.012.
45. Ogura Y., Takahashi Y., Kou I., Nakajima M., Kono K., Kawakami N., *u dp.* A replication study for association of 5 single nucleotide polymorphisms with curve progression of adolescent idiopathic scoliosis in Japanese patients // *Spine*. 2013. 38(7):571–5. doi: 10.1097/BRS.0b013e3182761535.
46. Ogura Y., Takeda K., Kou I., Khanshour A., Grauers A., Zhou H., Liu G., Fan Y.H., Zhou T., Wu Z., Takahashi Y., Matsumoto M. Japan Scoliosis Clinical Research Group (JSCRG), Texas Scottish Rite Hospital for Children Clinical Group (TSRHCCG) An international meta-analysis confirms the association of BNC2 with adolescent idiopathic scoliosis // *Scientific reports*, 2018. 8(1), 4730. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-22552-x>
47. Parenteau C.S., Lau E.C., Campbell I.C., Courtney A. Prevalence of spine degeneration diagnosis by type, age, gender, and obesity using Medicare data // *Sci Rep*. 2021 Mar 8. 11(1):5389. doi: 10.1038/s41598-021-84724-6.
48. Patten S.A., Margaritte-Jeannin P., Bernard J.C., Alix E., Labalme A., Besson A., Girard S.L., Fendri K., Fraisse N., Biot B., Poizat C., Campan-Fournier A., Abelin-Genevois K., Cunin V., Zaouter C., Liao M., Lamy R., Lesca G., Menassa R., Marcaillou C., Letexier M., Sanlaville D., Berard J., Rouleau G.A., Clerget-Darpoux F., Drapeau P., Moldovan F., Ederly P. Functional variants of POC5 identified in patients with idiopathic scoliosis // *J Clin Invest*. 2015. Vol.2;125(3). P.1124–8. doi: 10.1172/JCI77262.
49. Pogoda H.M., Sternheim N., Lyons D.A., Diamond B., Hawkins T.A., Woods I.G., *et al.* A genetic screen identifies genes essential for development of myelinated axons in zebrafish // *Developmental Biology*. 2006. October. 298 (1): 118–31. doi:10.1016/j.ydbio.2006.06.021.
50. Qin X., Xu L., Xia C., *et al.* Genetic variant of GPR126 gene is functionally associated with adolescent idiopathic scoliosis in Chinese population // *Spine (Phila Pa 1976)*. 2017. 42: E1098–103.
51. Ryzhkov I.I., Borzilov E.E., Churnosov M.I., Ataman A.V., Dedkov A.A., Polonikov A.V. Transforming Growth Factor Beta 1 is a Novel Susceptibility Gene for Adolescent Idiopathic Scoliosis. *Spine*. 2013. 38(12):E669–704. doi: 10.1097/BRS.0b013e31828de9e1.
52. Schwab F., Ashok D., Lorenzo G., *et al.* Adult scoliosis: prevalence, SF-36, and nutritional parameters in an elderly volunteer population // *Spine*. 2005. Vol. 30. P.1083–5.
53. Sharma S., Londono D., Eckalbar W.L., Gao X., Zhang D., Mauldin K., *u dp.* A PAX1 enhancer locus is associated with susceptibility to idiopathic scoliosis in females // *Nat Commun*. 2015. 6:6452. doi: 10.1038/ncomms7452.
54. Siu King Cheung C., Tak Keung Lee W., Kit Tse Y., Ping Tang S., Man Lee K., Guo X., *u dp.* Abnormal peripubertal anthropometric measurements and growth pattern in adolescent idiopathic scoliosis: a study of 598 patients // *Spine*. 2003. Vol.28, №18. P.2152–7. doi: 10.1097/01.BRS.0000084265.15201.D5.
55. Soranzo N., Rivadeneira F., Chinappan-Horsley U., Malkina I., Richards J.B., Hammond N., *et al.* Meta-analysis of genome-wide scans for human adult stature identifies novel Loci and associations with measures of skeletal frame size // *PLOS Genetics*. 2009. April 5(4): e1000445. doi:10.1371/journal.pgen.1000445.
56. Sun P., He L., Jia K., Yue Z., Li S., Jin Y., Li Z., Siwko S., Xue F., Su J., Liu M., Luo J. Regulation of body length and bone mass by Gpr126 Adgrg 6 // *Sci Adv*. 2020 Mar 20. 6(12):eaaz0368. doi: 10.1126/sciadv.aaz0368.
57. Takahashi Y., Kou I., Takahashi A., Johnson T.A., Kono K., Kawakami N., *u dp.* A genome-wide association study identifies common variants near LBX1 associated with adolescent idiopathic scoliosis // *Nat Genet*. 2011. 43(12):1237–40. doi: 10.1038/ng.974.
58. Tang N.L., Yeung H.Y., Hung V.W., Di Liao C., Lam T.P., Yeung H.M., *u dp.* Genetic epidemiology and heritability of AIS: A study of 415 Chinese female patients // *J Orthop Res*. 2012. 30(9):1464–9. doi: 10.1002/jor.22090.
59. Terhune E.A., Heyn P.C., Piper C.R., Hadley-Miller N. Genetic variants associated with the occurrence and progression of adolescent idiopathic scoliosis: a systematic review protocol // *Syst Rev*. 2022. Vol.9. 11(1):118. doi: 10.1186/s13643-022-01991-8.
60. Thillard M.J. Vertebral column deformities following epiphysectomy in the chick // *C R Hebd Seances Acad Sci*. 1959. 248(8):1238–40.
61. Trobisch P., Suess O., Schwab F. Idiopathic scoliosis // *Dtsch Arztebl Int*. 2010. Vol.7, №49-P. 875-884. doi:10.3238/arztebl.2010.0875
62. Wallin J. *et al.* The role of Pax-1 in axial skeleton development // *Development*. 1994. 120, 1109–1121.
63. Wang W.J., Hung V.W., Lam T.P., Ng B.K., Qin L., Lee K.M., *u dp.* The association of disproportionate skeletal growth and abnormal radius dimension ratio with curve severity in adolescent idiopathic scoliosis // *Eur Spine J*. 2010. Vol.9, №5. P. 726–31. doi: 10.1007/s00586-009-1247-7.
64. Wang Y., Liu Z., Yang G., Gao Q., Xiao L., Li J., Guo C., Troutwine B.R., Gray R.S., Xie L., Zhang H. Coding Variants Coupled With Rapid Modeling in Zebrafish Implicate Dynein Genes, dnaaf 1 and zmynd 10, as Adolescent Idiopathic Scoliosis Candidate Genes // *Front Cell Dev Biol*. 2020. Vol. 4. (8):582255. doi: 10.3389/fcell.2020.582255.
65. Wang Y., Feng Z., Cheng K.L., Zhang J., Xu L., Lam T.P., Hung A., Cheng J., Qiu Y., Lee W. Role of differentially expressed LBX1 in Adolescent Idiopathic Scoliosis (AIS) paraspinal muscle phenotypes and muscle-bone crosstalk through modulating myoblasts // *Stud Health*

Technol Inform. 2021 Jun 28. 280:14-17. doi: 10.3233/SHTI210425.

66. Willner S. A study of growth in girls with adolescent idiopathic structural scoliosis // Clin Orthop Relat Res. 1974. Vol. 101. P. 129–35.

67. Xiao-Yang L., Liang W., Bin Y., Qian-yu Z., Yi-Peng W. Expression signatures of long noncoding RNAs in adolescent idiopathic scoliosis // Biomed Res Int. 2015. 2015:276049.

68. Xu J.F., Yang G.H., Pan X.H., et al. Association of GPR126 gene polymorphism with adolescent idiopathic scoliosis in Chinese populations // Genomics. 2015. 105: 101–7.

69. Xu L., Sheng F., Xia C., et al. Genetic Variant of PAX1 Gene Is Functionally Associated With Adolescent Idiopathic Scoliosis in the Chinese Population // Spine (Phila Pa 1976). 2018. 43(7):492-496. doi:10.1097/BRS.0000000000002475

70. Xu L., Wu Z., Xia C., Tang N., Cheng J.C.Y., Qiu Y., Zhu Z.A. Genetic Predictive Model Estimating the Risk of Developing Adolescent Idiopathic Scoliosis // Curr Genomics. 2019 May. 20(4):246-251. doi: 10.2174/1389202920666190730132411.

71. Yaman O., Dalbayrak S. Idiopathic scoliosis // Turk Neurosurg. 2014. Vol.24, №5. P.646-657. doi:10.5137/1019-5149.JTN.8838-13.0

72. Yang M., Li C., Li M. The estrogen receptor alpha gene (XbaI, PvuII) polymorphisms and susceptibility to idiopathic scoliosis: a meta-analysis // J Orthop Sci. 2014. 19(5):713–21. doi: 10.1007/s00776-014-0597-0.

73. Zaydman A.M., Strokova E.L., Pahomova N.Y., Gusev A.F., Mikhaylovskiy M.V., Shevchenko A.I., Zaidman M.N., Shilo A.R., Subbotin V.M. Etiopathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis: Review of the literature and new epigenetic hypothesis on altered neural crest cells migration in early embryogenesis as the key event // Med Hypotheses. 2021. Vol. 15. P.110

74. Zhang H., Zhao S., Zhao Z., Tang L., Guo Q., Liu S., et al. The association of rs1149048 polymorphism in matrilin-1(MATN1) gene with adolescent idiopathic scoliosis susceptibility: a meta-analysis // Mol Biol Rep. 2014. 41(4):2543–9. doi: 10.1007/s11033-014-3112-y.

75. Zhou S., Qiu X.S., Zhu Z.Z., Wu W.F., Liu Z., Qiu Y. A single-nucleotide polymorphism rs708567 in the IL-17RC gene is associated with a susceptibility to and the curve severity of adolescent idiopathic scoliosis in a Chinese Han population: a case-control study // BMC Musculoskelet Disord. 2012. 13:181. doi: 10.1186/1471-2474-13-181.

References: [1]

1. Ob utverzhdenii form otchetnoi dokumentatsii v oblasti zdravookhraneniya. Prikaz Ministra zdravookhraneniya Respubliki Kazakhstan ot 22 dekabrya 2020 goda №QR DSM-313/2020. utvr. 23 dekabrya 2020 goda, №21879 [On approval of forms of reporting documentation in the field of healthcare. Order of the Minister of Health of the Republic of Kazakhstan dated December 22, 2020 No. ҚР DSM-313/2020. approved December 23, 2020, No. 21879]. Deti Kazakhstana: Statisticheskii sbornik. [Children of Kazakhstan: Statistical compendium] Astana 2017.

Контактная информация:

Естай Данияр Женисбекұлы - врач травматолог-ортопед, Национальный Научный Центр Травматологии и ортопедии имени академика Батпенова Н.Д., г. Астана, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 010000, г. Астана, пр. Абылай хана 15а.

e-mail: daniyar.estay@gmail.com.

Телефон: +7 701 882 03 08

Получена: 10 июля 2022 / Принята: 10 января 2023 / Опубликовано online: 28 февраля 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.1.025

УДК 616.36-004.2-092:575

ОСОБЕННОСТИ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Сауле А. Алиева¹, <https://orcid.org/0000-0001-5098-9206>

Игорь Г. Никитин¹, <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>

Евгений И. Дедов¹, <https://orcid.org/0000-0002-9118-3708>

Ольга А. Эттингер¹, <https://orcid.org/0000-0002-1237-3731>

Лаура А. Пак², <https://orcid.org/0000-0002-5249-3359>

Лаура Т. Касым³, <https://orcid.org/0000-0003-4448-6455>

Куанткан А. Жабагин⁴, <https://orcid.org/0000-0002-4304-5132>

Айнур С. Крыкпаева², <http://orcid.org/0000-0001-7701-9832>

Асем Р. Махатова², <https://orcid.org/0000-0003-4127-7279>

Ақжан Б. Жұматай², <https://orcid.org/0000-0003-4558-5316>

Асель Э. Какытаева², <https://orcid.org/0000-0003-1943-5859>

¹ Кафедра госпитальной терапии № 2 им. акад. Г.И. Сторожакова, Лечебный факультет ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация;

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

³ НАО «Медицинский Университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан;

⁴ Центр ядерной медицины и онкологии, г. Семей, Республика Казахстан.

Резюме

Актуальность: Глобальная распространенность неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), а также ее неуклонный рост в последние десятилетия является одной из важных проблем медицинских исследований. Изучение генетической предрасположенности к заболеванию является одной из важных задач по ранней диагностике и профилактике неблагоприятных исходов и смертности.

Цель: Объединить современные сведения о наиболее изученных генетических ассоциациях НАЖБП, которые связаны с восприимчивостью и прогрессированием заболевания.

Стратегия поиска: Проведен поиск научных публикаций (мета-анализы, когортные исследования) в поисковых системах E-Library, PubMed, Google Scholar за 2010-2022 г.г. Также проанализированы несколько публикаций, связанных с данной патологией и содержащих первые сведения о генетических аспектах НАЖБП, опубликованные до 2010 года. Ключевые слова для поиска включали «неалкогольная жировая болезнь печени», «эпидемиология», «генетика», «тяжесть течения». В соответствии с алгоритмом отбора литературы анализу подверглись 145 публикации.

Результаты и выводы: В данном обзоре рассматривается вопрос распространенности НАЖБП, ее генетических предикторов, влияющих на восприимчивость и прогрессирование заболевания. По данным мета-анализов выявлены несколько генов-кандидатов, напрямую коррелирующие с агрессивным течением и неблагоприятным исходом НАЖБП. Необходимы дальнейшие исследования, которые помогут в поисках стратегических направлений с целью снижения заболеваемости среди всех категорий пациентов с данной патологией. Соответственно, избранное направление является одним из трендов мировых медицинских исследований.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, эпидемиология, генетика, тяжесть течения.

Abstract

FEATURES OF GENETIC POLYMORPHISM OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

Saule A. Alieva^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-5098-9206>

Evgeny I. Dedov¹, <https://orcid.org/0000-0002-9118-3708>

Igor G. Nikitin¹, <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>

Olga A. Ettinger¹, <https://orcid.org/0000-0002-1237-3731>

Laura A. Pak², <https://orcid.org/0000-0002-5249-3359>

Laura T. Kassym³, <https://orcid.org/0000-0003-4448-6455>

Kuantkan Zhabagin⁴, <https://orcid.org/0000-0002-4304-5132>

Ainur S. Krykpayeva², <http://orcid.org/0000-0001-7701-9832>

Assem R. Makhatova², <https://orcid.org/0000-0003-4127-7279>

Akzhan B. Zhumatay², <https://orcid.org/0000-0003-4558-5316>

Assel E. Какытаева², <https://orcid.org/0000-0003-1943-5859>

¹ Department of Hospital Therapy N2 named after N.I. academician Storozhakov G.I, MF, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation;

² NCJSC «Semey Medical University», Semey, Republic of Kazakhstan;

³ NCJSC «Astana Medical University», Astana, Republic of Kazakhstan;

⁴ Center of Nuclear Medicine and Oncology, Semey c., Republic of Kazakhstan.

Relevance: The global prevalence of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), as well as its steady increase in recent decades, is one of the important problems of medical research. The study of genetic predisposition to the disease is one of the important tasks for early diagnosis and prevention of adverse outcomes and mortality.

Objective: To bring together current knowledge of the most studied genetic associations of NAFLD that are associated with disease susceptibility and progression.

Search strategy: Research publications (meta-analyses, cohort studies) were searched in search engines E-Library, PubMed, Google Scholar for 2010-2022. Articles of an earlier publication related to this pathology and containing the first information about the genetic aspects of NAFLD published before 2010 were also analyzed. Search keywords included "non-alcoholic fatty liver disease", "epidemiology" "genetics" "severity of course". By sorting similar articles, over 145 publications were included in the analysis.

Results and Conclusions: This review examines the prevalence of NAFLD, its genetic predictors that affect the susceptibility and progression of the disease. Meta-analyses have identified several candidate genes that are directly correlated with the aggressive course and poor outcome of NAFLD. Further studies are needed to help in the search for strategic directions to reduce the incidence among all categories of patients with this pathology. Accordingly, the chosen direction is one of the trends in world medical research.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, epidemiology, genetics, severity of course.

Түйіндеме

БАУЫРДЫҢ АЛКОГОЛЬСІЗ МАЙЛЫ АУРУЛАРЫНЫҢ ГЕНЕТИКАЛЫҚ ПОЛИМОРФИЗМІНІҢ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ

Сауле А. Алиева¹, <https://orcid.org/0000-0001-5098-9206>

Игорь Г. Никитин¹, <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>

Евгений И. Дедов¹, <https://orcid.org/0000-0002-9118-3708>

Ольга А. Эттингер¹, <https://orcid.org/0000-0002-1237-3731>

Лаура А. Пак², <https://orcid.org/0000-0002-5249-3359>

Лаура Т. Касым³, <https://orcid.org/0000-0003-4448-6455>

Куанткан А. Жабагин⁴, <https://orcid.org/0000-0002-4304-5132>

Айнур С. Крыкпаева², <http://orcid.org/0000-0001-7701-9832>

Асем Р. Махатова², <https://orcid.org/0000-0003-4127-7279>

Ақжан Б. Жұматай², <https://orcid.org/0000-0003-4558-5316>

Асель Э. Какытаева², <https://orcid.org/0000-0003-1943-5859>

Академик Г.И. Сторожаков атындағы №2 госпитальдық терапия кафедрасы, Н.И. Пирогов атындағы Ресей Ұлттық Ғылыми-зерттеу медицина университеті, Мәскеу қ., Ресей Федерациясы;

² «Семей Медицина Университеті» КеАҚ, Семей қ., Қазақстан Республикасы;

³ КеАҚ «Астана медицина университеті», Астана қ., Қазақстан Республикасы;

⁴ Ядролық медицина және онкология орталығы, Семей қ., Қазақстан Республикасы.

Өзектілігі: Бауырдың алкогольсіз майлы ауруларының жаһандық таралуы, сондай-ақ оның соңғы онжылдықтардағы тұрақты өсуі медициналық зерттеулердің маңызды мәселелерінің бірі болып табылады. Аурудың генетикалық бейімділігін зерттеу ерте диагностикалау және қолайсыз нәтижелер мен өлімнің алдын алудың маңызды міндеттерінің бірі болып табылады.

Мақсаты: Ауруға бейімділік пен прогрессиямен байланысты генетикалық бірлестіктері туралы қазіргі білімдерді біріктіру.

Іздеу стратегиясы: 2010-2022 жылдарға арналған E-Library, PubMed, Google Scholar іздеу жүйелерінде бауырдың алкогольсіз майлы ауруларының зерттеу жарияланымдары (мета-талдаулар, когорттық зерттеулер) іздестірілді. Осы патологияға қатысты және 2010 жылға дейін жарияланған генетикалық аспектілері туралы алғашқы ақпаратты қамтитын бұрынғы жарияланымдар талданды. Іздеу кілт сөздері «алкогольсіз майлы бауыр ауруы», «эпидемиология» «генетика» «ауырлығы» Әдебиеттерді іріктеу алгоритміне сәйкес 145 басылым талдаудан өтті.

Нәтижелер мен қорытындылар: Бұл шолу бауырдың алкогольсіз майлы ауруларының таралуын, оның

аурудың бейімділігі мен прогрессіне әсер ететін генетикалық предикторларын зерттейді. Мета-талдаулар агрессивті ағылуымен және бауырдың алкогольсіз майлы ауруларының нашар нәтижесімен тікелей байланысты бірнеше кандидат гендерін анықтады. Осы патологиясы бар науқастардың барлық санаттары арасында ауруды азайту үшін стратегиялық бағыттарды іздеуге көмектесу үшін қосымша зерттеулер қажет. Сәйкесінше, таңдалған бағыт әлемдік медициналық зерттеулердегі тенденциялардың бірі болып табылады.

Түйінді сөздер: алкогольсіз майлы бауыр ауруы, эпидемиология, генетика, әрине ауырлығы.

Библиографическая ссылка:

Алиева С.А., Никитин И.Г., Дедов Е.И., Эттингер О.А., Пак Л.А., Касым Л.Т., Жабагин К.Т., Крыкпаева А.С., Махатова А.Р., Жұматай А.Б., Какытаева А.Э. Особенности генетического полиморфизма неалкогольной жировой болезни печени // Наука и Здравоохранение. 2023. 1(Т.25). С. 209-222. doi 10.34689/SH.2023.25.1.025

Alieva S.A., Nikitin I.G., Dedov E.I., Ettinger O.A., Pak L.A., Kassym L.T., Zhabagin K., Krykpaeva A.S., Makhatova A.R., Zhumatay A.B., Kakytaeva A.E. Features of genetic polymorphism of non-alcoholic fatty liver disease // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 1, pp. 209-222. doi 10.34689/SH.2023.25.1.025

Алиева С.А., Никитин И.Г., Дедов Е.И., Эттингер О.А., Пак Л.А., Касым Л.Т., Жабагин К.Т., Крыкпаева А.С., Махатова А.Р., Жұматай А.Б., Какытаева А.Э. Бауырдың алкогольсіз майлы ауруларының генетикалық полиморфизмінің ерекшеліктері // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2023. 1 (Т.25). Б. 209-222. doi 10.34689/SH.2023.25.1.025

Актуальность

В течение последних десятилетий в мире наблюдается неуклонный рост заболеваний метаболического генеза, среди которых особое место занимает неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП).

Мета-анализ недавних эпидемиологических исследований показывает, что общая распространенность НАЖБП в мире составляет 32,4% (95%ДИ 29,9-34,9)[65].

Тенденция к увеличению распространенности прослеживается на протяжении последних 7 лет: с 25,24% (95% ДИ: 22,10-28,65) в 2016г [143] до 29,8% (95% ДИ 28,6-31,1) в 2019г. [86].

Согласно исследованиям российских ученых, распространенность НАЖБП продолжает неуклонно расти. [4]

В России, по данным клинико-эпидемиологического исследования DIREG 2 (регистр заболевания НАЖБП), проводившегося в разные годы, ученые указывают на рост распространенности НАЖБП: с 27,0% в 2007г до 37,3% в 2014г. [1, 2].

Актуальность данной проблемы возрастает по мере роста распространенности НАЖБП среди пациентов всех возрастов. Многие исследования доказывают, что наиболее распространенными факторами риска в популяции НАЖБП являются артериальная гипертензия, абдоминальное ожирение, нарушение толерантности к глюкозе, дислипидемия и гиперхолестеринемия. [143, 112]. В исследовании *Mariana Lazo et al.*, отмечено, что печень с жировой дистрофией особенно предрасположена к экзогенным повреждениям (вирусным, токсическим и др.) [88].

Наряду с глобальным ростом распространенности НАЖБП, пандемия COVID-19-инфекции существенно усугубила ситуацию.

Коронавирусная инфекция стала важным фактором, определяющим течение и исходы хронических заболеваний [36, 27]. Именно пациенты, имеющие

тяжелую соматическую патологию, имели наиболее высокий риск негативных исходов в течение пандемии [40]. При заболеваниях печени наблюдалось превышение риска заболевания, госпитализации и смерти, связанных с COVID-19 [41, 90].

Цель: Объединить современные сведения о наиболее изученных генетических ассоциациях НАЖБП, которые связаны с восприимчивостью и прогрессированием заболевания.

Стратегия поиска: Проведен поиск научных публикаций (мета-анализы, когортные исследования) в поисковых системах e-Library, PubMed, Google Scholar за 2010-2022 г.г. Также проанализированы несколько публикаций, связанных с данной патологией и содержащих первые сведения о генетических аспектах НАЖБП, опубликованные до 2010 года. Ключевые слова для поиска включали «неалкогольная жировая болезнь печени «эпидемиология» «генетика»» «тяжесть течения». В соответствии с алгоритмом отбора, анализу подверглись 145 публикаций. **Критерии включения:** статьи по вопросу эпидемиологии и генах кандидатах неалкогольной жировой болезни печени за последние 10 лет. **Исключены** схожие статьи, также публикации о других патологиях печени.

Алгоритм отбора: Поиск и отбор публикаций – (n-167), из них исключены дублирующиеся (n-22) статьи, включены в анализ 145 публикаций.

Результаты поиска

Согласно многочисленным исследованиям предиктором более высокого риска неблагоприятных исходов была и остается неалкогольная жировая болезнь печени [4,16,20,60]. Данные мета анализа многих исследований подтверждают вывод о наличии генетических полиморфизмов и связью к восприимчивости и прогрессированию жирового гепатоза [59, 60].

Распространенность НАЖБП, как известно, разнообразна в различных регионах и зависит от этнической принадлежности. Так, по данным

зарубежного исследования в США самая высокая распространенность НАЖБП отмечена среди латиноамериканцев, затем у американцев европейского происхождения и более низкая характерна для афроамериканцев [113]. За последние 17 лет заболеваемость в США среди взрослого населения выросла в 5 раз, а среди молодых американцев в возрасте 18-39 лет заболеваемость выросла в 7 раз. Наряду с этим, НАЖБП была независимым фактором риска возникновения метаболического синдрома (МС) и смерти. [113, 85,128]

Высокая распространенность НАЖБП фиксировалась на Ближнем Востоке и в Южной Америке, самая низкая в Африке. [59].

Во время общих медицинских осмотров 1948 взрослых в Китае выявлена распространенность НАЖБП в 35,5%. [99]. По данным гистологических исследований печени [56], а также повышенному стеатозу печени и распространенности ИР [20] по сравнению с европеоидами у азиатов выявлена повышенная частота стеатоза печени, что позволяет предположить, что эта этническая принадлежность может быть подвержена риску НАЖБП [66].

Согласно прогнозам Всемирного атласа ожирения 2022 года, к 2030 г. во всем мире, число людей, страдающих ожирением и избыточным весом, возрастет до более чем 1 миллиарда, поэтому ожидается, что заболеваемость НАЖБП будет увеличиваться с ростом уровня ожирения среди населения. К тому же прогнозируется, что НАЖБП станет наиболее частым показанием к трансплантации печени в западных странах [99, 56, 20, 66, 129].

Клинические особенности течения НАЖБП варьируют в широких пределах: от малосимптомных проявлений (стеатоз) до более тяжелого течения заболевания с развитием фиброза (стеатогепатит), а в дальнейшем и цирроза печени (ЦП). [1][2] Таким образом, более агрессивному течению НАЖБП способствует наличие воспаления по результатам биопсии, ожирение, сахарный диабет 2 типа и генетическая предрасположенность. [8, 100, 127, 60, 37, 132, 28, 139].

В настоящее время в литературе представлены данные по наиболее изученным генным ассоциациям и эпигенетическим факторам, способствующим повышению восприимчивости и прогрессированию НАЖБП.

Среди генов - кандидатов наиболее изученными генами, которые регулируют метаболизм липидов в печени, являются PNPLA3, TM6SF2, MBOAT7 и GCKR. [60,37,132].

Тяжесть течения неалкогольной жировой болезни печени во многом обусловлена проявлением фенотипа, как результат взаимодействия факторов окружающей среды и генетического статуса. Исследования показывают, что как генетические факторы, так и факторы окружающей среды имеют важное значение для возникновения и развития НАЖБП, поскольку ее прогрессирование представляет собой многофакторный и многоэтапный процесс.

Многочисленные генетические и эпидемиологические исследования убедительно

доказывают наследуемость характерных признаков НАЖБП и идентифицируют генные локусы, связанные с прогрессированием заболевания. [1,2,68,85,86,88,99].

Наследуемость

Недавние клинические исследования с участием членов семьи показывают, что родственники первой линии подвержены более высокому риску развития НАЖБП, что свидетельствует о генетической предрасположенности к заболеванию [126,75]. Семейный анамнез считается фактором риска развития стеатоза печени даже у метаболически здоровых людей [76]. Проведенные близнецовые исследования доказывают, что генетический фон и наличие факторов риска метаболического синдрома определяет предрасположенность к НАЖБП и прогрессированию фиброза [91,30]. Генетические факторы стеатоза печени, фиброза и показателей активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) в сыворотке крови были сильнее у монозиготных, чем у бизиготных близнецов, что подтверждает значимость генотипа в проявлении признаков НАЖБП [76,21].

Первое полногеномное ассоциативное исследование (GWAS), проведенное при НАЖБП, показало, что наблюдаемые различия в накоплении содержания жира в печени и предрасположенности к НАЖБП может быть частично объяснено генетическим статусом индивидуумов [114]. С тех пор многочисленные эпигенетические и генетические исследования, включая GWAS и исследования генов-кандидатов, убедительно доказывают вывод о наличии индивидуальной предрасположенности к НАЖБП в соответствии с генетическими особенностями [37,132,68].

Генные локусы

Различные варианты генов, участвующих в клеточном метаболизме липидов в печени, определяют генетические факторы риска НАЖБП. Наиболее значимыми локусами, влияющими на НАЖБП, являются PNPLA3, TM6SF2, GCKR, MBOAT7 и HSD17B13 (таблица 1).

Пататин-подобный фосфолипазный домен (PNPLA3)

Этот ген кодирует фермент, который экспрессируется, в основном, в жировой ткани, сетчатке и печени [61,142]. В печени PNPLA3 экспрессируется в гепатоцитах и звездчатых клетках печени в мембранах липидных капель, где он регулирует метаболизм липидов и ретинола соответственно [108,48]. Однонуклеотидный полиморфизм (SNP) (rs738409) в пататин-подобном фосфолипазном домене, содержащем белок 3 (PNPLA3) был впервые идентифицирован в 2008 году в ходе двух независимых исследований независимого генома.

PNPLA3 rs738409 C > G SNP представляет собой миссенс-вариант, который приводит к замене цитозина на гуанозин и, в конечном итоге, к неправильному кодированию метионина, а не изолейцина в положении 148. Ген PNPLA3 расположен на хромосоме 22 человека (chr22q13.31).

PNPLA3 кодирует белок, известный как адипонутрин (ADPN). Этот белок экспрессируется в адипоцитах и гепатоцитах. Кодируемый белок обладает активностью ретинолэстеразы и обеспечивает секрецию ретинола из

гепатоцитов, в то время как мутация индуцирует внутриклеточную задержку этого соединения.

Со времени своего первого обнаружения в 2008 г. GWAS, данный вариант PNPLA3 I148M объясняет генетическую предрасположенность к накоплению триглицеридов в печени и тенденцию к НАЖБП у пациентов разной национальности [114]. С тех пор вариант PNPLA3 I148M тщательно изучался при заболеваниях печени [142,131,130,134,136,125]. При

НАЖБП аллель I148M доказано ассоциирован с тяжестью заболевания и предсказывает смертность [119,115,79,133,16].

Член 2 трансмембранного суперсемейства 6 (TM6SF2)

TM6SF2 — это белок, который в основном экспрессируется в печени и тонком кишечнике, где он регулирует внутриклеточный транспорт и секрецию ЛПОНП и холестерина [92,103].

Таблица 1.

Гены, ассоциированные с патогенезом и прогрессированием НАЖБП.

(Table 1. Genes associated with the pathogenesis and progression of NAFLD).

Ген	Экспрессия в тканях	Функция	Основные мутации/ варианты	Эффект
PNPLA3	Печень, жировая ткань и сетчатка	Ремоделирование липидных капель. Липидный обмен [61,142]	Нонсенс-мутации: rs738409 C>G/ pI 148M [114]	↑ частоты НАЖБП, НАСГ, фиброз, ГЦК [131,130,134,136,125]
TM6SF2	Печень и тонкий кишечник	Перенос и секреция ЛОНП и холестерина [92,103]	Мутации потери функции: rs58542926 C>T/ pE 167K [67]	↑ НАЖБП, НАСГ, фиброз [93,105,42]
GCKR	В основном печень	Регуляция липогенеза de novo. Гомеостаз глюкозы в крови [9]	Нонсенс-мутации: rs1260326 C>T/ pP 446L и rs780094 C>T/intronic [124]	↑ НАЖБП, НАСГ, фиброз [124,62,105,69]
MBOAT7	Во всех тканях, более в печени	Ремоделирование фосфатидилинозитола [22]	Мутации с потерей функции: rs641738 (C>T)/? [94]	↑ НАЖБП, НАСГ, фиброз [94,31]
HSD17B13	Во всех тканях, более в печени	Ремоделирование липидных капель. Метаболизм ретинола [117]	Мутации с потерей функции: rs72613567 A>T/интрон и rs143404524/сдвиг рамки [95,7,63,107,42]	Защитный эффект. ↓ НАЖБП, НАСГ, фиброз, ГЦК [95,7,63,107,42]
IGFBP2	Преимущественно печень и почки	Транспорт факторов ИФР [10]	Гиперметилирование. Сниженная экспрессия. [77]	↑ НАЖБП [10]
PGC1α	Мышцы, печень, жировая ткань и почки	Энергетический обмен и митохондриальный биогенез [123]	Гиперметилирование. Гистоновое гипоацетилирование. Уменьшенное выражение [123]	↑ НАЖБП, НАСГ [123]
SIRT1	Во всех тканях	Гистондеацетилаза. Регулирует несколько генов, участвующих в контроле метаболизма [32]	Уменьшенное выражение [34]	↑ НАЖБП [34,87]
miR-122	Во всех тканях, более в печени	Регуляция липидного обмена и фиброгенеза [47,38,73]	Снижение экспрессии в печени [29]	↑ НАЖБП, НАСГ, фиброз, ГЦК [106,12]
miR-34	Во всех тканях	Регулирует липофагию. Отрицательно регулирует SIRT1 [33]	Сверхэкспрессия в печени [33]	↑ НАЖБП [33]

Точная молекулярная функция этого белка требует дополнительных исследований, но данные *in silico* предполагают его каталитическую активность в качестве стеролизомеразы [94]. В печени этот белок экспрессируется гепатоцитами, где локализуется в эндоплазматическом ретикулуме и аппарате Гольджи.

Актуальность этого локуса при НАЖБП была подтверждена в 2014 г. исследованием ассоциаций по всему экзому, в ходе которого был идентифицирован миссенс-вариант rs58542926 C>T, который кодирует мутант TM6SF2 E167K [67]. В этом исследовании авторы показали, что носители этого SNP имели

повышенное содержание жира в печени и АЛТ в сыворотке, но сниженные уровни циркулирующего холестерина ЛПНП и триглицеридов независимо от этнической принадлежности. Они ясно показали, что вариант TM6SF2 E167K связан с потерей функции, поскольку уровни экспрессии белка в гепатоцитах были ниже *in vitro*. В том же направлении сверхэкспрессия TM6SF2 уменьшала стеатоз клеток печени [92]. Вариант TM6SF2 E167K связан с измененным синтезом основных липидов ЛПОНП из полиненасыщенных жирных кислот [81] и нарушением секреции крупных ЛПОНП, богатых триглицеридами [17, 64]. Нарушение

производства и секреции ЛПОНП и холестерина гепатоцитами приводит к повышенному накоплению жира в печени и приводит к уже известному повреждению печени и прогрессированию заболевания при НАЖБП [120]. TM6SF2 E167K был связан с широким спектром заболеваний печени [93,78,104,42]. Однако, в отличие от большинства пациентов с НАЖБП, носители мутантной версии TM6SF2 защищены от риска сердечно-сосудистых заболеваний, поскольку у них снижен уровень циркулирующего холестерина и липидов, поскольку они накапливаются в печени [35].

Регулятор глюкокиназы (GCKR)

Этот ген экспрессируется в печени позвоночных и кодирует белок, который действует как аллостерический ингибитор глюкокиназы (GCK), фермента, ответственного за гомеостаз глюкозы в крови. GCK активируется повышением уровня глюкозы в воротной вене и катализирует начало гликолитического пути путем фосфорилирования поступающей в клетку глюкозы [9]. GCK выполняет двойную функцию, стимулируя секрецию инсулина в островковых β -клетках поджелудочной железы и индуцируя синтез гликогена гепатоцитами [96]. Гепатоциты помогают регулировать уровень глюкозы в крови, потребляя ее после еды или производя и высвобождая эндогенную глюкозу во время периода голодания [25]. Следовательно, необходима строгая регуляция активности GCK в гепатоцитах для обеспечения гомеостаза глюкозо-системы, что является основной функцией GCKR. В то же время активность GCKR повышается фруктозо-6-фосфатом (F6P), но подавляется F1P.

Вариант потери функции rs1260326 C>T SNP, который кодирует белок P446L GCKR, связан со стеатозом печени и риском НАЖБП даже у детей и подростков с ожирением [124] и НАСГ-ГЦК [69]. Другой вариант GCKR (rs780094 C>T, вариант интрона) был связан с высокими уровнями триглицеридов, развитием НАЖБП и тяжестью фиброза печени, что подтверждает значимость статуса гена GCKR в заболевании [62,105]. Совокупные варианты генов в GCKR и других генах приводят к повышенной восприимчивости и прогрессированию НАЖБП и метаболического синдрома [135,51].

Связанный с мембраной домен О-ацетилтрансферазы, содержащий 7 (MBOAT7)

Экспрессия гена MBOAT7 дает фермент лизофосфатидинозитол (LPI) ацилтрансферазный белок эндомембраны, участвующий в метаболизме липидов в печени [22] который катализирует выработку фосфатидинозитола (PI), компонента клеточных мембран. GWAS впервые идентифицировал вариант MBOAT7 rs641738 C>T как локус риска в патогенезе цирроза, вызванного алкоголем [94]. Более поздние исследования связали этот вариант гена с предрасположенностью к развитию НАЖБП и тяжестью заболевания во всем спектре [94,31]. Экспрессия MBOAT7 снижена как у людей с ожирением, так и у грызунов, получающих пищу с высоким содержанием жиров, а у мышей MBOAT7 KO развиваются стеатоз, воспаление печени, гибель клеток гепатоцитов и повышенная экспрессия генов, связанных с фиброзом,

из-за измененных уровней PI и LPI в печени. печень [52]. Интересно, что в недавнем исследовании описано, что накопление жира в печени у лиц, несущих дефект MBOAT7, может быть объяснено усиленным синтезом триглицеридов из-за повышенного оборота PI [132].

17-бета-гидроксистероиддегидрогеназа 13 (HSD17B13)

Этот ген кодирует ретинолдегидрогеназу, которая участвует в передаче сигналов стероидных гормонов, а также в метаболизме желчных кислот и липидов [117]. HSD17B13 экспрессируется в гепатоцитах печени, где он локализован в их липидных каплях [53].

Недавно было описано, что несколько полиморфизмов, включая rs72613567, rs143404524 и rs62305723, играют защитную роль в повреждении печени, поскольку они связаны со снижением уровней АЛТ и АСТ в сыворотке крови, снижением риска повреждения печени, прогрессированием в сторону ГЦК и связанных с печенью заболеваний. смертность при алкогольном и неалкогольном поражении печени [95,7,63,107,42]. Эти SNP вводят различные генные вариации сплайсинга, что приводит к укороченным или стабильным белкам HSD17B13 с заметной потерей ферментативной активности. В отличие от ранее описанных локусов, похоже, что защитная роль HSD17B13 при повреждении печени больше связана с метаболизмом ретинола, воспалением и фиброгенезом, чем с накоплением липидов в печени. Эти данные свидетельствуют о том, что усилия, направленные на снижение экспрессии HSD17B13, могут быть полезными у пациентов с заболеваниями печени. Однако необходимы дополнительные исследования, чтобы охарактеризовать точную роль этого гена.

Эпигенетические факторы

Хотя причинная роль определенных локусов и патогенеза НАЖБП неоспорима, становится ясно, что рост распространенности НАЖБП нельзя объяснить исключительно вкладом экологических и генетических факторов. Эпигенетика, представляющая собой обратимое и наследуемое изменение экспрессии генов без модификации основной нуклеотидной последовательности, служит механистическим связующим звеном в этом явлении (таблица 1). На самом деле, появляется все больше доказательств того, что эпигенетика играет решающую роль в патогенезе и прогрессировании НАЖБП [57].

Мы можем найти примеры эпигенетики на основе НАЖБП уже в эмбриональном развитии. Ожирение матери, диабет или западная диета [13] приводят к неблагоприятной внутриутробной среде, в которой митохондриальная функция печени плода подвержена повреждению. Это воздействие вызывает метаболическое перепрограммирование плода посредством эпигенетических механизмов, способствуя пожизненному риску НАЖБП и, вероятно, утяжеляя и раннее начало заболевания у детей [13]. Например, как показано на мышах [118], приматах [6], а также на людях [23, 141], родительская среда, пищевые привычки, образ жизни и поведение приводят к значительным изменениям структуры эпигенома и хроматина потомства, что коррелирует с развитием НАЖБП. Интересно, что есть данные о том, что эти

эффекты можно предотвратить с помощью физических упражнений матери [74] или даже бариатрической хирургии [128,45], что указывает на значительный потенциал терапевтического вмешательства [14], тема, которая далее рассматривается в *Sodum et al.* [116].

Метилирование ДНК

Связь между метилированием ДНК и метаболическими заболеваниями широко изучалась [83]. Количество данных, доступных при НАЖБП, также быстро увеличивалось с годами [54]. НАЖБП в основном связана с гипометилированием [134], что, скорее всего, вызвано дисбалансом поступления доноров метила (снижение уровня фолиевой кислоты), как предполагалось при СД2 [101]. Несколько исследований в поддержку этой гипотезы показали, что диета с низким содержанием доноров метила может индуцировать НАЖБП у мышей [110]. Например, это явление можно предотвратить в моделях индукции диетической НАЖБП с помощью добавок метилдонора [24], что подчеркивает роль гипометилирования в стеатозе печени. Кроме того, известно, что некоторые из этих генов, транскрипция которых зависит от метилирования ДНК при НАЖБП, коррелируют с тяжестью заболевания. Гены, участвующие в фиброгенезе, такие как TGF- β 1, коллаген 1A1 и фактор роста тромбоцитов (PDGF), были гипометилированы, и их экспрессия повышалась на более тяжелых стадиях прогрессирования НАЖБП, что указывает на риск развития фиброза [97, 110].

Хотя эффектом, наблюдаемым при НАЖБП, является гипометилирование, можно найти несколько интересных примеров гиперметилированных генов со сниженной экспрессией. Инсулиноподобный белок, связывающий фактор роста (IGFBP)-2, часто репрессируется у пациентов с НАЖБП и НАСГ посредством метилирования [10]. Интересно, что в моделях диетической индукции НАЖБП Создание IGFBP2 предшествует началу развития стеатоза печени, когда мыши были еще метаболически стабильны, что указывает на его потенциал в качестве индикатора риска развития заболевания печени [10]. Снижение циркулирующих уровней IGFBP2 наблюдалось у взрослых с ожирением [57], а состояние его гиперметилирования коррелировало с риском развития СД2 [13], что позволяет предположить, что диетозависимый эпигенетический статус IGFBP2 может играть роль в патогенезе и взаимосвязи между этими заболеваниями.

Другим ярким примером гиперметилированного гена при НАЖБП является гамма-коактиватор рецептора, активируемого пролифератором пероксисом (PGC)-1 α , основной регулятор различных аспектов энергетического метаболизма, особенно окисления жирных кислот и митохондриального биогенеза, которые являются факторами, участвующими в прогрессировании стеатоза печени. У пациентов с НАЖБП снижена экспрессия PGC1 α из-за метилирования промотора, что коррелирует с дефектами митохондриальной ДНК и ИК [16]. Следует отметить, что экспрессия PGC1 α у плода и новорожденного снижается из-за питания матери, богатого жирами, и высокого ИМТ соответственно [74,

44], что указывает на важность внутриутробной среды и поддерживает гипотезу перепрограммирования плода.

Сиртуин 1

Сиртуин 1 (SIRT1) представляет собой гистондеацетилазу, которая традиционно связана с регуляцией метаболизма в печени [32]. Фактически сниженные уровни этого белка были обнаружены как у животных моделей, так и у пациентов с НАЖБП [34, 87]. Точно так же репрессии SIRT1 в печени мыши достаточно, чтобы вызвать стеатоз печени [58], эффект, который может быть опосредован ключевыми регуляторами гликолиза и липолиза, рецептором, активируемым пролифератором пероксисом (PPaг)- γ и Ppaг- α , поскольку делеция Sirt1 нарушает их функции [89, 111]. В совокупности эти результаты подчеркивают важность эпигенетического контроля основных регуляторов метаболизма, таких как ChREBP или Ppaг γ , и нарушения этой регуляции в патогенезе НАЖБП.

МикроРНК

Известно, что микроРНК регулируют множественные биологические пути, участвующие в патогенезе НАЖБП, такие как поглощение липидов, липогенез *de novo*, окисление липидов и экспорт липидов в печень, апоптоз, пролиферацию клеток или фиброз [46]. На самом деле, по крайней мере, дюжина miRNAs тесно связана с развитием НАЖБП, хотя точный механизм, посредством которого некоторые из них вносят свой вклад в заболевание, до сих пор плохо изучен [84]. Поскольку гибель клеток увеличивается с прогрессированием стеатогепатита, некоторые микроРНК высвобождаются либо непосредственно, либо упакованы в экзосомы в кровоток, что также делает их потенциальными биомаркерами статуса НАЖБП [45, 55].

miR-33a и miR-33b, например, негативно регулируют уровни АТФ-связывающего кассетного переносчика 1 (ABCA1), который контролирует биогенез липопротеинов высокой плотности, тем самым способствуя повышению уровня циркулирующих ЛПОНП и триглицеридов [71]. В случае miR-34 известно, что она сверхэкспрессируется у пациентов с НАЖБП, где она нацелена на SIRT1, деацетилазу, участвующую в регуляции энергетического гомеостаза, как уже упоминалось [33]. Кроме того, miR-34 может подавлять липофагию за счет снижения митохондриального окисления, способствуя таким образом накоплению липидов в печени [5]. miR-122, с другой стороны, является наиболее распространенной микроРНК в печени, составляя 70% пула микроРНК. Его снижение было связано со стеатогепатитом и последующим прогрессированием в фиброз за счет усиления липогенеза и нарушения секреции липидов у пациентов и животных моделей [47, 29]. На самом деле miR-122 регулирует экспрессию важнейших генов метаболизма липидов, таких как ацетил-КоА-карбоксилаза 2 (ACC2), ChREBP, PPAR γ , PPAR α или SREBP [47,38,73]. Кроме того, в отличие от уровней в печени, уровни miR-122 в сыворотке были выше у пациентов с НАЖБП, чем в здоровой контрольной группе, и дополнительно повышались у пациентов с НАСГ, что указывает не только на важную роль этой микроРНК в патогенезе

НАЖБП, но и на ее потенциал, как биомаркер повреждения печени [106,12].

Выводы: В целом было определено, что развитие неалкогольной жировой болезни печени связано с наличием широкого комплекса различных генетических влияний, увеличивающих степень риска. Данные аспекты охватывают липидный обмен, в том числе липогенез, регуляцию переноса и секреции липидов, метаболизм различных факторов регуляции липидного обмена и их транспорт, функционирование митохондрий и другие метаболические механизмы.

Учитывая обстоятельства пандемии, охватившей большую часть земного шара в недавнем прошлом, также неуклонный рост метаболических рисков и осложнений на фоне повышения заболеваемости неалкогольной жировой болезнью печени за последние десятилетия в мире, вопросы ее ранней неинвазивной диагностики становятся весьма актуальными. Предстоят дальнейшие исследования [145] в данном направлении, которые помогут в оптимизации ранней диагностики неалкогольной жировой болезни печени, тем самым снизив риски неблагоприятных исходов и осложнений.

Соответственно, избранное направление является одним из трендов мировых медицинских исследований.

Вклад авторов. Все авторы в равной мере принимали участие в поиске и проведении анализа литературных источников и написании разделов статьи.

Конфликт интересов: отсутствует.

Финансирование: не проводилось.

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

Литература:

1. Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России. (Результаты открытого многоцентрового проспективного исследования-наблюдения DIREG L 01903) // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2014. 24(4). С. 32-8. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-4-424-429>. (Дата обращения: 16.02.2022)

2. Евстифеева С.Е., Шальнова С.А., Куценко В.А., Яровая Е.Б. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени среди населения трудоспособного возраста: ассоциации с социально-демографическими показателями и поведенческими факторами риска (данные ЭССЕ-РФ-2) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022. 21(9). С.33-56. doi:10.15829/1728-8800-2022-33-56

3. Ильченко Л.Ю., Никитин И.Г., Федоров И.Г. COVID-19 и поражение печени // Архивъ внутренней медицины. 2020. 10(3). С.188-197. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-3-188-197

4. Теплюк Д.А., Семеновская М.С., Сороколетов С.М., Лазебник Л.Б., Павлов Ч.С. Факторы риска прогрессирования неалкогольной жировой болезни печени // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021. 192(8). С. 167–174. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-192-8-167-174

5. Толчий Т.Б., Ардатская М.Д., Буторова Л.И., Масловский Л.В., Минушкин О.Н. Особенности состояния кишечника на фоне новой коронавирусной инфекции // Терапевтический архив. 2022. 92(7). С.920–926. DOI: 10.26442/00403660.2022.07.201768

6. Aagaard-Tillery K.M., Grove K., Bishop J., Ke X., Fu Q., McKnight R, Lane R.H. Developmental origins of disease and determinants of chromatin structure: Maternal diet modifies the primate fetal epigenome // J. Mol. Endocrinol. 2008. 41, 91–102. doi:10.1677/JME-08-0025. Epub 2008 May 30.

7. Abul-Husn N.S., Cheng, X., Li A.H., Xin, Y., Schurmann C., Stevis P., Liu Y., Kozlitsina J., Stender, S., Wood G.C., et al. A Protein-Truncating HSD17B13 Variant and Protection from Chronic Liver Disease // N. Engl. J. Med. 2018 Mar 22. 378(12):1096-1106. doi:10.1056/NEJMoa1712191.

8. Adams L. a et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort stud. DOI:10.1053/j.gastro.2005.04.014

9. Agius L. Glucokinase and molecular aspects of liver glycogen metabolism // Biochem. J. 2008. 414, 1–18. DOI:10.1042/BJ20080595

10. Ahrens M., Ammerpohl O., von Schonfels W., Kolarova J., Bens S., Itzel T., Teufel A., Herrmann A., Brosch M., Hinrichsen H., et al. DNA methylation analysis in nonalcoholic fatty liver disease suggests distinct disease-specific and remodeling signatures after bariatric surgery // Cell Metab. 2013 Aug 6. 18(2):296-302. doi:10.1016/j.cmet.2013.07.004.

11. Basu Ray S., Smagris E., Cohen J.C., Hobbs H.H. The PNPLA3 variant associated with fatty liver disease (I148M) accumulates on lipid droplets by evading ubiquitylation // Hepatology, 2017. 66, 1111–1124. DOI:10.1002/hep.29273

12. Becker P.P., Rau, M., Schmitt J., Malsch C., Hammer C., Bantel H., Mullhaupt B., Geier A. Performance of Serum microRNAs -122, -192 and -21 as Biomarkers in Patients with Non-Alcoholic Steatohepatitis // PLoS ONE 201 e0142661. DOI10.1371/journal.pone.0142661

13. Baker P.R., Friedman J.E. Mitochondrial role in the neonatal predisposition to developing nonalcoholic fatty liver disease // J. Clin. Investig. 2018. 128, 3692–3703. DOI: 10.1172/JCI120846

14. Bayoumi A., Gronbaek H., George J., Eslam M., The Epigenetic Drug Discovery Landscape for Metabolic-associated Fatty Liver Disease // Trends Genet. TIG 2020, 36, 429–441. doi:10.1016/j.tig.2020.03.003.

15. Beer N.L., Tribble N.D., McCulloch L.J., Roos C., Johnson P.R., Orho-Melander M., Gloyd A.L. The P446L variant in GSKR associated with fasting plasma glucose and triglyceride levels exerts its effect through increased glucokinase activity in liver // Hum. Mol. Genet. 2009, 18, 4081–4088. doi: 10.1093/hmg/ddp357. Epub 2009 Jul 30.

16. Bianco C., Jamialahmadi O., Pelusi S., Baselli G., Dongiovanni P., Zanoni I., Santoro L., Maier S., Liguori A., Meroni M., et al. Non-invasive stratification of hepatocellular carcinoma risk in non-alcoholic fatty liver using polygenic risk scores // J. Hepatol. 2020, 74, 775–782. doi: 10.1016/j.jhep.2020.11.024. Epub 2020 Nov 25.

17. Boren J., Adiels M., Bjornson E., Matikainen N., Soderlund S., Ramo J., Stahlman M., Ripatti P., Ripatti S.,

- Palotie A., et al.* Effects of TM6SF2 E167K on hepatic lipid and very low-density lipoprotein metabolism in humans // *JCI Insight* 2020, 5, e144079. doi: 10.1172/jci.insight.144079.
18. *Bricambert J., Alves-Guerra M.C., Esteves P., Prip-Buus C., Bertrand-Michel J. et al.* The histone demethylase Phf2 acts as a molecular checkpoint to prevent NAFLD progression during obesity // *Nat. Commun.* 2018, 9, 2092. doi: 10.1038/s41467-018-04361-y.
19. *Bricambert J., Miranda J., Benhamed F., Girard J., Postic C., Dentin R.,* Salt-inducible kinase 2 links transcriptional coactivator p300 phosphorylation to the prevention of ChREBP-dependent hepatic steatosis in mice // *J. Clin. Investig.* 2010, 120, 4316–4331. doi: 10.1172/JCI41624. Epub 2010 Nov 15.
20. *Brouwers MCGJ., Simons N., Stehouwer CDA, Isaacs A.* Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease: assessing the evidence for // *Diabetologia.* 2020. 63: 253–260. doi: 10.1007/s00125-019-05024-3.
21. *Browning J.D., Szczepaniak L.S., Dobbins R., Nuremberg P. et al.* Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: Impact of ethnicity // *Hepatology.* 2004, 40, 1387–1395. doi:10.1002/hep.20466.
22. *Caddeo A., Jamialahmadi, O., Solinas G., Pujia A., Mancina R.M., Pingitore P., Romeo S.* MBOAT7 is anchored to endomembranes by six transmembrane domains // *J. Struct. Biol.* 2019, 206, 349–360. doi: 10.1016/j.jsb.2019.04.006. Epub 2019 Apr 5.
23. *Cartier J., Smith T., Thomson J.P., Rose C.M., Khulan B., Heger A. et al.* Investigation into the role of the germline epigenome in the transmission of glucocorticoid-programmed effects across generations // *Genome Biol.* 2018. 19, 50. DOI: 10.1186/s13059-018-1422-4
24. *Cordero P., Campion J., Milagro F.I., Martinez J.A.* Transcriptomic and epigenetic changes in early liver steatosis associated to obesity: Effect of dietary methyl donor supplementation // *Mol. Genet. Metab.* 2013, 110, 388395. DOI:10.1016/j.ymgme.2013.08.022
25. *Choi J.M., Seo M.H., Kyeong H.H., Kim E., Kim H.S.* Molecular basis for the role of glucokinase regulatory protein as the allosteric switch for glucokinase // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2013, 110, 10171–10176. DOI:10.1073/pnas.1300457110
26. *Chen W., Chang B., Li L., Chan L.* Patatin-like phospholipase domain-containing 3/adiponutrin deficiency in mice is not associated with fatty liver disease // *Hepatology* 2010, 52, 1134–1142. DOI: 10.1002/hep.23812
27. *Chung M.K., Zidar D.A., Bristow M.R., Cameron S.J., Chan T., Harding C.V., Kwon D.H.* COVID-19 and Cardiovascular Disease: From Bench to Bedside // *Circ Res.* 2021 Apr 16. 128(8):1214-1236. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.317997.
28. *Chen X., Zhou P., De L., Li B., Su S.* The roles of transmembrane 6 superfamily member 2 rs58542926 polymorphism in chronic liver disease: A meta-analysis of 24,147 subjects. 2019 Aug. 7(8): e824. doi: 10.1002/mgg3.824.
29. *Cheung O., Puri P., Eicken C., Contos M.J., Mirshahi F., Maher J.W., Kellum J.M., Min H., Luketic V.A., Sanyal A.J.,* Nonalcoholic steatohepatitis is associated with altered hepatic MicroRNA expression // *Hepatology.* 2008, 48, 1810–1820. doi: 10.1002/hep.22569.
30. *Cui J., Chen C.H., Lo M.T., Schork N., Bettencourt R., Gonzalez M.P., Bhatt A., Hooker J., Shaffer K., Nelson K.E., et al.* Shared genetic effects between hepatic steatosis and fibrosis: A prospective twin study // *Hepatology.* 2016. 64, 1547–1558.
31. *Donati B., Dongiovanni P., Romeo S., Meroni M., McCain M., Miele L., Petta S., Maier S., Rosso C., De Luca L., et al.* MBOAT7 rs641738 variant and hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic individuals // *Sci. Rep.* 2017, 7, 4492. doi: 10.1038/s41598-017-04991-0.
31. *Donati B., Motta B.M., Pingitore P., Meroni M., Pietrelli A., Alisi A., Petta S., Xing C., Dongiovanni P., del Menico B., et al.* The rs2294918 E434K variant modulates patatin-like phospholipase domain-containing 3 expression and liver damage // *Hepatology.* 2016, 63, 787–798. doi: 10.1002/hep.28370. Epub 2016 Jan 14.
32. *Ding R.B., Bao J., Deng C.X.* Emerging roles of SIRT1 in fatty liver diseases // *Int. J. Biol. Sci.* 2017, 13, 852–867. doi: 10.7150/ijbs.19370. eCollection 2017.
33. *Ding J., Li M., Wan X., Jin X., Chen S., Yu C., Li Y.* Effect of miR-34a in regulating steatosis by targeting PPARalpha expression in nonalcoholic fatty liver disease // *Sci. Rep.* 2015. 5, 13729. doi: 10.1038/srep13729.
34. *Deng X.Q., Chen L.L., Li N.X.* The expression of SIRT1 in nonalcoholic fatty liver disease induced by high-fat diet in rats // *Liver Int.* 2007. 27, 708–715. doi: 10.1111/j.1478-3231.2007.01497.x.
35. *Dongiovanni P., Petta S., Maglio C., Fracanzani A.L., Pipitone R. et al.* Transmembrane 6 superfamily member 2 gene variant disentangles nonalcoholic steatohepatitis from cardiovascular disease // *Hepatology.* 2015, 61, 506–514. doi: 10.1002/hep.27490.
36. *Ejaz H., Alsrhani A., Zafar A., Javed H., Junaid K., Abdalla A.E., Abosalif K.O.A., Ahmed Z., Younas S.* COVID-19 and comorbidities: Deleterious impact on infected patients // *J Infect Public Health.* 2020 Dec. 13(12):1833-1839. doi: 10.1016/j.jiph.2020.07.014.
37. *Eslam M., Valenti L., Romeo S.* Genetics and epigenetics of NAFLD and NASH: Clinical impact // *J Hepatol.* 2018 Feb. 68(2):268–279. doi: 10.1016/j.jhep.2017.09.003. Epub 2017 Nov 6.
38. *Esau C., Davis S., Murray S.F., Yu X.X., Pandey S.K., Pear M., Watts L., Booten S.L., Graham M., McKay R. et al.* miR-122 regulation of lipid metabolism revealed by in vivo antisense targeting // *Cell Metab.* 2006, 3, 87–98. doi: 10.1016/j.cmet.2006.01.005.
39. *Fuchsberger C., Flannick J., Teslovich T.M., Mahajan A., Agarwala V., Gaulton K.J., Ma C., Fontanillas P., Moutsianas L., McCarthy D.J., et al.* The genetic architecture of type 2 diabetes // *Nature* 2016, 536, 41–47. doi: 10.1038/nature18642. Epub 2016 Jul 11.
40. *Gao Y.D., Ding M., Dong X., Zhang J.J., Kursat Azkur A., Azkur D., Gan H., Sun Y.L., Fu W., Li W., Liang H.L., Cao Y.Y., Yan Q., Cao C., Gao H.Y., Brügger M.C., van de Veen W., Sokolowska M., Akdis M., Akdis C.A.* Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review // *Allergy.* 2021 Feb;76(2):428-455. doi: 10.1111/all.14657
41. *Galanopoulos M., Gkeros F., Doukatas A., Karianakis G., Pontas C., Tsoukalas N., Viazis N., Liatsos*

- C., Mantzaris G.J. COVID-19 pandemic: Pathophysiology and manifestations from the gastrointestinal tract // *World J Gastroenterol.* 2020 Aug 21. 26(31):4579-4588. doi: 10.3748/wjg.v26.i31.4579.
42. Gellert-Kristensen H., Richardson T.G., Davey Smith G., Nordestgaard B.G., Tybjaerg-Hansen A., Stender S. Combined Effect of PNPLA3, TM6SF2, and HSD17B13 Variants on Risk of Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma in the General Population // *Hepatology* 2020, 72, 845–856. doi: 10.1002/hep.31238.
43. Gellert-Kristensen H., Nordestgaard B.G., Tybjaerg-Hansen A., Stender S. High Risk of Fatty Liver Disease Amplifies the Alanine Transaminase-Lowering Effect of a HSD17B13 Variant // *Hepatology* 2020, 71, 56–66. doi: 10.1002/hep.30799. Epub 2019 Aug 9.
44. Gemma C., Sookoian S., Alvarinas J., Garcia S.I., Quintana L., Kanevsky D., Gonzalez C.D., Pirola C.J. Maternal pregestational BMI is associated with methylation of the PPARGC1A promoter in newborns // *Obesity* 2009, 17, 10321039. doi:10.1038/oby.2008.605. Epub 2009 Jan 15.
45. Guenard F., Deshaies Y., Cianflone K., Kral J.G., Marceau P., Vohl M.C. Differential methylation in glucoregulatory genes of offspring born before vs. after maternal gastrointestinal bypass surgery // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2013, 110, 11439–11444. doi: 10.1073/pnas.1216959110. Epub 2013 May 28.
46. Gjorgjieva M., Sobolewski C., Dolicka D., Correia de Sousa M., Foti M. miRNAs and NAFLD: From pathophysiology to therapy // *Gut* 2019, 68, 2065–2079. doi: 10.1136/gutjnl-2018-318146. Epub 2019 Jul 12.
47. Hsu S.H., Wang B., Kota J., Yu J., Costinean S., Kutay H., Yu L., Bai S., La Perle K., Chivukula R.R., et al. Essential metabolic, anti-inflammatory, and anti-tumorigenic functions of miR-122 in liver // *J. Clin. Investig.* 2012, 122, 2871–2883. doi: 10.1172/JCI63539. Epub 2012 Jul 23.
48. He S., Mc Phaul C., Li J.Z., Garuti R., Kinch L., Grishin N.V., Cohen J.C., Hobbs H.H. A sequence variation (I148M) in PNPLA3 associated with nonalcoholic fatty liver disease disrupts triglyceride hydrolysis // *J. Biol. Chem.* 2010, 285, 6706–6715. doi: 10.1074/jbc.M109.064501. Epub 2009 Dec 23.
49. Huang Y., He S., Li J.Z., Seo Y.K., Osborne T.F., Cohen J.C., Hobbs H.H. A feed-forward loop amplifies nutritional regulation of PNPLA3 // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2010, 107, 7892–7897. doi: 10.1073/pnas.1003585107.
50. Huang Y., Cohen J.C., Hobbs H.H. Expression and characterization of a PNPLA3 protein isoform (I148M) associated with nonalcoholic fatty liver disease // *J. Biol. Chem.* 2011, 286, 37085–37093. DOI: 10.1074/jbc.M111.290114
51. Hernaez R., McLean J., Lazo M., Brancati F.L., Hirschhorn J.N., Borecki I.B., Harris T.B.; Nguyen T., Kamel I.R. et al. Genetics of Obesity-Related Liver Disease C. Association between variants in or near PNPLA3, GCKR, and PPP1R3B with ultrasound-defined steatosis based on data from the third National Health and Nutrition Examination Survey // *Clin. Gastroenterol. Hepatol. Off. Clin. Pract. J. Am. Gastroenterol. Assoc.* 2013, 11, 1183–1190. doi: 10.1016/j.cgh.2013.02.011.
52. Helsley R.N., Varadharajan V., Brown, A.L., Gromovsky, A.D., Schugar, R.C., Ramachandiran I., Fung K., Kabbany M.N., Banerjee R., Neumann C.K. et al. Obesity-linked suppression of membrane-bound O-acyltransferase 7 (MBOAT7) drives non-alcoholic fatty liver disease // *eLife* 2019, 8, e49882. doi: 10.7554/eLife.49882.
53. Horiguchi Y., Araki M., Motojima K. 17beta-Hydroxysteroid dehydrogenase type 13 is a liver-specific lipid droplet-associated protein // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2008, 370, 235–238. doi: 10.1016/j.bbrc.2008.03.063. Epub 2008 Mar 24.
54. Hyun J., Jung Y. DNA Methylation in Nonalcoholic Fatty Liver Disease // *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21, 9138. doi: 10.3390/ijms21218138.
55. Horie T., Ono K., Horiguchi M., Nishi H., Nakamura T., Nagao K., Kinoshita M., Kuwabara Y., Marusawa H., Iwanaga Y. et al. MicroRNA-33 encoded by an intron of sterol regulatory element-binding protein 2 (Srebp2) regulates HDL in vivo // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2010, 107, 17321–17326. doi: 10.1073/pnas.1008499107. Epub 2010 Sep 20.
56. Yoshitaka H., Hamaguchi M., Kojima T., Fukuda T., Obora A., Fukui M. Non-alcoholic fatty liver disease without overweight and cardiovascular disease: a post hoc analysis of a cohort study // *Medicine (Baltimore)*. 2017. 96: e6712.
57. Jonas W., Schurmann A. Genetic and epigenetic factors determining NAFLD risk // *Mol. Metab.* 2020, 101111. doi: 10.1016/j.molmet.2020.101111.
58. Yin H., Hu M., Liang X., Ajmo J.M., Li X., Bataller R., Oden G., Stevens S.M., Jr., You M. Deletion of SIRT1 from hepatocytes in mice disrupts lipin-1 signaling and aggravates alcoholic fatty liver // *Gastroenterology*. 2014, 146, 801–811. doi:10.1053/j.gastro.2013.11.008. Epub 2013 Nov 18.
59. Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D., Fazel Y., Henry L., Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease- Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes // *Hepatology*. 2016, Jul. 64(1):73–84. doi: 10.1002/hep.28431. Epub 2016 Feb 22. PMID: 26707365
60. Younossi Z., Anstee Q.M., Marietti M., Hardy T., Henry L., Eslam M. et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018 Jan. 15(1):11–20. doi: 10.1038/nrgastro.2017.109. Epub 2017 Sep 20.
61. Jenkins C.M., Mancuso D.J., Yan W., Sims H.F., Gibson B., Gross R.W. Identification, cloning, expression, and purification of three novel human calcium-independent phospholipase A2 family members possessing triacylglycerol lipase and acylglycerol trans acylase activities // *J. Biol. Chem.* 2004, 279, 48968–48975. doi: 10.1074/jbc.M407841200. Epub 2004 Sep 10.
62. Yang Z., Wen J., Tao X., Lu B., Du Y., Wang M., Wang X., Zhang W., Gong W., Ling C. et al. Genetic variation in the GCKR gene is associated with non-alcoholic fatty liver disease in Chinese people // *Mol. Biol. Rep.* 2011, 38, 1145–1150. doi: 10.1007/s11033-010-0212-1. Epub 2010 Jul 13.
63. Yang J., Trepo E., Nahon P., Cao Q., Moreno C., Letouze E., Imbeaud S., Bayard Q., Gustot T., Deviere J. et al. A 17-Beta Hydroxysteroid Dehydrogenase 13 Variant Protects From Hepatocellular Carcinoma Development in Alcoholic Liver Disease // *Hepatology*. 2019, 70, 231–240. doi: 10.1002/hep.30623. Epub 2019 Apr 25.

64. Kammel A., Saussenthaler S., Jahnert M., Jonas W., Stirn L., Hoefflich A., Staiger H., Fritsche A., Haring H.U., Joost H.G., et al. Early hypermethylation of hepatic Igf2bp2 results in its reduced expression preceding fatty liver in mice // *Hum. Mol. Genet.* 2016, 25, 2588–2599. doi: 10.1093/hmg/ddw121. Epub 2016 Apr 28.
65. Kiarash Riazi, Hassan Azhari, Charette J.H., Underwood F.E., James A. King, Elnaz Ehteshami Afshar et al. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis. doi.org/10.1016/S2468-1253(22)00165-0].
66. Kotronen A., Yuki-Jarvinen H. Fatty liver: a new component of the metabolic syndrome. *Arteriosclerosis. Thrombus // Vask. biol.* 2008; doi: 10.1161/ATVBAHA.107.147538. Epub 2007 Aug 9
67. Kozlitina J., Smagris E., Stender S., Nordestgaard B.G., Zhou H.H., Tybjaerg-Hansen A., Vogt T.F., Hobbs H.H., Cohen J.C. Exome-wide association study identifies a TM6SF2 variant that confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease // *Nat. Genet.* 2014, 46, 352–356. doi: 10.1038/ng.2901.
68. Kozlitina J. Genetic Risk Factors and Disease Modifiers of Nonalcoholic Steatohepatitis // *Gastroenterol. Clin. N. Am.* 2020, 49, 25–44. doi: 10.1016/j.gtc.2019.09.001.
69. Kawaguchi T., Shima T., Mizuno M., Mitsumoto Y., Umemura A., Kanbara Y., Tanaka S., Sumida Y., Yasui K., Takahashi M. et al. Risk estimation model for nonalcoholic fatty liver disease in the Japanese using multiple genetic markers // *PLoS ONE.* 2018, 13, e0185490. doi: 10.1371/journal.pone.0185490. eCollection 2018.
70. Kim D.S., Jackson A.U., Li Y.K., Stringham H.M., Fin Met Seq I., Kuusisto J., Kangas A.J., Soininen P., Ala-Korpela M., Burant C.F. et al. Novel association of TM6SF2 rs58542926 genotype with increased serum tyrosine levels and decreased apoB-100 particles in Finns // *J. Lipid Res.* 2017, 58, 1471–1481. doi: 10.1194/jlr.P076034. Epub 2017 May 24.
71. Kim Y.S., Nam H.J., Han C.Y., Joo M.S., Jang K., Jun D.W., Kim S.G. LXRalpha activation inhibits autophagy and lipophagy in hepatocytes by dysregulating ATG4B and Rab-8B, reducing mitochondrial fuel oxidation // *Hepatology* 2020, 73, 1307–1326. doi: 10.1002/hep.31423. Epub 2021 Mar 16.
72. Kim H., Mendez R., Chen X., Fang D., Zhang K. Lysine Acetylation of CREBH Regulates Fasting-Induced Hepatic Lipid Metabolism // *Mol. Cell. Biol.* 2015, 35, 4121–4134. doi: 10.1128/MCB.00665-15. Epub 2015 Oct 5.
73. Latorre J., Moreno-Navarrete J.M., Mercader J.M., Sabater M., Rovira O., Girones J., Ricart W., Fernandez-Real J.M., Ortega F.J. Decreased lipid metabolism but increased FA biosynthesis are coupled with changes in liver microRNAs in obese subjects with NAFLD // *Int. J. Obes.* 2017, 41, 620–630. doi: 10.1038/ijo.2017.21.
74. Laker R.C., Lillard T.S., Okutsu M., Zhang M., Hoehn K.L., Connelly J.J., Yan Z. Exercise prevents maternal high-fat diet induced hypermethylation of the Pgc-1alpha gene and age-dependent metabolic dysfunction in the offspring // *Diabetes.* 2014, 63, 1605–1611. doi: 10.1038/ijo.2017.21. Epub 2017 Jan 25. doi: 10.2337/db13-1614. Epub 2014 Jan 15.
75. Long M.T., Gurary E.B., Massaro J.M., Ma J., Hoffmann U., Chung R.T., Benjamin E.J., Loomba R. Parental non-alcoholic fatty liver disease increases risk of non-alcoholic fatty liver disease in offspring // *Liver Int.* 2019, 39, 740–747. doi: 10.1111/liv.13956. Epub 2018 Sep 25.
76. Loomba R., Rao F., Zhang L., Khandrika S., Ziegler M.G., Brenner D.A., O'Connor D.T. Genetic covariance between gamma glutamyl transpeptidase and fatty liver risk factors: Role of beta2-adrenergic receptor genetic variation in twins // *Gastroenterology.* 2010, 139, 836–845.e831. doi: 10.1053/j.gastro.2010.06.009. Epub 2010 Jun 9.
77. Loomba R., Schork N., Chen C.H., Bettencourt R., Bhatt A., Ang B., Nguyen P., Hernandez C., Richards L. Salotti J. et al. Heritability of Hepatic Fibrosis and Steatosis Based on a Prospective Twin Study // *Gastroenterology.* 2015, 149, 1784–1793. doi: 10.1053/j.gastro.2015.08.011. Epub 2015 Aug 20.
78. Liu Y.L., Reeves H.L., Burt A.D., Tiniakos D., McPherson S., Leathart J.B., Allison M.E., Alexander G.J., Piquet A.C., Anty R., et al. TM6SF2 rs58542926 influences hepatic fibrosis progression in patients with non-alcoholic fatty liver disease // *Nat. Commun.* 2014, 5, 4309. doi: 10.1038/ncomms5309.
79. Liu Y.L., Patman G.L., Leathart J.B., Piquet A.C., Burt A.D., Dufour J.F., Day C.P., Daly A.K., Reeves H.L., Anstee Q.M. Carriage of the PNPLA3 rs738409 C>G polymorphism confers an increased risk of non-alcoholic fatty liver disease associated hepatocellular carcinoma // *J. Hepatol.* 2014, 61, 75–81. doi: 10.1016/j.jhep.2014.02.030. Epub 2014 Mar 6.
80. Luukkonen P.K., Nick A., Holttä-Vuori M., Thiele C., Isokuortti E., Lallukka-Bruck S., Zhou Y., Hakkarainen A., Lundbom N., Peltonen M., et al. Human PNPLA3-I148M variant increases hepatic retention of polyunsaturated fatty acids // *JCI Insight.* 2019, 4, e127902. doi: 10.1172/jci.insight.127902.
81. Luukkonen P.K., Zhou Y., Nidhina Haridas P.A., Dwivedi O.P., Hyötyläinen T., Ali A., Juuti A., Leivonen M., Tukiainen T., Ahonen L., et al. Impaired hepatic lipid synthesis from polyunsaturated fatty acids in TM6SF2 E167K variant carriers with NAFLD // *J. Hepatol.* 2017, 67, 128–136. doi: 10.1016/j.jhep.2017.02.014. Epub 2017 Feb 22.
82. Linden D., Ahnmark A., Pingitore P., Ciociola E., Ahlstedt I., Andreasson A.C., Sasidharan K., Madeyski-Bengtson K., Zurek M., Mancina R.M., et al. Pnpla3 silencing with antisense oligonucleotides ameliorates nonalcoholic steatohepatitis and fibrosis in Pnpla3 I148M knock-in mice // *Mol. Metab.* 2019, 22, 49–61. doi: 10.1016/j.molmet.2019.01.013. Epub 2019 Feb 5.
83. Ling C., Ronn T. Epigenetics in Human Obesity and Type 2 Diabetes // *Cell Metab.* 2019, 29, 1028–1044. doi: 10.1016/j.cmet.2019.03.009.
84. Liu C.H., Ampuero J., Gil-Gomez A., Montero-Vallejo R., Rojas A., Munoz-Hernandez R., Gallego-Duran R., Romero-Gomez M. miRNAs in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis // *J. Hepatol.* 2018, 69, 1335–1348. doi: 10.1016/j.jhep.2018.08.008. Epub 2018 Aug 22.
85. Li J., Zou B., Yeo Y.H., Feng Y. et al. Prevalence, incidence, and outcome of non-alcoholic fatty liver disease in Asia, 1999–2019: a systematic review and meta-analysis

// Lancet Gastroenterol Hepatol. 2019. May, 4(5):389–398. doi: 10.1016/S2468–1253(19)30039–1. Epub 2019 Mar 20.

86. *Maïkñ X. et al.* Global prevalence of NAFLD in 2019: a systematic review and meta-analysis // Clin Gastroenterol Hepatol 2022 Dec. 20(12):2809-2817.e28 https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.12.002

87. *Mariani S., Fiore D., Basciani S., Persichetti A., Contini S., Lubrano C., Salvatori L., Lenzi A., Gnassi L.* Plasma levels of SIRT1 associate with non-alcoholic fatty liver disease in obese patients // Endocrine. 2015, 49, 711–716. doi: 10.1007/s12020-014-0465-x.

88. *Mariana Lazo, Clark Je.M.* The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: a global perspective // The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: a global perspective. Semin Liver Dis. 2008 Nov. 28(4):339-50. DOI: 10.1055/s-0028-1091978 DOI: 10.1055/s-0028-1091978

89. *Mayoral R., Osborn O., McNelis J., Johnson A.M., Oh, D.Y., Izquierdo C.L., Chung H., Li P., Traves P.G., Bandyopadhyay G., et al.* Adipocyte SIRT1 knockout promotes PPARgamma activity, adipogenesis and insulin sensitivity in chronic-HFD and obesity // Mol. Metab. 2015, 4, 378–391. DOI: 10.1016/j.molmet.2015.02.007

90. *Marjot T., Webb G.J., Barritt A.S., Moon A.M., Stamatakis Z., Wong V.W., Barnes E.* COVID-19 and liver disease: mechanistic and clinical perspectives // Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2021 May;18(5):348-364. doi: 10.1038/s41575-021-00426-4.

91. *Makkonen J., Pietilainen K.H., Rissanen A., Kaprio J., Yki-Jarvinen H.* Genetic factors contribute to variation in serum alanine aminotransferase activity independent of obesity and alcohol: A study in monozygotic and dizygotic twins // J. Hepatol. 2009, 50, 1035–1042. doi: 10.1016/j.jhep.2008.12.025. Epub 2009 Feb 18.

92. *Mahdessian H., Taxiarchis A., Popov S., Silveira A., Franco-Cereceda A., Hamsten A., Eriksson P., van't Hooft F.* TM6SF2 is a regulator of liver fat metabolism influencing triglyceride secretion and hepatic lipid droplet content // Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2014, 111, 8913–8918. DOI: 10.1073/pnas.1323785111

93. *Milano M., Aghemo A., Mancina R.M., Fischer J., Dongiovanni P., De Nicola S., Fracanzani A.L., D'Ambrosio R., Maggioni M., De Francesco R. et al.* Transmembrane 6 superfamily member 2 gene E167K variant impacts on steatosis and liver damage in chronic hepatitis C patients // Hepatology. 2015, 62, 111–117. DOI: 10.1002/hep.27811

94. *Mancina R.M., Dongiovanni P., Petta S., Pingitore P., Meroni M., Rametta R., Boren J., Montalcini T., Pujia A., Wiklund O. et al.* The MBOAT7-TMC4 Variant rs641738 Increases Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Individuals of European Descent // Gastroenterology 2016, 150, 1219–1230.e1216. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.01.032

95. *Ma Y., Belyaeva O.V., Brown P.M., Fujita K. et al.* 17-Beta Hydroxysteroid Dehydrogenase 13 Is a Hepatic Retinol Dehydrogenase Associated With Histological Features of Nonalcoholic Fatty Liver Disease // Hepatology 2019, 69, 1504–1519. DOI: 10.1002/hep.30350

96. *Matschinsky F.M., Magnuson M.A., Zelent D., Jetton T.L., Doliba N., Han Y., Taub R., Grimsby J.* The network of glucokinase expressing cells in glucose homeostasis and the potential of glucokinase activators for diabetes therapy // Diabetes 2006, 55, 1–12. doi: 10.1007/978-3-642-17214-4_15.

97. *Murphy S.K., Yang H., Moylan C.A., Pang H., Dellinger A., Abdelmalek M.F., Garrett M.E., Ashley-Koch A., Suzuki A., Tillmann H.L. et al.* Relationship between methylome and transcriptome in patients with nonalcoholic fatty liver disease // Gastroenterology. 2013, 145, 1076–1087. doi: 10.1053/j.gastro.2013.07.047

98. *Moran-Salvador E., Mann J.* Epigenetics and Liver Fibrosis. Cell // Mol. Gastroenterol. Hepatol. 2017, 4, 125–134. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2017.04.007

99. *Noushin G., Eric A. et al.* A genome-wide meta-analysis based on electronic health records provides insight into the genetic architecture of non-alcoholic fatty liver disease // Cell Reports Medicine 2, 100437, November 16, 2021 doi: 10.1016/j.xcrm.2021.100437

100. *Nasr P. et al.* Fibrosis stage but not NASH predicts mortality and time to development of severe liver disease in biopsy-proven // J Hepatol. 2017, Dec. 67(6):1265-1273. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.07.027

101. *Nilsson E., Matte A., Perfilyev A., de Mello V.D., Kakela P., Pihlajamaki J., Ling C.* Epigenetic Alterations in Human Liver From Subjects With Type 2 Diabetes in Parallel With Reduced Folate Levels // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2015, 100, E1491–E1501. DOI: 10.1210/jc.2015-3204 doi: 10.1210/jc.2015-3204.

102. *Nam S.Y., Lee, E.J., Kim K.R., Cha B.S., Song Y.D., Lim S.K., Lee H.C., Huh K.B.* Effect of obesity on total and free insulin-like growth factor (IGF)-1, and their relationship to IGF-binding protein (BP)-1, IGFBP-2, IGFBP-3, insulin, and growth hormone // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. J. Int. Assoc. Study Obes. 1997, 21, 355–359. DOI: 10.1038/sj.ijo.0800412

103. *O'Hare E.A., Yang R., Yerges-Armstrong L.M., Sreenivasan U., McFarland R., Leitch C.C., Wilson M.H., Narina S., Gorden A., Ryan K.A. et al.* TM6SF2 rs58542926 impacts lipid processing in liver and small intestine // Hepatology. 2017, 65, 1526–1542. DOI: 10.1002/hep.29021

104. *Pelusi S., Baselli G., Pietrelli A., Dongiovanni P., Donati B., McCain M.V., Meroni M., Fracanzani A.L., Romagnoli R., Petta S., et al.,* Rare Pathogenic Variants Predispose to Hepatocellular Carcinoma in Nonalcoholic Fatty Liver Disease // Sci. Rep. 2019, 9, 3682. DOI: 10.1038/s41598-019-39998-2

105. *Petta S., Miele L., Bugianesi E., Camma C., Rosso C., Boccia S., Cabibi D., Di Marco V., Grimaudo S., Grieco A., et al.* Glucokinase regulatory protein gene polymorphism affects liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease // PLoS ONE. 2014, 9, e87523. DOI: 10.1371/journal.pone.0087523

106. *Pirola C.J., Fernandez Gianotti T., Castano G.O., Mallardi P., San Martino J., Mora Gonzalez Lopez Ledesma M., Flichman D., Mirshahi F., Sanyal A.J., Sookoian S.,* Circulating microRNA signature in non-alcoholic fatty liver disease: From serum non-coding RNAs to liver histology and disease pathogenesis // Gut. 2015, 64, 800–812. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-306996

107. *Pirola C.J., Garaycochea M., Flichman D., Arrese M., San Martino J., Gazzi C., Castano G.O., Sookoian S.,* Splice variant rs72613567 prevents worst histologic outcomes in patients with nonalcoholic fatty liver disease // J. Lipid Res. 2019, 60, 176–185. DOI: 10.1194/jlr.P089953

108. *Pirazzi C., Valenti L., Motta B.M., Pingitore P., Hedfalk K. et al.* PNPLA3 has retinyl-palmitate lipase

- activity in human hepatic stellate cells // *Hum. Mol. Genet.* 2014, 23, 4077–4085. DOI: 10.1093/hmg/ddu121
109. *Pingitore P., Pirazzi C., Mancina R.M., Motta B.M., Indiveri C., Pujia A., Montalcini T., Hedfalk K., Romeo S.* Recombinant PNPLA3 protein shows triglyceride hydrolase activity and its I148M mutation results in loss of function // *Biochim. Biophys. Acta* 2014, 1841, 574–580. DOI: 10.1016/j.bbali.2013.12.006
110. *Pogribny I.P., Tryndyak V.P., Bagnyukova T.V., Melnyk S.* Hepatic epigenetic phenotype predetermines individual susceptibility to hepatic steatosis in mice fed a lipogenic methyl-deficient diet // *J. Hepatol.* 2009, 51, 176–186. DOI: 10.1016/j.jhep.2009.03.021
111. *Purushotham A., Schug T.T., Xu Q., Surapureddi S., Guo X., Li X.* Hepatocyte-specific deletion of SIRT1 alters fatty acid metabolism and results in hepatic steatosis and inflammation // *Cell Metab.* 2009, 9, 327–338. DOI: 10.1016/j.cmet.2009.02.006
112. *Richard D. Riley, Paul C. Lambert, Jan A. Staessen* Meta-analysis of continuous outcomes combining individual patient data and aggregate data // *Stat Med* 2008 May 20. 27(11):1870-93. DOI: 10.1002/sim.3165
113. *Rich N.E., Oji S., Mufti A.R., et al.* Racial and Ethnic Disparities in Nonalcoholic Fatty Liver Disease Prevalence, Severity, and Outcomes in the United States: A Systematic Review and Meta-analysis // *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018 Feb;16(2):198–210.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2017.09.041.
114. *Romeo S., Kozlitina J., Xing C., Pertsemlidis A., Cox D., Pennacchio L.A., Boerwinkle, E., Cohen J.C., Hobbs H.H.* Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease // *Nat. Genet.* 2008, 40, 1461–1465. DOI: 10.1038/ng.257
115. *Rotman Y., Koh C., Zmuda J.M., Kleiner D.E., Liang T.J., Nash C.R.N.* The association of genetic variability in patatin-like phospholipase domain-containing protein 3 (PNPLA3) with histological severity of nonalcoholic fatty liver disease // *Hepatology* 2010, 52, 894–903. DOI: 10.1002/hep.23759
116. *Sodum N., Kumar G., Bojja S.L., Kumar N., Rao C.M.* Epigenetics in NAFLD/NASH: Targets and therapy // *Pharm. Res* 2021, 167, 105484. DOI:10.1016/j.phrs.2021.105484
117. *Su W., Mao Z., Liu Y., Zhang X., Zhang W., Gustafsson J.A., Guan Y.* Role of HSD17B13 in the liver physiology and pathophysiology // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2019, 489, 119–125. DOI: 10.1016/j.mce.2018.10.014
118. *Suter M.A., Ma J., Vuguin P.M., Hartil K., Fiallo A., Harris R.A., Charron M.J., Aagaard K.M.* In utero exposure to a maternal high-fat diet alters the epigenetic histone code in a murine model // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2014, 210, 463.e1–463.e11. DOI: 10.1016/j.ajog.2014.01.045
119. *Sookoian S., Castano G.O., Burgueno A.L., Gianotti T.F., Rosselli M.S., Pirola C.J.* A nonsynonymous gene variant in the adiponutrin gene is associated with nonalcoholic fatty liver disease severity // *J. Lipid Res.* 2009, 50, 2111–2116. DOI: 10.1194/jlr.P900013-JLR200
120. *Sookoian S., Castano G.O., Scian R., Mallardi P., Fernandez Gianotti T.* Genetic variation in transmembrane 6 superfamily member 2 and the risk of nonalcoholic fatty liver disease and histological disease severity // *Hepatology* 2015, 61, 515–525. DOI: 10.1002/hep.27556
121. *Smagris E., BasuRay S., Li J., Huang Y., Lai K.M., Gromada J.* Pnpla3^{I148M} knockin mice accumulate PNPLA3 on lipid droplets and develop hepatic steatosis // *Hepatology.* 2015, 61, 108–118. DOI: 10.1002/hep.27242
122. *Sanchez-Pulido L., Ponting C.P.* TM6SF2 and MAC30, new enzyme homologs in sterol metabolism and common metabolic disease // *Front. Genet.* 2014, 5, 439. DOI: 10.3389/fgene.2014.00439
123. *Sookoian S., Rosselli M.S., Gemma C., Burgueno A.L., Fernandez Gianotti T., Castano G.O., Pirola C.J.* Epigenetic regulation of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease: Impact of liver methylation of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1alpha promoter // *Hepatology* 2010, 52, 1992–2000. DOI: 10.1002/hep.23927
124. *Santoro N., Zhang C.K., Zhao H., Pakstis A.J., Kim G. et al.* Variant in the glucokinase regulatory protein (GCKR) gene is associated with fatty liver in obese children and adolescents // *Hepatology.* 2012, 55, 781–789. DOI: 10.1002/hep.24806
125. *Stattermayer A.F., Traussnigg S., Dienes H.P., Aigner E. et al.* Hepatic steatosis in Wilson disease—Role of copper and PNPLA3 mutations // *J. Hepatol.* 2015, 63, 156–163. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.01.034
126. *Schwimmer J.B., Celedon M.A., Lavine J.E., Salem R., Campbell N. et al.* Heritability of nonalcoholic fatty liver disease // *Gastroenterology* 2009, 136, 1585–1592. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.01.050
127. *Singh S., Allen A.M. et al.* Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies // *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015 Apr. 13(4):643–54. doi:10.1016/j.cgh.2014.04.014
128. *Saokaew S., Kanchanasurakit S., Thawichai K., et al.* Association of non-alcoholic fatty liver disease and all-cause mortality in hospitalized cardiovascular disease patients: A systematic review and meta-analysis // *Medicine (Baltimore).* 2021 Feb 5. 100(5): e24557. doi: 10.1097/MD.00000000000024557.
129. *Targher G., Day C.P., Bonora E.* Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease // *J. Med.* 2010. 363: 1341–1350. DOI: 10.1056/NEJMra0912063
130. *Tian C., Stokowski R.P., Kershenobich D., Ballinger D.G., Hinds D.A.* Variant in PNPLA3 is associated with alcoholic liver disease // *Nat. Genet.* 2010, 42, 21–23. DOI: 10.1038/ng.488
131. *Trepo E., Romeo S., Zucman-Rossi J., Nahon P.* PNPLA3 gene in liver diseases // *J. Hepatol.* 2016, 65, 399–412. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.03.011
132. *Trépo E., Valenti L.* Update on NAFLD genetics: From new variants to the clinic // *J Hepatol.* 2020 Jun. 72(6):1196–1209. doi: 10.1016/j.jhep.2020.02.020.
133. *Tanaka Y., Shimanaka Y., Caddeo A., Kubo T., Mao Y. et al.* LPIAT1/MBOAT7 depletion increases triglyceride synthesis fueled by high phosphatidylinositol turnover // *Gut* 2021, 70, 180–193. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-320646
133. *Unalp-Arida A., Ruhl C.E., Patatin-Like Phospholipase Domain-Containing Protein 3 I148M and Liver Fat and Fibrosis Scores Predict Liver Disease*

Mortality in the U.S. Population // *Hepatology* 2020, 71, 820–834. DOI: 10.1002/hep.31032

134. Valenti L., Rumi M., Galmozzi E., Aghemo A., Del Menico B. et al. Patatin-like phospholipase domain-containing 3 I148M polymorphism, steatosis, and liver damage in chronic hepatitis C // *Hepatology*. 2011, 53, 791–799. DOI: 10.1002/hep.24123

135. Valenti L., Alisi A., Nobili V. Unraveling the genetics of fatty liver in obese children: Additive effect of P446L GCKR and I148M PNPLA3 polymorphisms // *Hepatology*. 2012, 55, 661–663. DOI: 10.1002/hep.25617

136. Viganò M., Valenti L., Lampertico P., Facchetti F., Motta B.M. et al. Patatin-like phospholipase domain-containing 3 I148M affects liver steatosis in patients with chronic hepatitis B // *Hepatology*. 2013, 58, 1245–1252. DOI: 10.1002/hep.26445

137. Viscarra J.A., Wang Y., Nguyen H.P., Choi Y.G., Sul H.S. Histone demethylase JMJD1C is phosphorylated by mTOR to activate de novo lipogenesis // *Nat. Commun.* 2020, 11, 796. DOI: 10.1038/s41467-020-14617-1

138. Vienberg S., Geiger J., Madsen S., Dalgaard L.T. MicroRNAs in metabolism // *Acta Physiol.* 2017, 219, 346–361. DOI: 10.1111/apha.12681

139. Wang P., Wu C.X., Li Y., Shen N. HSD17B13 rs72613567 protects against liver diseases and histological progression of nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020 Sep. 24(17):8997–9007. doi: 10.26355/eurrev_202009_22842

141. Watkins A.J., Dias I., Tsuru H., Allen D., Emes R.D., Moreton J., Wilson R., Ingram R.J.M., Sinclair K.D. Paternal diet programs offspring health through sperm- and seminal plasma-specific pathways in mice // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2018, 115, 10064–10069. DOI: 10.1073/pnas.1806333115

142. Wilson P.A., Gardner S.D., Lambie N.M., Commans S.A., Crowther D.J. Characterization of the human patatin-like phospholipase family // *J. Lipid Res.* 2006, 47, 1940–1949. DOI: 10.1194/jlr.M600185-JLR200

143. Zobair M., Younosy et al., Global epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease - a meta-analytical assessment of prevalence, incidence, and outcomes // *Hepatology* 2016 Jul;64(1):73-84. DOI: 10.1002/hep.28431

144. Zeybel M., Hardy T., Robinson S.M., Fox C., Anstee Q.M. et al. Differential DNA methylation of genes involved in fibrosis progression in non-alcoholic fatty liver disease and alcoholic liver disease // *Clin. Epigenet.* 2015, 7, 25. doi: 10.1186/s13148-015-0056-6

145. The COVID-19 Host Genetics Initiative, The COVID-19 Host Genetics Initiative, a global initiative to elucidate the role of host genetic factors in susceptibility

and severity of the SARS-CoV-2 virus pandemic // *European Journal of Human Genetics.* 2020. 28: 715–718. <https://doi.org/10.1038/s41431-020-0636-6>.

References:

1. Drapkina O.M., Ivashkin V.T. Epidemiologicheskie osobennosti nealkogol'noi zhirovoi bolezni pecheni v Rossii. (Rezultaty otkrytogo mnogotsentrovogo prospektivnogo issledovaniya-nablyudeniya DIREG L 01903) [Epidemiologic features of nonalcoholic fatty liver disease in Russia (Results of open multicenter prospective observational study DIREG L 01903)]. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* [Russ J of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology]. 2014. 24(4):32-8. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-4-424-429> (accessed 16.12.2022) [In Russian]

2. Evstifeeva S.E., Shal'nova S.A., Kucenko V.A., Jarovaja E.B. et al. Rasprostranennost' nealkogol'noi zhirovoi bolezni pecheni sredi naseleniya trudospobnogo vozrasta: assotsiatsii s sotsial'no-demograficheskimi pokazatelyami i povedencheskimi faktorami riska (dannye JeSSE-RF-2) [Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease among the working-age population: associations with socio-demographic indicators and behavioral risk factors (ESSE RF-2 data)]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* [Cardiovascular Therapy and Prevention]. 2022. 21(9):3356. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022> [In Russian].

3. Il'chenko L.Ju., Nikitin I.G., Fedorov I.G. COVID-19 i porazhenie pecheni [COVID-19 and Liver Damage]. *Arkhiv vnutrennei meditsiny* [Archives of Internal Medicine] 2020. 10(3):188-197. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2020-10-3-188-197>. [In Russian].

4. Tepljuk D.A., Semenistaja M.Ch., Sorokoletov S.M., Lazebnik L.B., Pavlov Ch.S. Faktory riska progressirovaniya nealkogol'noi zhirovoi bolezni pecheni [Factors of risk of progression of nonalcoholic liver disease: review with a focus on risks of progression. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2021;(8):167-174. 2021. 192(8): 167–174. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-192-8-167-174 [In Russian].

5. Topchij T.B., Ardatskaja M.D., Butorova L.I., Maslovskij L.V., Minushkin O.N. Osobennosti sostoyaniya kishechnika na fone novoi koronavirusnoi infektsii [Features of the intestine conditions at patients with a new coronavirus infection]. *Terapevticheskii arkhiv* [Therapeutic archive]. 2022. 92(7):920–926. DOI: 10.26442/00403660.2022.07.201768 [In Russian].

Контактная информация:

Алиева Сауле Абусофияновна, аспирант кафедры госпитальной терапии №2 им. акад. Г.И. Сторожакова, ФГАОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова" Минздрава России, Москва, Российская Федерация.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 071400, г.Семей, ул. Бейбітшілік 49а.

E-mail: asu0507@mail.ru

Телефон: + 7 707 165 00 35

Получена: 15 ноября 2022 / Принята: 10 февраля 2023 / Опубликовано online: 28 февраля 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.1.026

УДК 618.177-089.888.11

ВЛИЯНИЕ ТОЛЩИНЫ ЭНДОМЕТРИЯ НА ИСХОД ПРОГРАММ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

Юлия В. Забродина¹, <https://orcid.org/0000-0001-8972-0300>

Гайныл У. Ахмедьянова¹, <https://orcid.org/0000-0002-5410-7781>

Зайтуна Г. Хамидуллина¹, <https://orcid.org/0000-0002-0902-5269>

¹ НАО «Медицинский университет Астана», Кафедра акушерства и гинекологии №1, г. Нур-Султан, Республика Казахстан.

Резюме

Введение. Тонкий эндометрий, зафиксированный на УЗИ в процессе стимуляции яичников, по данным литературы, связан со снижением частоты наступления беременности после процедуры экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), даже в случае отсутствия предшествующих хирургических вмешательств в полость матки либо инфекционного поражения эндометрия. Данный обзор литературы посвящён изучению влияния толщины эндометрия на исходы вспомогательных репродуктивных технологий.

Цель. Изучить опыт зарубежных авторов в изучении корреляции исходов программ ВРТ с толщиной эндометрия на момент переноса эмбрионов.

Стратегия поиска. Поиск литературы был осуществлён с использованием баз данных PubMed, Google Scholar, Medline за последние 10 лет, также было включено несколько источников 1989, 1993 и 1996 годов, содержащих концептуальную информацию. Поиск производился по ключевым словам: «толщина эндометрия», «тонкий эндометрий», «вспомогательные репродуктивные технологии», «экстракорпоральное оплодотворение». Были отобраны статьи на английском языке, содержащие доказательные выводы по оценке корреляции между толщиной эндометрия и частотой наступления беременности, материнскими и перинатальными исходами у женщин, перенесших процедуру ЭКО.

Результаты и выводы. Анализ данных исследований показал, что имеется закономерная корреляционная связь между толщиной эндометрия и показателями результативности программ вспомогательных репродуктивных технологий. Тонкий эндометрий снижает частоту наступления клинической беременности, а также пагубно влияет на исходы самой беременности, повышая риски невынашивания беременности и преждевременных родов.

Ключевые слова: толщина эндометрия, вспомогательные репродуктивные технологии, экстракорпоральное оплодотворение.

Abstract

THE EFFECT OF ENDOMETRIAL THICKNESS ON THE OUTCOME OF ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGY PROGRAMS. REVIEW.

Yuliya V. Zabrodina¹, <https://orcid.org/0000-0001-8972-0300>

Gainyl U. Akhmedyanova¹, <https://orcid.org/0000-0002-5410-7781>

Zaituna G. Khamidullina¹, <https://orcid.org/0000-0002-0902-5269>

¹ NJSC "Astana Medical University", Department of Obstetrics and Gynecology No.1, Astana, Republic of Kazakhstan.

Introduction. A thin endometrium recorded on ultrasound during ovarian stimulation, according to literature data, is associated with a decrease in the frequency of pregnancy after in vitro fertilization (IVF), even in the absence of previous surgical interventions in the uterine cavity or an infectious endometrial lesion. This literature review is devoted to the study of the effect of endometrial thickness on the outcomes of assisted reproductive technologies.

The aim. To study the experience of foreign authors in studying the correlation of the outcomes of IVF programs with the thickness of the endometrium at the time of embryo transfer.

Search strategy. The literature search was carried out using PubMed, Google Scholar, Medline databases over the past 10 years, and several sources from 1989, 1993 and 1996 containing conceptual information were also included. The search was performed by keywords: «endometrial thickness», «thin endometrium», «assisted reproductive technologies», «in vitro fertilization». English-language articles evaluating the correlation between the thickness of the endometrium and the frequency of pregnancy, maternal and perinatal outcomes in women who underwent IVF were selected.

Results and conclusions. Analysis of these studies has shown that there is a natural correlation between the thickness of the endometrium and the performance indicators of assisted reproductive technology programs. The thin endometrium reduces the frequency of clinical pregnancy, and also adversely affects the outcome of pregnancy itself, increasing the risks of miscarriage and premature birth.

Key words: endometrial thickness, assisted reproductive technologies, in vitro fertilization.

Түйіндеме

ЭНДОМЕТРИЯ ҚАЛЫҢДЫҒЫНЫҢ ҚОСАЛҚЫ РЕПРОДУКТИВТІ ТЕХНОЛОГИЯЛАР БАҒДАРЛАМАЛАРЫНЫҢ НӘТИЖЕСІНЕ ӘСЕРІ. ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ.

Юлия В. Забродина¹, <https://orcid.org/0000-0001-8972-0300>

Гайныл У. Ахмедьянова¹, <https://orcid.org/0000-0002-5410-7781>

Зайтуна Г. Хамидуллина¹, <https://orcid.org/0000-0002-0902-5269>

¹ «Астана Медицина университеті» КЕАҚ, № 1 Акушерия және гинекология кафедрасы, Астана қ., Қазақстан Республикасы.

Кіріспе. Аналық безді ынталандыру процесінде ультрадыбыста жазылған жұқа эндометрия, әдеби мәліметтерге сәйкес, экстракорпоральды ұрықтандыру процедурасынан кейін жүктілік жиілігінің төмендеуімен, тіпті жатыр қуысына алдыңғы хирургиялық араласулар немесе эндометрияның инфекциялық зақымдануы болмаса да байланысты. Бұл әдебиетке шолу эндометрия қалыңдығының көмекші репродуктивті технологиялардың нәтижелеріне әсерін зерттеуге арналған.

Мақсаты. Шетелдік авторлардың эмбриондарды тасымалдау кезіндегі эндометрия қалыңдығымен қосалқы репродуктивті технологиялар бағдарламаларының нәтижелерінің корреляциясын зерттеудегі тәжірибесін зерттеу.

Іздеу стратегиясы. Әдебиеттерді іздеу соңғы 10 жылдағы PubMed, Google Scholar, Medline дерекқорларының көмегімен жүзеге асырылды, сонымен қатар тұжырымдамалық ақпаратты қамтитын 1989, 1993 және 1996 жылдардағы бірнеше дереккөздер енгізілді. Іздеу «эндометрияның қалыңдығы», «жіңішке эндометрия», «көмекші репродуктивті технологиялар», «экстракорпоральды ұрықтандыру» сияқты кілт сөздер бойынша жүргізілді. Эндометрияның қалыңдығы мен жүктіліктің жиілігі, ЭҚҰ процедурасынан өткен әйелдердегі аналық және перинаталдық нәтижелер арасындағы корреляцияны бағалау бойынша дәлелді қорытындылары бар ағылшын тіліндегі мақалалар таңдалды.

Нәтижелер мен қорытындылар. Зерттеу деректерін талдау эндометрияның қалыңдығы мен көмекші репродуктивті технологиялар бағдарламаларының өнімділік көрсеткіштері арасында табиғи корреляциялық байланыс бар екенін көрсетті. Жіңішке эндометрия клиникалық жүктіліктің пайда болу жиілігін төмендетеді, сонымен қатар жүктіліктің нәтижесіне кері әсерін тигізеді, түсік түсіру және мерзімінен бұрын босану қаупін арттырады.

Түйінді сөздер: эндометрияның қалыңдығы, қосалқы репродуктивтік технологиялар, экстракорпоральды ұрықтандыру.

Библиографическая ссылка:

Забродина Ю.В., Ахмедьянова Г.У., Хамидуллина З.Г. Влияние толщины эндометрия на исход программ вспомогательных репродуктивных технологий. Обзор литературы // Наука и Здравоохранение. 2023. 1(Т.25). С. 223-231. doi 10.34689/SH.2023.25.1.026

Zabrodina Yu.V., Akhmedyanova G.U., Khamidullina Z.G. The effect of endometrial thickness on the outcome of assisted reproductive technology programs. Review // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 1, pp. 223-231. doi 10.34689/SH.2023.25.1.026

Забродина Ю.В., Ахмедьянова Г.У., Хамидуллина З.Г. Эндометрия қалыңдығының қосалқы репродуктивті технологиялар бағдарламаларының нәтижесіне әсері. Әдебиетке шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2023. 1 (Т.25). Б. 223-231. doi 10.34689/SH.2023.25.1.026

Введение

В области репродуктивной медицины за последние десятилетия имеется тенденция к значительному прогрессу, улучшающему показатели исходов программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) [56, 57, 64]. Частота клинической беременности в программах ЭКО напрямую зависит от ряда факторов, включающих качество эмбрионов, возраст, толщину и восприимчивость эндометрия [59]. Толщина и восприимчивость эндометрия, по мнению большинства авторов, признаны ключевым фактором, на который стоит ориентироваться в процедуре ЭКО перед переносом эмбрионов [26, 18]. На сегодняшний день широко применима ультразвуковая диагностика для

оценки толщины эндометрия, так как это неинвазивный и удобный в применении метод диагностики. Для определения восприимчивости эндометрия используются следующие сонографические параметры: толщина и структура эндометрия, объем эндометрия, а также эндометриальный и субэндометриальный кровоток [19, 58].

Имеется целый ряд научных трудов, подтверждающих прогностическую ценность толщины эндометрия в вероятности имплантации и пролонгирования беременности, как при переносе свежих эмбрионов, так и в криопротоколе [50, 59, 14, 34, 39]. Так авторы приходят к выводу, чем тоньше эндометрий, тем меньше шансов на успешный исход

[47, 33, 55, 21, 45]. Несмотря на проведенные многочисленные исследования, доказывающие тесную взаимосвязь между толщиной эндометрия и результатами процедур ЭКО, данный вопрос все еще остается дискуссионным [31, 65]. Возможно, причинами данных разногласий являются различия в возрасте у пациенток, изменчивость протоколов стимуляции яичников, разница в количестве и качестве эмбрионов. Репродуктивные способности женщин с тонким эндометрием продолжают обсуждаться в литературе, но данный термин не имеет точного определения, так как каждый автор подразумевает под ним свой показатель толщины слизистой оболочки матки, и приводит различную частоту возникновения данного патологического состояния [16]. В связи с этим, данный обзор литературы был проведен для анализа работ по определению корреляции между толщиной эндометрия и частотой неблагоприятных исходов в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Цель: изучить опыт зарубежных авторов в изучении корреляции исходов программ вспомогательных репродуктивных технологий с толщиной эндометрия на момент переноса эмбрионов.

Стратегия поиска. Поиск литературы был осуществлен с использованием баз данных PubMed, GoogleScholar, Medline и электронной библиотеки eLIBRARY за последние 10 лет, также было включено несколько источников 1989, 1993 и 1996 годов, поскольку они содержали концептуальную информацию. Поиск производился по ключевым словам: «тонкий эндометрий», «толщина эндометрия», «вспомогательные репродуктивные технологии», «экстракорпоральное оплодотворение». Были отобраны англоязычные статьи, оценивающие корреляцию между толщиной эндометрия и частотой наступления беременности, материнскими и перинатальными исходами у женщин, перенесших процедуру ЭКО.

Критерии включения: статьи, опубликованные на английском языке в течение последних 10 лет, но для описания базовых знаний были использованы и более ранние источники, виды статей – обзорные статьи, систематические обзоры, метаанализ, когортные исследования, рандомизированные контролируемые исследования.

Критерии исключения: публикации с неточными выводами, абстракты, материалы конференций, описание клинических случаев, повторно встречающиеся публикации, отчеты с конференций, нерелевантные источники, публикации ранее 2012 года. Всего было найдено 117 зарубежных публикаций, из них для анализа было отобрано 63 статьи.

Результаты и обсуждение.

Понятие «тонкий эндометрий».

Y. Gonen и соавторы впервые ввели термин «тонкий эндометрий» в 1989 году. Согласно их труду, если толщина эндометрия на стыке секреторной и пролиферативной фазы менструального цикла не превосходит 8 мм, то такой эндометрий можно назвать «тонким». Потребность в введении данного определения возникла после того, как была доказана корреляция между бесплодием, невынашиванием

беременности и несоответствием толщины эндометрия [23].

Частота встречаемости тонкого эндометрия переменна, причем есть корреляция толщины эндометрия с возрастом пациенток. Об этом свидетельствует труд G. Sher, C. Herbert и соавторов, опубликованный еще в 1991 году, которые доказали, что с возрастом у женщин снижается овариальный резерв, нарушается функция яичников, наступает состояние гипоэстрогении, а в соответствии с этим ухудшается состояние эндометрия и нарушается его восприимчивость [53]. В подтверждение этому имеется научная публикация 2015 года, авторами которой являются Z. Bu и Y. Sun, согласно представленным ими данным толщина эндометрия менее 7 мм встречается в 1,49% среди пациенток с нормальным овариальным резервом и в 2,5% случаев среди пациенток с низким овариальным резервом [6]. A. Kasius, J.G. Smit и соавторы в 2014 году опубликовали мета-анализ, в котором утверждали, что частота встречаемости тонкого эндометрия у женщин, подвергающихся вспомогательным репродуктивным технологиям, составляет 2,4% [28].

Адекватная толщина эндометрия необходима для достижения успешной беременности в циклах вспомогательных репродуктивных технологий [23, 62, 66, 41]. Хотя не существует единого мнения о точном значении, которое бы определяло понятие "тонкий эндометрий", T. El-Toukhy и соавторы предположили, что тонкий эндометрий следует определять как толщину эндометрия, которая не может достичь порога для имплантации эмбриона [17]. Более того, не существует единого значения толщины эндометрия, которое полностью исключало бы беременность. Описан случай беременности, закончившейся живорождением при самом тонком эндометрии, толщина которого составила всего 3,7 мм [9].

Jr. Jd. Isaccs [27] и A. Weissman и соавторы [60] предложили минимальную толщину эндометрия 7 мм (и предпочтительно 9 мм) для увеличения показателей частоты наступления беременности.

H. Shapiro и соавторы считали, что для успешной имплантации эмбрионов толщина эндометрия должна составлять не менее 6 мм [52]. По мнению ряда других авторов, [1, 4, 7, 19, 41, 63] нижним пределом, определяющим тонкий эндометрий и влияющим на результаты циклов вспомогательных репродуктивных технологий, является толщина эндометрия свыше 8 мм.

В программах экстракорпорального оплодотворения для оценки структуры эндометрия и определения его толщины широко применяется трансвагинальный ультразвуковой мониторинг. При ультразвуковом исследовании за толщину эндометрия традиционно принято считать самое минимальное расстояние, измеренное между передней и задней стенками миометрия в плоскости, которая проходит через продольную центральную ось тела матки [10]. Для изучения восприимчивости эндометрия необходимо проводить пайпель-биопсию с последующим иммуногистохимическим исследованием, однако данный метод является инвазивным и дорогостоящим, поэтому рутинное его применение для оценки

эндометрия является неразумным. Поэтому, косвенно сделать вывод о рецептивности эндометрия можно на основании данных, полученных во время проведения ультразвукового сканирования, таких как экзогенность внутренней оболочки матки и толщина эндометрия.

Есть определенные нормативные показатели, характеризующие предельную толщину эндометрия в разные периоды менструального цикла, так в раннюю фазу пролиферации эндометрий в норме должен достигать от 1 до 4 мм, 4-8 мм – в середине пролиферативной фазы, в конце фолликулярной фазы и в секреторную фазу от 7-8 мм и достигать 14 мм [3, 24]. С помощью ультразвукового исследования полости матки возможно оценить не только структуру эндометрия, но также и субэндометриальный кровоток.

Оценка восприимчивости эндометрия по гормональному профилю будет неточной в силу изменчивости гормонального профиля. В связи с этим, важность оценки состояния эндометрия побудила использовать сонографическое исследование высокого разрешения. С клинической точки зрения ультразвуковая оценка толщины эндометрия с использованием шкалы Грея является простым, доступным и надежным методом диагностики [40].

Для того, чтобы спрогнозировать вероятность успешной имплантации эмбрионов применяют цветовое картирование и спектральную доплерометрию. Эти методы исследования позволяют оценивать не только толщину эндометрия и структуру внутренней полости матки по ультразвуковой картине, но и измерять и изучать кровоток в сосудах матки и в эндометрии. Особое внимание уделяется оценке симметричности эндометрия, обращают внимание на степень васкуляризации миометрия. Изучают и оценивают правильную последовательность всех ветвей сосудистого дерева матки (спиральных артерий, базальных, радиальных, аркуатных, маточных). Кроме того, есть необходимость в изучаемых сосудах обратить внимание на наличие диастолической и систолической составляющей кровотока, определить величину индексов кривых скоростей кровотока: а именно индекса резистентности, пульсационного индекса и систоло-диастолического соотношения [30].

Этиопатогенез тонкого эндометрия.

Причины, обуславливающие тонкий эндометрий многогранны, но всех их условно можно разделить на три большие группы. Это воспалительные, органические и ятрогенные [49]. Воспалительные изменения эндометрия обусловлены инфекционными факторами, это может быть хронический эндометрит, воспалительные заболевания органов малого таза, туберкулез половых органов и др. На этапе заживления формируются участки фиброза, эти участки приводит к разрушению эндометрия, так как фиброз разрушает базальный слой, и регенерация даже после лечения затруднена [38]. Органические повреждения наиболее часто возникают после хирургических вмешательств, то есть после предшествующих травм полости матки, таких как выскабливания полости матки, кесарево сечение, гистерорезектоскопия, полипэктомия, миомэктомия, также в эту группу входят пациенты с синдромом Ашермана. Количество хирургических

абортов и вмешательств в анамнезе пациентки оказывает непосредственное влияние на показатель толщины эндометрия [2]. В группу ятрогенных причин относится прием препаратов, подавляющих рост эндометрия, например, кломифена цитрата - препарата с антиэстрогенным воздействием [15] и противоопухолевое лечение (химио – и лучевая терапия), так как они подавляют рост и пролиферацию тканей [37].

Все вышеперечисленные факторы указывают на вторичное развитие тонкого эндометрия, однако *L. Dain и соавторы* в своей работе, включающей ретроспективный анализ 737 циклов донорства яйцеклеток, описывают случаи идиопатического тонкого эндометрия у некоторых женщин [13]. Такая первично - развившаяся патология эндометрия может быть следствием либо индивидуальной архитектуры матки, либо обусловлена внутренними свойствами эндометрия, оказывающими влияние на его рост и развитие [51].

Основным патогенетическим звеном морфофункциональных изменений эндометрия с изменением и нарушением его рецептивного аппарата является прогрессирующее локальное воспаление, инициатором данного воспаления является возрастание количества лимфоцитарной инфильтрации эндометрия, которая в свою очередь способствует понижению уровня экспрессии эстрогеновых рецепторов в железах и несвоевременной чрезмерной экспрессии прогестероновых рецепторов. Все эти факторы в конечном итоге ведут к дальнейшему прогрессированию фиброза стромы базального эндометрия [46].

A. Hershko-Klement и R. Tepper в своем исследовании, опубликованном в 2016 году в журнале *Fertility and Sterility* указывают на то, что рецептивный аппарат матки и толщина эндометрия зависит не только от уровня локальных половых стероидов, но и имеют прямую корреляцию с количеством циркулирующих эстрогенов в крови, а также с другими факторами, определяющими субэндометриальный кровоток [25].

I. Miwa, H. Tamura и соавторы в своей работе доказали о влиянии нарушения гемодинамики маточного кровотока на любом из его уровней на патофизиологические аспекты возникновения «тонкого» эндометрия. Это обусловлено неблагоприятным влиянием высокого индекса резистентности кровотока в радиальных артериях на пролиферацию железистого эпителия и васкуляризацию эндометрия. Ключевым фактором регуляции ангиогенеза эндометрия является сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF). Следствием уменьшения экспрессии данного фактора является нарушение развития сосудистой сети эндометрия, которое в свою очередь активнее ухудшает состояние субэндометриального кровотока, все эти факторы в дальнейшем приведут к патологически «тонкому» эндометрию [43].

Влияние толщины эндометрия на исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий.

Положительным исходом программ вспомогательных репродуктивных технологий считается: наступление клинической беременности,

продолжение до доношенного срока и как конечный результат – живорождение. Одним из важнейших аспектов, способствующих вышеперечисленному, считается достаточная толщина эндометрия и адекватная его структура в период «окна имплантации». Однако его целевое пороговое значение, которое бы определяло эффективность имплантации до сегодняшнего дня является спорным вопросом. Некоторые ученые ставят под сомнение прогностическую роль толщины эндометрия, оцененную по результатам ультразвукового сканирования. Широкое распространение по всему миру и увеличение потребности с каждым годом программ экстракорпорального оплодотворения инициировало проведение целого ряда исследований, занимающихся изучением вопросов взаимосвязи между целевой толщиной эндометрия и эффективностью исходов программ вспомогательных репродуктивных технологий [32].

Начиная с 1984 года стало уделяться особое внимание толщине эндометрия в программах вспомогательных репродуктивных технологий, с тех самых пор, когда была опубликована первая статья в журнале *Nature* об оптимальной подготовке эндометрия для увеличения шансов имплантации эмбрионов и оптимизации акушерских результатов при экзогенной гормональной подготовке слизистой оболочки матки у молодой женщины с синдромом раннего истощения яичников, которая впоследствии родила здорового ребенка благодаря циклу экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) с использованием донорских яйцеклеток [35].

Одними из первых ученых, изучивших влияние толщины эндометрия на исход программ вспомогательных репродуктивных технологий стали *N. Noyes и соавторы*, опубликовавшие в 1995 году научную статью, описывающую проспективное исследование с вовлечением 516 циклов ЭКО. Авторы сообщили, что показатели частоты имплантации эмбрионов и клинической беременности были значительно выше в группе пациенток, имеющих эндометрий толщиной более 9 мм (42,2%) по сравнению с пациентками другой группы, толщина эндометрия которых составляла менее 9 мм (11,7%; $P < 0,005$). Авторы обратили внимание, что отрицательное влияние на толщину эндометрия оказывает возраст пациенток, а концентрация эстрадиола оказывает положительное влияние, увеличивая толщину внутренней оболочки матки и трехслойную структуру [44].

Y. Shufaro и соавторы в 2008 году изучили 1405 пациенток, прошедших процедуру ЭКО. 13 из 1405 пациенток, что соответствует 0,9%, неоднократно имели тонкий эндометрий менее 7 мм, несмотря на проведенное лечение. Тщательно был изучен их анамнез, возраст, состояние полости матки, протокол лечения и исход. По результатам данного исследования средний возраст пациенток составил 35.9 ± 5.7 лет. Десять пациенток ранее подвергались выскабливанию полости матки. По результатам гистероскопии у четырех женщин были диагностированы и удалены внутриматочные синехии. Конечным выводом авторов

стало заключение, что тонкий невосприимчивый эндометрий связан с хирургическими вмешательствами в полости матки. В данном случае, даже если путем лечения достигнуто адекватное утолщение эндометрия, репродуктивный исход все еще остается плохим [54].

Но значимость толщины эндометрия как предиктора успешности наступления беременности у пациенток в программах экстракорпорального оплодотворения все еще оставалась широко обсуждаемой. Ряд авторов, подвергли сомнению эту взаимосвязь и опубликовали исследования, в которых указывали на отсутствие влияния [12, 42].

Оценке толщины эндометрия в день введения триггера овуляции и изучению корреляции между толщиной эндометрия и частотой наступления беременности посвящено большое количество исследований. Одним из них является исследование *G.Bozdog и соавторов*, в котором прослеживается лучший клинический результат у женщин, величина М-эхо которых составили свыше 14 мм в день введения ХГЧ. В исследовании были ретроспективно оценены 758 женщин прошедших в общей сложности 1087 циклов ЭКО. Пациентки были разделены на три группы на основании толщины эндометрия, зафиксированной в день введения хорионического гонадотропина (ХГЧ). Первая группа 26 пациенток с толщиной < 7 мм (42 цикла), вторая группа 663 пациентки с эндометрием 7-14 мм (956 циклов) и третья группа 69 пациенток с эндометрием > 14 мм (89 циклов). Несмотря на то, что в первой группе (35,0%) наблюдалась тенденция к более низким показателям наступления клинической беременности в сравнении со второй группой (43,1%), но данные показатели не достигли статистической значимости; но этот же показатель был достоверно выше в третьей группе пациенток (59,1%) ($p < 0,05$). Показатели частоты имплантации составили 37,6%, 10,4% и 23,0% соответственно ($p < 0,01$). Так был сделан вывод, что толщина эндометрия менее 7 мм зафиксированная по результатам ультразвукового исследования в день введения триггера ХГЧ связана с наиболее низкими показателями частоты наступления клинической беременности в сравнении с группами, где толщина эндометрия составила 7-14 мм и > 14 мм [5].

M. Kehila и соавторы в 2010 году опубликовали научный труд, в котором было проведено ретроспективное исследование с изучением 414 программ ЭКО. По результатам исследования частота наступления беременности составила 23%. Статистически значимой корреляции возраста женщин с состоянием эндометрия выявлено не было, но была выявлена статистически значимая связь частоты наступления беременности с толщиной эндометрия. Самые высокие показатели беременности были зафиксированы в группе пациенток с толщиной эндометрия свыше 12 мм, это 43%, что в 3 раза выше, чем в группе пациенток с эндометрием менее 12 мм [29].

В противовес данному исследованию, в этом же году *S. Chen и соавторы* опубликовали научный труд, в котором ретроспективно были рассмотрены 2896 циклов ЭКО в период с января 2003 года по декабрь 2008 года. Согласно данному исследованию толщина

эндометрия оценивалась по УЗИ в день введения хорионического гонадотропина человека (ХГЧ), то есть триггера овуляции. Авторы пришли к выводу, что если сохранена трехслойность структуры эндометрия, то его толщина уже не оказывает существенного влияния на частоту наступления беременности. В ходе своей работы ученые доказали, что в случае переноса эмбрионов в полость матки с полноценным по своей структуре эндометрием, но толщиной, не превышающей 7 мм, частота наступления беременности составила 24,4%. Частота наступления беременности осталась на прежнем уровне во второй группе женщин с отсутствием трехслойной структуры эндометрия, но достаточной его толщиной (от 7 до 14 мм). Однако обращает на себя внимание, что в этой группе женщин с отсутствием нормальной структуры эндометрия число самопроизвольных выкидышей значительно увеличивалось. Таким образом, согласно данному исследованию, частота наступления беременности не зависит от толщины и структуры эндометрия, но трехслойность эндометрия является предиктором вынашивания и живорождения [11].

Ряд авторов в своих трудах подчеркивают ключевую роль толщины и слоистости эндометрия как прогностического маркера успешного исхода программ вспомогательных репродуктивных технологий. Причем ключевым вопросом является целевая толщина эндометрия, которая, по мнению одних авторов, должна составлять свыше 7 мм в поперечном сечении при условии сохраненной трехслойности, по мнению других авторов – важна толщина свыше 9 мм [8, 22, 48].

В 2016 году *R. Fang* и соавторами было проведено большое ретроспективное исследование клинических данных 756 пациентов в свежем цикле программ ЭКО/ИКСИ. В ходе данного исследования было обнаружено, что толщина эндометрия в день введения хорионического гонадотропина человека (триггера) является независимым маркером для прогнозирования клинической беременности. Все 756 пациенток были разделены на 3 однородные группы по толщине эндометрия. В 1 группу вошли пациентки с толщиной эндометрия, не превышающей 8 мм, во 2-ую группу от 8 до 14 мм и в 3-ю группу свыше 14 мм. После статистической обработки результатов было обнаружено, что в 1-й группе показатели наступления клинической беременности, имплантации эмбрионов и живорождения достоверно ниже по сравнению со 2-й и 3-й группами ($p < 0,01$), но при этом не было выявлено достоверной разницы ни в количестве самопроизвольных выкидышей, ни в частоте возникновения многоплодной беременности между этими тремя группами. Таким образом, был сделан вывод о тесной взаимосвязи между толщиной эндометрия в день введения триггера ХГЧ с исходом беременности в результате свежего цикла программ экстракорпорального оплодотворения. Наиболее высокие показатели клинической частоты наступления беременности зафиксированы при толщине эндометрия свыше 8 мм, а при толщине более 14 мм не было зафиксировано неблагоприятного исхода беременности [20].

В этом же году было проведено большое ретроспективное исследование, которое внесло

огромный вклад в изучение данного вопроса. *X. Yuan, S. Saravelos* и соавторы включили в исследование 8690 женщин, прошедших 10 787 циклов в период за 5 лет. Толщина эндометрия 8, 11 и 15 мм были определены как 5-й, 50-й и 95-й процентиля соответственно. Всех пациенток разделили на 4 группы в соответствии с толщиной эндометрия. В первую группу были включены все женщины, имеющие эндометрий толщиной менее 8 мм; во второй группе пациентки с эндометрием от 8 до 11 мм, третья группа от 11 до 15 мм; и четвертая группа – свыше 15 мм. Статистическая обработка полученных данных показала существенную вариабельность ($P < 0,001$) в показателях наступления клинической беременности (23,0%, 37,2%, 46,2% и 53,3%), частота живорождений также была выше в той группе, где толщина эндометрия превышала 15 мм (63,3%, 72,0%, 78,1% и 80,3%), частота самопроизвольных выкидышей была наибольшей в первой группе пациентов с толщиной эндометрия не превышающей 8 мм (26,7%, 23,8%, 19,9% и 17,5%) [63].

Y. Wu, X. Gao и соавторы провели ретроспективное когортное исследование, в период с января 2011 г. по декабрь 2013 г. Всего в исследование вошло 2106 циклов ЭКО. Пациенток разделили на четыре группы в соответствии с толщиной эндометрия. 1 группа: < 7 мм, 1 группа: 7-8 мм; 3 группа: 8-14 мм; 4 группа > 14 мм. Частота наступления беременности были значительно ниже в первой группе пациентов в сравнении с тремя оставшимися группами ($p < 0,05$). Лидерами по частоте невынашивания беременности стали пациентки первой группы, у которых толщина эндометрия составляла менее 7 мм. Напротив, у пациенток четвертой группы с показателями толщины эндометрия, превышающими 14 мм, были самые высокие показатели частоты клинической беременности и живорождения. Таким образом, авторы пришли к выводу, что существует тесная корреляция между толщиной эндометрия, зафиксированной в день введения триггера ХГЧ и клиническим исходом программ экстракорпорального оплодотворения у здоровых женщин [61].

Z. Bu, K. Wang u W. Dai ретроспективно изучили данные 2997 пациенток, прошедших переносы криоконсервированных эмбрионов в период с января 2010 г по декабрь 2012 г. Всех пациенток разделили на три группы в зависимости от толщины эндометрия, зафиксированного в день переноса эмбрионов (группа 1: ≤ 8 мм; группа 2: 9-13 мм; группа 3 ≥ 14 мм). Статистический анализ продемонстрировал снижение наступления клинической беременности у пациенток первой группы с толщиной эндометрия менее 8 мм по сравнению с пациентками двух других групп (33,4%, 41,3% и 45,4%, $p < 0,01$), живорождение было также значительно ниже у пациенток с тонким эндометрием (23,8%, 32,2% и 34,0% соответственно). После этого ученые внесли поправки на возраст пациенток, индекс массы тела, исходный уровень фолликуло-стимулирующего гормона, выбранный протокол подготовки пациентки для криопереноса, а также количество и качество перенесенных эмбрионов, при этом существенных различий в показателях до и после корректировки не наблюдалось. Таким образом, ученые пришли к выводу, что толщина эндометрия,

зафиксированная в день переноса эмбрионов у пациенток в криопроколе значительно влияет на исходный результат вне зависимости от других факторов [7].

N. Ma, L. Chen u W. Dai в 2017 году опубликовали научный труд, в котором описываются результаты проведенного ими ретроспективного когортного исследования, в которое были включены 9 952 пациентки, проходившие процедуру ЭКО с использованием собственных ооцитов за 4-х летний период с января 2011 г. по январь 2015 г. Пациенток разделили на три группы в соответствии с толщиной эндометрия. 1 группа ≤ 8 мм; 2 группа от 9 до 14 мм и 3-я группа свыше 15 мм. Анализируемыми данными стали частота живорождения, частота наступления клинической беременности, частота ранних выкидышей и частота возникновения экстрапеческой беременности. В соответствии с полученными результатами, значительные различия ($p < 0,05$) были обнаружены в частоте живорождения (30,38%, 45,73% и 54,55%), частоте наступления клинической беременности (38,57%, 55,04% и 64,32%) и частоте возникновения экстрапеческой беременности (5,58%, 3,48% и 2,19%), при этом, чем толще эндометрий, тем лучше показатели. Но между всеми тремя группами не было обнаружено достоверных различий в частоте возникновения ранних выкидышей (15,64%, 13,44% и 13,05%, $p > 0,05$). Кроме того, согласно данному исследованию, успешная беременность двойней также связана с более толстым эндометрием [36].

Выводы. Несомненно, что толщина эндометрия является важным прогностическим маркером в программах вспомогательных репродуктивных технологий, которую необходимо всегда оценивать перед переносом эмбрионов с помощью трансвагинальной сонографии. Однако до сих пор ученые не пришли к единому мнению о том, какая толщина определяет понятие “тонкий эндометрий”, но многочисленные научные исследования, безусловно, указывают на более низкие показатели успешной имплантации и пролонгированной беременности с уменьшением толщины эндометрия.

На сегодняшний день тонкий эндометрий является сложной и актуальной проблемой, приводящей к ухудшению результатов программ экстракорпорального оплодотворения и увеличению числа акушерских и перинатальных осложнений, но пока не существует единого решения для преодоления этой проблемы.

Таким образом, имеется закономерная корреляционная связь между толщиной эндометрия и показателями результативности программ вспомогательных репродуктивных технологий. Однако, учитывая противоречивость данных литературы, нельзя считать толщину эндометрия единственным маркером при принятии решения об отмене переноса эмбрионов в полость матки. Требуется дальнейшие исследования по оценке молекулярно-генетических и морфологических характеристик эндометрия для изучения взаимосвязи толщины эндометрия с рецептивностью. Понимание этой взаимосвязи впоследствии позволит прогнозировать по толщине

эндометрия шансы на благоприятный исход программ вспомогательных репродуктивных технологий.

Вклад авторов. Все авторы в равной мере принимали участие в написании данной статьи.

Конфликт интересов. Отсутствует

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

Сведение о публикации. Авторы подтверждают, что данная научная статья нигде ранее не была опубликована.

Литература:

1. Alam V., Bernardini L. et al. A prospective study of echographic endometrial characteristics and pregnancy rates during hormonal replacement cycles // J Assist Reprod Genet 1993. 10: 215–19
2. Azumaguchi A., Henmi H., Ohnishi H., et al. Role of dilatation and curettage performed for spontaneous or induced abortion in the etiology of endometrial thinning // J Obstet Gynaecol Res, 2017. 43 (3): 523–9
3. Bakos O., Lundkvist O., Bergh T. Transvaginal sonographic evaluation of endometrial growth and texture in spontaneous ovulatory cycles – a descriptive study // Hum Reprod. 1993. 8:799–806.
4. Basir G.S., O W.S., So W.W., et al. Evaluation of cycle-to-cycle variation of endometrial responsiveness using transvaginal sonography in women undergoing assisted reproduction // Ultrasound Obstet Gynecol. 2002. 19:484–9.
5. Bozdog G., Esinler I., Yarali H. The impact of endometrial thickness and texture on intracytoplasmic sperm injection outcome // J Reprod Med. 2009. 54 (5): 303–11.
6. Bu Z., Sun Y. The impact of endometrial thickness on the day of human chorionic gonadotrophin (hCG): administration on ongoing pregnancy rate in patients with different ovarian response // PLoS One. 2015. 10(12). eCollection 2015.
7. Bu Z., Wang K., Dai W. et al. Endometrial thickness significantly affects clinical pregnancy and live birth rates in frozen-thawed embryo transfer cycles // Gynecol Endocrinol. 2016. 32 (7): 524–8.
8. Casper R. It's time to pay attention to the endometrium // Fertil Steril. 2011. 96: 519–21.
9. Check J.H., Cohen R. Live fetus following embryo transfer in a woman with diminished egg reserve whose maximal endometrial thickness was less than 4 mm // Clin Exp Obstet Gynecol. 2011. 38: 330–2.
10. Check J. The importance of sonographic endometrial parameters in influencing success following embryo transfer in the modern era and therapeutic options – part 1: the importance of late proliferative phase endometrial thickness // Clin Exp Obstet Gynecol. 2011. 38 (3): 197–200
11. Chen S., Wu F., Luo C. et al. Combined analysis of endometrial thickness and pattern in predicting outcome of in vitro fertilization and embryo transfer: a retrospective cohort study // Reprod Biol Endocrinol. 2010. 24-30
12. Corbacioğlu A., Baysal B. Effects of endometrial thickness and echogenic pattern on assisted reproductive treatment outcome // Clin Exp Obstet Gynecol. 2009. 36 (3): 145–7.

13. Dain L., Bider D., Levron J., Zinchenko V., Westler S., Dimfeld M. Thin endometrium in donor oocyte recipients: Enigma or obstacle for implantation? // *Fertil Steril*. 2013. 100:1289-95.
14. Danhof N.A., Eekelen R., Repping S., Mol B.W., Veen F., Wely M., et al. Endometrial thickness as a biomarker for ongoing pregnancy in IUI for unexplained subfertility: a secondary analysis // *Hum Reprod Open* 2020. 2020:h0z024.
15. Dehbashi S., Parsanezhad M.E., Alborzi S., Zarei A. Effect of clomiphene citrate on endometrium thickness and echogenic patterns // *Int J Gynaecol Obstet*. 2003. 6:49-53.
16. Dix E., Check J.H. Successful pregnancies following embryo transfer despite very thin late proliferative endometrium // *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2010. 37: 15–6.
17. El-Toukhy T., Coomarasamy A., Khairy M., et al. The relationship between endometrial thickness and outcome of medicated frozen embryo replacement cycles // *Fertil Steril*. 2008. 89: 832–9.
18. Esmailzadeh S., Faramarzi M. Endometrial thickness and pregnancy outcome after intrauterine insemination // *Fertil Steril*. 2007. 88:432–437.
19. Fanchin R. Assessing uterine receptivity in 2001: ultrasonographic glances at the new millennium // *Ann N Y Acad Sci*. 2001. 943, 185-202.
20. Fang R., Cai L., Xiong F. et al. The effect of endometrial thickness on the day of hCG administration on pregnancy outcome in the first fresh IVF/ICSI cycle // *Gynecol Endocrinol*. 2016. 32 (6): 473–6
21. Gao G., Cui X., Li S., Ding P., Zhang S., Zhang Y. Endometrial thickness and IVF cycle outcomes: a meta-analysis // *Reprod Biomed Online*. 2020. 40:124–33.
22. Gleicher N., Vidali A., Barad D.H. Successful treatment of unresponsive thin endometrium // *Fertil Steril*. 2011. 95:2123.e13–17.
23. Gonen Y., Casper R.F., Jacobson W., Blankier J. Endometrial thickness and growth during ovarian stimulation: a possible predictor of implantation in in vitro fertilization // *Fertil Steril*. 1989. 52:446–50.
24. Grow D.R., Iromloo K. Oral contraceptives maintain a very thin endometrium before operative hysteroscopy // *Fertil Steril*. 2006. 85:204–207.
25. Hershko-Klement A., Tepper R. Ultrasound in assisted reproduction: a call to fill the endometrial gap // *Fertil Steril*. 2016 Jun. 105(6):1394-1402.e4.
26. Hock D.L., Bohrer M.K., Ananth C.V., Kemmann E. Sonographic assessment of endometrial pattern and thickness in patients treated with clomiphene citrate, human menopausal gonadotropins, and intrauterine insemination // *Fertil Steril*. 1997. 68:242–245.
27. Isaacs Jr. J.D., Wells C.S., Williams D.B., et al. Endometrial thickness is a valid monitoring parameter in cycles of ovulation induction with metopins alone // *Fertil Steril*. 1996. 65:262–6.
28. Kasius A., Smit J.G., Torrance H.L., Eijkemans M.J., Mol B.W., Opmeer B.C., et al. Endometrial thickness and pregnancy rates after IVF: A systematic review and meta-analysis // *Hum Reprod Update*. 2014. 20:530-41.
29. Kehila M., Kebaili S., Bougmiza I. et al. Endometrial thickness in in vitro fertilization. A study of 414 cases // *Tunis Med*. 2010. 88 (12): 928–32.
30. Khan M., Shaikh A., Ratnani R. Ultrasonography and Doppler Study to Predict Uterine Receptivity in Infertile Patients Undergoing Embryo Transfer // *J Obstet Gynaecol India*. 2016. 66 (Suppl. 1): 377–82
31. Kovacs P., Matyas S., Boda K., Kaali S.G., The effect of endometrial thickness on IVF/ICSI outcome // *Hum Reprod*. 2003. 18, 2337-2341.
32. Kumbak B., Erden H.F., Tosun S, Akbas H., Ulug U., Bahçeci M. Outcome of assisted reproduction treatment in patients with endometrial thickness less than 7 mm // *Reprod Biomed Online*. 2009. 18:79-84.
33. Liao S., Wang R., Hu C., Pan W., Pan W., Yu D., et al. Analysis of endometrial thickness patterns and pregnancy outcomes considering 12,991 fresh IVF cycles // *BMC Med Inform Decis Mak*. 2021. 21:1–13.
34. Liu K.E., Hartman M., Hartman A., Luo Z.C., Mahutte N. The impact of a thin endometrial lining on fresh and frozen-thaw IVF outcomes: an analysis of over 40,000 embryo transfers // *Hum Reprod*. 2018. 33:1883–8.
35. Lutjen P., Trounson A., Leeton J., et al. The establishment and maintenance of pregnancy using in vitro fertilization and embryo donation in a patient with primary ovarian failure // *Nature*. 1984. 307: 174–5: 998–1004.
36. Ma N., Chen L., Dai W. et al. Influence of endometrial thickness on treatment outcomes following in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection // *Reprod Biol Endocrinol*. 2017. 15:5
37. Madsen B.L., Giudice L., Donaldson S.S. Radiation-induced premature menopause: a misconception // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995. 32:1461-4.
38. Mahajan N., Sharma S. The endometrium in assisted reproductive technology: How thin is thin? // *J Hum Reprod Sci*. 2016 Jan-Mar. 9(1):3-8.
39. Mahutte N., Hartman M., Meng L., Lanes A., Luo Z.C., Liu K.E. Optimal endometrial thickness in fresh and frozen-thaw in vitro fertilization cycles: an analysis of live birth rates from 96,000 autologous embryo transfers // *Fertil Steril*. 2022. 117:792–800.
40. Makker A., Singh M.M. Endometrial receptivity: clinical assessment in relation to fertility, infertility, and antifertility // *Med Res Rev*. 2006. 26:699–746.
41. McWilliams G.D., Frattarelli J.L. Changes in measured endometrial thickness predict in vitro fertilization success // *Fertil Steril*. 2007. 88: 74–81.
42. Meybodi M., Afkhami-Ardekani M., Rashidi M. et al. Prevalence of abnormal serum alanine aminotransferase levels in type 2 diabetic patients in Iran // *Pak J Biol Sci*. 2008. 11 (18): 2274–7.
43. Miwa I., Tamura H., Takasaki A., et al. Pathophysiologic features of “thin” endometrium // *Fertil Steril*. 2009. 91. 998-1004.
44. Noyes N., Liu H., Sultan K. et al. Endometrial thickness appears to be a significant factor in embryo implantation in in-vitro fertilization // *Human Reprod*. 1995. 10: 919–22.
45. Onogi S., Ezoe K., Nishihara S., Fukuda J., Kobayashi T., Kato K. Endometrial thickness on the day of the LH surge: an effective predictor of pregnancy outcomes after modified natural cycle-frozen blastocyst transfer // *Hum Reprod Open*. 2020. 2020:h0aa060.
46. Orazov M.R., Radzinsky V. E., Khamoshina M.B., Kaygorodova L.A., Toktar L.R., Pokul L.V., Tulupova M.S.

The secrets of reproductive failure: a «thin» endometrium // *Reproduction problems*. 2018. 2 (35). 7-17

47. Patel J.A., Patel A.J., Banker J.M., Shah S.I., Banker M. Effect of endometrial thickness and duration of estrogen supplementation on in vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection outcomes in fresh ovum/embryo donation cycles // *J Hum Reprod Sci*. 2021. 14:167–74.

48. Paulson R.J. Hormonal induction of endometrial receptivity // *Fertil Steril*. 2011. 213:530–5.

49. Pedri S., Lico D., Di Cello A., D'Alessandro P., Vaiarelli A., Alviggi E. et al. Thin endometrium in patient undergoing Assisted Reproductive Technology: pathogenesis and treatment // *Current January*. 2017. 3(1):1-1.

50. Quaas A.M., Gavrizi S.Z., Peck J.D., Diamond M., Legro R., Robinson R., et al. Endometrial thickness after ovarian stimulation with gonadotropin, clomiphene, or letrozole for unexplained infertility, and association with treatment outcomes // *Fertil Steril*. 2021. 115:213–20.

51. Scioscia M., Lamanna G., Lorusso F. et al. Characterization of endometrial growth in proliferative and early luteal phase in IVF cycles // *Reprod Biomed Online*. 2009. 18:73-8.

52. Shapiro H., Cowell C., Casper R.F. The use of vaginal ultrasound for monitoring endometrial preparation in a donor oocyte program // *Fertil Steril*. 1993. 59:1055

53. Sher G., Herbert C., Maassarani G., Jacobs M.H. Assessment of the late proliferative phase endometrium by ultrasonography in patients undergoing in vitro fertilization and embryo transfer (IVF/ET) // *Hum Reprod*. 1991. 6(2): 232-37

54. Shufaro Y., Simon A., Laufer N., Fatum M. Thin unresponsive endometrium—a possible complication of surgical curettage compromising ART outcome // *J Ass Reprod Genet*. 2008. 25: 421–5.

55. Simeonov M., Sapir O., Lande Y., Ben-Haroush A., Oron G., Shlush E., et al. The entire range of trigger-day endometrial thickness in fresh IVF cycles is independently correlated with live birth rate // *Reprod Biomed Online*. 2020. 41: 239–47.

56. Sunderam S., Kissin D., Crawford S., Folger S., Jamieson D., et al., Assisted reproductive technology

surveillance—United States // *MMWR Surveill Summ*. 2014. 21. 63(10):1-28.

57. United Nations and Department of Economic and Social Affairs Population Division // *Reproductive Health Policies*. 2017 Data Booklet (ST/ESA/SER.A/396).

58. Wang L., Qiao J., Li R., Zhen X., Liu Z. Role of endometrial blood flow assessment with color Doppler energy in predicting pregnancy outcome of IVF-ET cycles // *Reprod Biol Endocrinol*. 2010. 8, 122.

59. Weiss N.S., van Vliet M.N., Limpens J., Hompes P.G., Lambalk C.B., Mochtar M.H., et al. Endometrial thickness in women undergoing IUI with ovarian stimulation. How thick is too thin? A systematic review and meta-analysis // *Hum Reprod*. 2017. 32:1009–18.

60. Weissman A., Gotlieb L., Casper R.F. The detrimental effect of increased endometrial thickness on implantation and pregnancy rates and outcome in in vitro fertilization program // *Fertil Steril*. 1999. 71:147–9.

61. Wu Y., Gao X., Lu X., X J., Jiang S., Sun Y., Xi X. Endometrial thickness affects the outcome of in vitro fertilization and embryo transfer in normal responders after GnRH antagonist administration // *Reprod Biol Endocrinol*. 2014. 12, 96.

62. Xiao Z., Zhou X., Xu W., Yang J., Xie Q., Natural cycle is superior to hormone replacement therapy cycle for vitrified-preserved frozen-thawed embryo transfer // *Syst Biol Reprod Med*. 2012. 58, 107-112.

63. Yuan X., Saravelos S., Wang Q. et al., Endometrial thickness as a predictor of pregnancy outcomes in 10787 fresh IVF-ICSI cycles // *Reprod Biomed Online*. 2016. 33 (2): 197–205.

64. Zegers-Hochschild F., Dyer S, Chambers GM, Adamson GD, Banker M, De Mouzon J, Ishihara O, Kupka M, Mansour R. ART utilization: an indicator of access to infertility care // *Reprod BioMed Online*. 2020. 41:6–9.

65. Zenke U., Chetkowski R.J. Transfer and uterine factors are the major recipient related determinants of success with donor eggs // *Fertil Steril*. 2004. 82:850–6.

66. Zhang X., Chen C.H., Confino E. Increased endometrial thickness is associated with improved treatment outcome for selected patient undergoing in vitro fertilization: embryo transfer // *Fertil Steril*. 2005. 83:336–40.

Контактная информация:

Забродина Юлия Валерьевна – докторант 1 года специальности «Медицина» НАО «Медицинский университет Астана», г. Нур-Султан, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: 010000, Республика Казахстан, г. Нур-Султан, ул. Алии Молдагуловой, 28.

E-mail: zabrodinayuliya@mail.ru

Телефон: +77051151200, +77751655716

Получена: 17 сентября 2022 / Принята: 19 февраля 2023 / Опубликовано online: 28 февраля 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.1.027

УДК 616.3-008.87-053.3

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ СТАНОВЛЕНИЯ И ДИНАМИКИ МИКРОБИОТЫ У МЛАДЕНЦЕВ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Зарина Қ. Мейірманова¹, <https://orcid.org/0000-0002-4997-6704>

Марина А. Моренко¹, <https://orcid.org/0000-0001-9553-3560>

Ксения В. Шнайдер¹, <https://orcid.org/0000-0002-4919-1878>

Бакыткуль Ж. Токтабаева², <https://orcid.org/0000-0001-5899-1247>

Самат С. Кожакметов³, <https://orcid.org/0000-0001-9668-0327>

Ирина Н. Захарова⁴,

Арайлым Қ. Дүйсебаева¹, <https://orcid.org/0000-0003-4249-7652>

Мадина Р. Гатауова¹, <https://orcid.org/0000-0002-6517-192X>

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

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

³ ЧУ «Центр наук о жизни» АОО «Назарбаев Университет», г. Астана, Республика Казахстан;

⁴ Кафедра педиатрии им. акад. Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей», г. Москва, Россия Федерация.

Резюме

Актуальность: Микробиом человека представляет собой сложную и динамичную экосистему. Он играет важную роль в метаболизме и физиологии хозяина. Исследования показывают критическую взаимосвязь между микробиомом человека и метаболизмом хозяина. Взаимодействие между микробиомом и метаболизмом хозяина влияет на здоровье и болезни человека. Требуется дополнительные исследования с использованием новых технологий, чтобы лучше понять формирование микробиоты.

Цель: Общая характеристика современных сведений о траекториях формирования микробиома младенцев.

Стратегия поиска: Проведен поиск научных публикаций, находящихся в открытом доступе, с использованием следующих баз данных научных публикаций и специализированных поисковых систем: PubMed, Google Scholar, Web of Science, Cyberleninka. Проанализирован ряд оригинальных публикаций и обзоров по направлению исследования за последние 10 лет. В результате поиска нами было изучено 1695 зарубежных и русскоязычных публикаций, из них в данный обзор вошли 78 публикаций. **Критерии включения:** Публикации уровня доказательности А, В: мета-анализы, систематические обзоры, когортные и поперечные исследования. **Критерии исключения:** краткие отчеты, газетные статьи и мнение экспертов в виде коротких сообщений.

Результаты и выводы: Мы проанализировали современные данные по микробиому кишечника младенцев и оценили влияние способа родов и кормления на его формирование. В отличие от младенцев, родившихся естественным путем, микробиота кишечника младенцев, родившихся путем кесарева сечения, показала значительно меньшее сходство с их материнским микробиомом. Значительное влияние на состав и функции микробиоты на ранних стадиях оказывает вид вскармливания (естественное или искусственное), а также введение прикорма в рацион младенцев. Состав микробиоты и экологическая сеть имели отличительные особенности под влиянием социальных детерминантов здоровья. Эти результаты создают основу для понимания взаимодействия между микробиомом кишечника и организмом человека в раннем возрасте.

Ключевые слова: микробиом младенцев, кишечный микробиом, дети.

Abstract

THE CURRENT STATE OF THE PROBLEM OF THE FORMATION AND DYNAMICS OF THE INFANTS' MICROBIOTA. LITERATURE REVIEW

Zarina K. Meirmanova¹, <https://orcid.org/0000-0002-4997-6704>

Marina A. Morenko¹, <https://orcid.org/0000-0001-9553-3560>

Kseniya V. Shnaider¹, <https://orcid.org/0000-0002-4919-1878>

Bakytkul Zh. Toktabayeva², <https://orcid.org/0000-0001-5899-1247>

Samat S. Kozhakhmetov³, <https://orcid.org/0000-0001-9668-0327>

Irina N. Zakharova⁴,

Arailym K. Duysebaeva¹, <https://orcid.org/0000-0003-4249-7652>

Madina R. Gatauova¹, <https://orcid.org/0000-0002-6517-192X>

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

²NJSC "Semey Medical University", Semey, Republic of Kazakhstan;

³ "Center for Life Sciences", "Nazarbayev University", Astana, Republic of Kazakhstan;

⁴ Department of Pediatrics named after academician G.N. Speransky, «National Medical Research Center for Children's Health», Moscow, Russian Federation.

Relevance: The human's microbiome is a complex and dynamic ecosystem. It plays an important role in the metabolism and physiology of the individual. Research shows a critical relationship between the human microbiome and individual's metabolism. The interaction between the microbiome and human's metabolism affects human health and disease. The more researches are needed with the usage of new technologies for better understanding the formation of the microbiota.

The Aim: General characteristics of modern information about the trajectories of the formation of the microbiome of infants.

Search strategy: The search for publicly available scientific publications was carried out using the following databases of scientific publications and specialized search engines: PubMed, Google Scholar, Web of Science, Cyberleninca. A number of original publications and reviews in the field of research over the past 10 years have been analyzed. As a result of the search, we studied 1695 foreign and russian-language publications, of which 78 publications were included in this review.

Inclusion criteria: Evidence level A, B publications: meta-analyses, systematic reviews, cohort and cross-sectional studies. **Exclusion criteria:** short reports, newspaper articles and expert opinion in the form of short messages.

Results and conclusions: We have analyzed current data on the infant's gut microbiome and assessed the impact of delivery and feeding patterns on its development. Unlike infants born vaginally, the gut microbiota of infants born by caesarean section showed significantly less similarity to their maternal microbiome. The type of feeding (natural or artificial), as well as the introduction of complementary foods into the diet of infants, has a significant impact on the composition and functions of the microbiota in the early stages. The composition of the microbiota and the ecological network had distinctive features influenced by the social determinants of health. These results form the basis for understanding the interaction between the gut's microbiome and the human's body at an early age.

Key words: infant microbiome, gut microbiome, children.

Түйіндеме

НӨРЕСТЕЛЕРДЕГІ МИКРОБИОТАНЫҢ ҚАЛЫПТАСУЫ МЕН ДИНАМИКАСЫ МӘСЕЛЕСІНІҢ ҚАЗІРГІ ЖАҒДАЙЫ. ӘДЕБИЕТТІК ШОЛУ

Зарина Қ. Мейірманова¹, <https://orcid.org/0000-0002-4997-6704>

Марина А. Моренко¹, <https://orcid.org/0000-0001-9553-3560>

Ксения В. Шнайдер¹, <https://orcid.org/0000-0002-4919-1878>

Бакыткуль Ж. Токтабаева², <https://orcid.org/0000-0001-5899-1247>

Самат С. Кожаметов³, <https://orcid.org/0000-0001-9668-0327>

Ирина Н. Захарова⁴,

Арайлым Қ. Дүйсебаева¹, <https://orcid.org/0000-0003-4249-7652>

Мадина Р. Гатауова¹, <https://orcid.org/0000-0002-6517-192X>

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

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

³ «Өмір туралы ғылымдар орталығы» ЖМ, «Назарбаев Университеті» БАҰ, Астана қ., Қазақстан Республикасы;

⁴ Академик Г.Н. Сперанский атындағы педиатрия кафедрасы, Балалар денсаулығының ұлттық медициналық ғылыми орталығы, Мәскеу қ., Ресей Федерациясы.

Өзектілігі: Адам микробиомасы күрделі және динамикалық экожүйе құрайды. Ол иесінің зат алмасуы мен физиологиясында маңызды рөл атқарады. Зерттеулер нәтижесі адам микробиомасы мен иесінің метаболизмі арасындағы маңызды қарым-қатынасты көрсетеді. Адам денсаулығы мен ауруларына микробиома мен иесінің метаболизмі арасындағы өзара әрекеттесу әсер етеді. Микробиотаның қалыптасуын жақсырақ түсіну үшін жаңа технологияларды қолдану арқылы көбірек зерттеулер қажет.

Мақсаты: Нәрестелердің микробиомасының қалыптасу траекториялары туралы қазіргі ақпараттардың жалпы сипаттамасы.

Іздеу стратегиясы: Жалпыға қолжетімді ғылыми жарияланымдарды іздеу келесі ғылыми басылымдардың дерекқорлары мен мамандандырылған іздеу жүйелерінің көмегімен жүзеге асырылды: PubMed, Google Scholar, Web of Science, Cyberleninca. Соңғы 10 жылдағы зерттеу саласындағы бірқатар түпнұсқа жарияланымдар мен шолулар сарапталды. Ізденіс нәтижесінде 1695 шетелдік және орыс тілді басылымдарды зерттедік, оның ішінде 78

басылым осы шолуға қосылды. *Қосу критерийлері:* А, В дәлелділік деңгейінің жарияланымдары: мета-талдаулар, жүйелі шолулар, когорттық және көлденең зерттеулер. *Шығару критерийлері:* қысқаша есептер, газет мақалалары және қысқа хабарламалар түріндегі сарапшылардың пікірі.

Нәтижелер мен қорытындылар: Біз нәрестенің ішек микробиомасы туралы ағымдағы деректерді талдадық және оның қалыптасуына босану және тамақтандыру түрінің әсерін бағаладық. Қынаптық жолмен туылған нәрестелерден айырмашылығы, кесарь тілігі арқылы туған нәрестелердің ішек микробиотасының аналық микробиомаға ұқсастығы айтарлықтай аз болды. Тамақтандыру түрі (табиғи немесе жасанды), сондай-ақ нәрестелердің рационына қосымша тағамдарды енгізу ерте кезеңдердегі микробиотаның құрамы мен функцияларына айтарлықтай әсер етеді. Денсаулықтың әлеуметтік детерминанттары әсерінен микробиотаның және экологиялық желінің құрамы ерекше белгілерге ие болды. Бұл нәтижелер ерте жаста ішек микробиомасы мен адам ағзасының өзара әрекеттесуін түсінуге негіз болады.

Түйінді сөздер: нәресте микробиомасы, ішек микробиомасы, балалар.

Библиографическая ссылка:

Мейрманова З.Қ., Моренко М.А., Шнайдер К.В., Токтабаева Б.Ж., Кожакметов С.С., Захарова И.Н., Дүйсебаева А.Қ., Гатауова М.Р. Современное состояние проблемы становления и динамики микробиоты у младенцев. Обзор литературы // Наука и Здравоохранение. 2023. 1(Т.25). С. 232-242. doi 10.34689/SH.2023.25.1.027

Meirmanova Z.K., Morenko M.A., Shneider K.V., Toktabayeva B.Zh., Kozhakhmetov S.S., Zakharova I.N., Duysebaeva A.K., Gatauova M.R. The current state of the problem of the formation and dynamics of the infants' microbiota. Literature review // Nauka i Zdravookhraneniye [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 1, pp. 232-242. doi 10.34689/SH.2023.25.1.027

Мейрманова З.Қ., Моренко М.А., Шнайдер К.В., Токтабаева Б.Ж., Кожакметов С.С., Захарова И.Н., Дүйсебаева А.Қ., Гатауова М.Р. Нәрестелердегі микробиотаның қалыптасуы мен динамикасы мәселесінің қазіргі жағдайы. Әдебиеттік шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2023. 1 (Т.25). Б. 232-242. doi 10.34689/SH.2023.25.1.027

Актуальность

В последние годы отмечается большой интерес к проблеме формирования микробиоты кишечника у детей, особенно в раннем возрасте. Прежде всего, это обусловлено тем, что в представлении о микробиоценозе различных биотопов организма человека произошли значительные изменения, и сегодня появилась возможность генотипического подхода к идентификации многочисленного микробного сообщества и ранее не изученных видов бактерий. Это стало возможным с появлением метагеномики - науки, изучающей последовательность фрагментов ДНК смешанной микробной популяции, включая культивируемые и, что особенно актуально, некультивируемые виды микроорганизмов [1]. Микробиом человека – это сообщество бактерий, которое каждый из нас имеет внутри и снаружи своего тела.

Цель: показать общие современные сведения о состоянии проблемы становления и динамики микробиома у младенцев путем проведения обзора литературы.

Стратегия поиска:

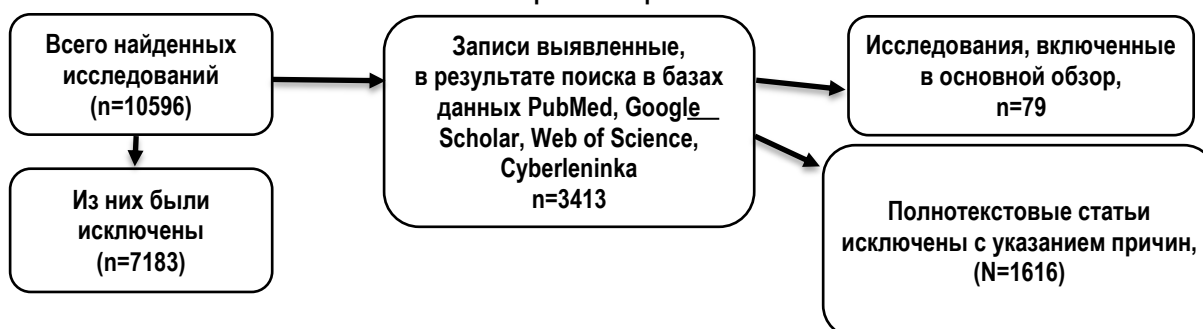
Нами был проведен поиск источников, по ключевым словам: микробиом младенцев, кишечный микробиом, дети - в научных базах PubMed, Google Scholar, Web of Science, Cyberleninka. Глубина поиска составила 10 лет (с 2013 по 2022 г). Источники отбирались в соответствии с целью обзора литературы. Преимущество отдавалось публикациям в рецензируемых изданиях. На первом этапе был отобран общий массив статей, из которого были отфильтрованы наиболее подходящие по ключевым словам и контексту. В результате поиска нами было изучено 3413 зарубежных и русскоязычных публикаций.

На втором этапе производился анализ источника и выделение информационных блоков, после исключения схожих и повторяющихся работ, для последующего анализа потенциально релевантными были отобраны 1695, из них в данный обзор вошли 79 публикаций.

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

Критерии исключения: краткие отчеты, газетные статьи и мнение экспертов в виде коротких сообщений.

Алгоритм отбора статей



Результаты поиска

Формирование микробиома начинается внутриутробно и продолжается на протяжении многих лет постнатально. Результаты научных исследований позволили обнаружить микробные ДНК и клеточные структуры кишечных бактерий в плаценте и амниотической жидкости еще до начала родов, то есть до разрыва плодных оболочек [7, 49, 62].

Сложность структуры микробиома человека отражается в том, что на разных участках тела (кожа, кишечник и дыхательные пути и т.д.) наблюдаются разные микробные сообщества. Человеческая жизнь зависит от триллиона микробных клеток, которые образуя симбиотические отношения, эволюционируют совместно с человеком-хозяином. Взаимодействия между микробиотой и хозяином модулируют важные аспекты нормальной физиологии, метаболизма, иммунитета и неврологической функции хозяина [4,35].

В течение многих лет считалось, что среда внутриутробного развития плода стерильна, а колонизация кишечника младенца начинается во время родов. Результаты исследования свидетельствуют о том, что плацентарный микробиом имеет не только один специфический и уникальный источник колонизации, а также то, что селективные бактерии, передающиеся от материнских микробиомов, могут способствовать формированию плацентарного микробиома [2].

Микробная колонизация кишечника младенца может начаться до рождения, поскольку дополнительные данные свидетельствуют о микробной колонизации плаценты, амниотической жидкости и пуповины [2].

Обсуждение

Традиционно считается, что микробная колонизация полости рта происходит после рождения, однако исследования последних лет показали, что микробиом человека уже формируется до его рождения. В исследованиях (авторы) сообщалось о присутствии микроорганизмов в амниотической жидкости у 70% беременных женщин и, в частности, о присутствии нескольких оральных микроорганизмов, таких как *Streptococcus*, *Fusobacterium*, *Neisseria*, *Prevotella* и *Porphyromonas* [8].

Исследователи из Техаса, США *K. Aagaard* и соавторы собрали 320 образцов плаценты в стерильных условиях и обнаружили уникальную нишу микробиома плаценты, которая наиболее близко напоминала микробиом полости рта человека [2,29].

Чтобы оценить происхождение плацентарного микробиома, *Gomez-Arango* и соавторы исследовали беременных женщин, получая микробиоту из трех участков тела: кишечник, ротовая полость и плацента. Во всех образцах были обнаружены *Prevotella*, *Streptococcus* и *Veillonella*. Микробиом плаценты не содержал особых основных микроорганизмов по сравнению с микроорганизмами, обитающими в кишечнике и ротовой полости [29].

В течение первых лет жизни микробиота новорожденных очень динамична и претерпевает быстрые изменения состава в направлении стабильной взрослой структуры, которая содержит различные

микробные сообщества уникального состава и функции в определенных участках тела [8].

Различные региональные поверхности кожи имеют разный состав и специфичность микробных сообществ, что подтверждается исследованием микробиома кожи [25,12]. На коже человека находятся самые разнообразные сообщества комменсалов в организме, насчитывающие более 1000 различных видов бактерий из 19 различных типов [42]. Хотя существуют уникальные особенности конкретных участков кожи, некоторые общие черты микробных сообществ кожи отражают общую физиологию кожи. Исследования также продемонстрировали различия в микробиомах кожи на разных этапах жизни. Например, дети до пубертатного периода, имеют более низкое относительное содержание видов *Corynebacterium* и *Cutibacterium* и большее разнообразие кожных грибов по сравнению с более половозрелыми [37].

Микробиом кожи младенцев может дать большое представление о разнообразии бактерий и поэтому является особенно активной областью исследований [20,39]. Дети в возрасте от 2 дней имеют специфические различия в микробиомах кожи, которые могут повлиять на будущее развитие заболевания [39,6].

Неонатальный и младенческий периоды являются важными этапами в формировании микробного сообщества кишечника [18, 64].

На микробную колонизацию кишечника после рождения влияет ряд факторов, включая гестационный возраст, способ родов, индекс массы тела матери, методы кормления младенцев, воздействие антибиотиков, генетику младенцев, окружающая среда и количество детей в семье. Кроме того, тип родов (естественные или кесарево сечение) является важным фактором, определяющим раннюю колонизацию кишечника новорожденных [23].

Сразу после рождения бактериальные ниши в разных средах обитания новорожденного (ротовой, носоглоточной, коже и кишечнике) очень похожи друг на друга [60].

Дети, рожденные при естественных родах, первоначально получают свою кишечную микробиоту из материнских вагинальных и фекальных источников, в то время как дети, рожденные путем кесарева сечения, первоначально колонизируются микробиотой, связанной с кожей матери [51,56,71].

В течении 24–48 часов у младенцев, рожденных через естественные родовые пути, происходит заселение факультативных анаэробных бактерий (*Enterobacteriaceae*, *Escherichia coli*, *Lactobacillus*, *Streptococcus*), среди которых преобладают *Lactobacillus* [3,24]. Потребляя кислород, диффундирующий сквозь стену кишечного тракта, они делают бескислородную среду и обеспечивают базу для заселения анаэробными пищеварительными микробами [27]. Через 1–2 дня заселяются облигатные анаэробные бактерии, такие как *Bifidobacterium*, которые обнаруживаются в кишечной микробиоте на протяжении всей жизни. В целом, в толстой кишке находится больше 90% анаэробных микробов, этих как *Bifidobacterium*, *Eubacterium* и *Bacteroides* [24].

Первичная микробиота, в частности *Lactobacillus fermentum*, обеспечивает более низкий pH желудочно-кишечного тракта и оказывает бактериостатическое и антибактериальное действие, а *Bifidobacterium* и *Bacteroides*, являясь вторичной микробиотой, расщепляют сложные углеводы, выполняющие иммуномодулирующие функции и обеспечивают профилактику инфекций [13].

Проведено сравнительное изучение кишечной микробиоты с использованием методики секвенирования гена 16SPHK на 3, 7, 14-й дни жизни новорожденного. На протяжении всего этого срока у детей после естественных родов содержание микробов-комменсалов увеличивалось более значительно, чем после кесарева сечения [40].

Бактериальный профиль младенцев, рожденных путем кесарева сечения, напоминает бактериальный профиль кожи матери и представлен преимущественно *Staphylococcus*, *Corynebacterium*, *Slackia*, *Veillonella* и *Propionibacterium* spp., [52] также *Clostridium difficile* и сохраняются длительно. В 3–4 мес. бактериальное разнообразие было на 70% меньше, чем при естественных родах [58,70].

В течение первого года жизни у детей, рожденных путем кесарева сечения, наблюдались задержка колонизации микробиоты и значительные таксономические различия по сравнению с естественными родами, но эти различия через 5 месяцев после рождения были нивелированы [38].

У младенцев, родившихся естественным путем, по сравнению с младенцами, родившимися с помощью кесарева сечения, кишечная микробиота богата *Bifidobacterium* spp. и в то же время отмечается снижение *Klebsiella* и *Enterococcus* spp. [65]. В другом недавнем исследовании было показано, что у младенцев, рожденных с помощью кесарева сечения, в кишечной микробиоте встречаются реже *B.thetaiotaomicron* или *B. fragilis*.

В систематическом обзоре литературы влияние способа родоразрешения на кишечную микробиоту младенцев указывает на значительную разницу между естественными родами и родоразрешением путем кесарева сечения у детей в первые 3 месяца, а в более позднем возрасте (6-12 месяцев) при введении прикорма, вид родоразрешения оказывал меньшее влияние на состав кишечного микробиома [54,61].

Кроме того, в лонгитюдном когортном исследовании не было найдено различие в кишечной микробиоте между кесаревым сечением и естественными родами у детей старше 6 недель после рождения [18].

M.G. Dominguez-Bello et al. удалось сравнить микробиом кожи детей этих двух групп сразу после рождения. При естественных родах он напоминал микробиоту влагалища их матери, а после кесарева сечения оказался больше похож на микробиом поверхности кожи. Эти исследования демонстрируют, что влияние способа родоразрешения на кишечную микробиоту уменьшается или теряется с течением времени [24].

Известно что, грудное молоко - лучшее питание для младенцев, которое имеет уникальные факторы, стимулирующие первичную микробиоту кишечника, включая множество различных сложных

олигосахаридов и иммуномодулирующих компонентов, которые являются источником энергии и жизненно важных питательных веществ для младенцев [30,47].

Большое число исследований показало роль грудного вскармливания или смеси на состав кишечной микробиоты младенца [14, 32,53,72].

Микробиом грудного молока варьируется в зависимости от индекса массы тела матери, географического положения, продолжительности беременности, лактации и способа родов [15,43,75].

Bifidobacterium и *Lactobacillus* spp. присутствуют в грудном молоке, а также в фекалиях матери и новорожденного, что предполагает их потенциальную передачу от матери к ребенку через грудное вскармливание [38,50]. Эти группы бактерий уже давно известны своей полезной ролью в ингибировании колонизации патогенов и в выработке витаминов, модуляции иммунного ответа и поддержании барьерной функции кишечника [28,31]. Доказано, что наряду с *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* spp. в грудном молоке находятся в низких титрах около 400 разновидностей непатогенных бактерий рода *Streptococcus*, *Micrococcus*, *Staphylococcus*, *Corynebacterium* и других, а также огромное количество их ДНК [10].

В научных работах ряда авторов доказано, что у детей, находящихся на исключительно грудном вскармливании, в кишечнике доминируют младенческие виды бифидобактерии таких как *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis*, *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis*, *Bifidobacterium breve* [8,68,79].

У детей, находящихся на искусственном вскармливании, преобладают *C. difficile*, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter* spp., *Granulicatella adiacens* и *Bilophila wadsworthia*. У младенцев, получающих прикорм, в кишечной микробиоте преобладают *Ruminococcaceae*, *Bacteroides* spp. и *Lachnospiraceae* из отряда *Clostridia* [9,11,44].

В исследовании *J. Ma и соавторов* из Китая, отмечено, что у детей, находящихся на грудном вскармливании, по сравнению с младенцами, находящимися на искусственном вскармливании, кишечная микробиота богата *Bifidobacterium* и *Bacteroides* spp., а *Streptococcus* и *Enterococcus* spp. содержатся в меньшем количестве [53].

Грудное вскармливание оказывает существенное влияние на состав кишечной микробиоты младенцев, благодаря преобладанию бифидобактерий в течение первого года жизни [48]. Также становится очевидным, что грудное вскармливание и их последующее воздействие на кишечную микробиоту младенцев оказывают как краткосрочное, так и долгосрочное воздействие на здоровье в более позднем детстве [12,55]. Это было доказано в плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании [5].

Исследователи из США *R. Cabrera-Rubio и соавторы* не ограничились двумя группами, они выделили экстренное кесарево сечение в отдельную категорию. Общая бактериальная нагрузка в молозиве не различалась между группами. Плановое кесарево сечение спровоцировало значительное снижение содержания *Leuconostocaceae* и повышение содержания *Carnobacteriaceae* на более поздних этапах

лактации, что носило долгосрочный характер. Также было отмечено, что бактериальный состав молока после экстренного кесарева сечения больше напоминал таковой при естественных родах, что дало основание предположить возможное участие гормональных механизмов в процессе микробного кастинга [15].

Разделить два коррелирующих фактора: способ родов и прием антибиотика удалось исследователям из Университета Турку и Университетской больницы Турку, где антибиотикопрофилактика перед родами не является обязательной. В их исследованиях было показано, что, представители рода *Bifidobacterium* присутствовали только в грудном молоке женщин, не получающих антибактериальный препарат. Каждый дополнительный день приема матерью антибиотиков был связан с ростом *Pseudomonas* и увеличением числа генов, ответственных за образование биопленок *P. aeruginosa* в материнском молоке [33].

По мере того, как в течение первого года жизни изменяются энергопроизводящие субстраты, изменяется и метаболическая способность микробиома младенца, при этом увеличивается количество генов, связанных с метаболизмом крахмала, центрального углерода и пирувата [8]. Во время отлучения от грудного молока или молочной смеси количество бактерий, ассоциированных с молоком, уменьшается, а количество микробов, способных разлагать сложные полисахариды, такие как *Bacteroidaceae*, *Lachnospiraceae* и *Ruminococcaceae*, увеличивается [44].

Продолжительность грудного вскармливания в целом влияет на состав микробиома, а также на периоды смены микробиоты. Установлено, что в 12 месяцев состав и разнообразие были самыми высокими среди младенцев, отнятых от груди до 6 месяцев, и самыми низкими среди тех, кто все еще находится на грудном вскармливании [26].

Аналогичным образом, было показано, что микробиота младенцев на грудном вскармливании, проживающих в Италии и Буркина-Фасо, довольно тесно связана, несмотря на значительные различия в рационе питания (высокое содержание клетчатки по сравнению с высоким содержанием жира/белка) и окружающей среде (городской и сельской) двух стран. Однако, как только дети были полностью отлучены от груди, в микробиоте детей в Буркина-Фасо преобладали *Bacteroidetes*, в то время как у итальянских детей она была обогащена *Firmicutes* [21].

Ранее предполагалось, что прекращение грудного вскармливания, а не введение дополнительного питания, станет движущей силой перехода к микробиому, подобному взрослому. Однако и то, и другое в разной степени способствует этому переходу у младенцев.

Хотя результаты этих исследований не идентичны, вероятно, из-за различий в технологии, протоколах сбора и обработки, сроках сбора образцов и исследуемых группах населения, они последовательно указывают на то, что у детей, находящихся на грудном вскармливании, бактериальное разнообразие ниже, чем у детей, находящихся на искусственном вскармливании. Грудное вскармливание является важным предиктором

состава кишечной микробиоты младенцев и прекращение грудного вскармливания связано с переходом к более зрелому, взрослому микробиому.

С введением продуктов прикорма характер кишечной микрофлоры усложняется и становится более разнообразным: увеличивается количество бактероидов и других представителей анаэробной флоры, снижается общее количество бифидобактерий и меняется их видовой состав — «младенческие» виды начинают вытесняться «взрослыми» (*Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium adolescentis*, *Bifidobacterium catenulatum*) [36]. Это связано с тем, что в рацион вводятся дополнительные продукты с высоким содержанием белка и клетчатки [44,45]. Таким образом, к 3 годам кишечная микробиота приобретает состав, подобный взрослому. Хотя другие источники предполагают, что кишечная микробиота становится взрослой после 5 лет [19,34,67,77].

Как отмечалось выше, основным фактором изменения кишечной микробиоты у младенцев является введение прикорма в течение первых лет [44]. Например, рандомизированное контрольное исследование американских ученых показало, что введение прикорма, включая каши, фрукты и мясо привело к увеличению разнообразия кишечной микробиоты [63]. Кроме того, ранее было показано, что введение прикорма у младенцев приводит к изменениям в кишечной микробиоте с увеличением числа родов *Bacteroides* и *Prevotella* [74].

Более того, сравнительное исследование кишечной микробиоты детей (от 1 до 6 лет) в сельской местности и городской местности выявило более высокие уровни *Actinobacteria* и *Bacteroidetes* и более низкие показатели *Firmicutes* и *Proteobacteria* у сельских детей по сравнению с городскими детьми.

Тем не менее, не было никаких различий в микробиоте между двумя группами населения в период исключительно грудного вскармливания. Таким образом, различия в кишечной микробиоте, по-видимому, связаны с различиями в рационе питания. В рационе детей из села было больше пищевых волокон и меньше жира и калорий, а в рационе детей из городской местности было больше жиров, сахаров и животного белка, но меньше клетчатки [22]. Несмотря на значительный прогресс, достигнутый за последнее десятилетие в понимании последовательности микробов в кишечнике в раннем возрасте, и так расширяющиеся знания о способности микроорганизмов потреблять различные пищевые соединения, мы на удивление мало знаем о причинно-следственных эффектах диеты на кишечную микробиоту во время прикорма.

Установлено, что пероральные добавки с пробиотиками у матерей с естественными родами могут увеличить количество *Bifidobacterium* spp. И *Lactobacilli* spp. в грудном молоке.

Разнообразие микробиоты увеличивается с возрастом, пока не станет стабильным составом микробиоты взрослого человека, в котором доминируют три бактериальных типа *Firmicutes* (*Lachnospiraceae* и *Ruminococcaceae*), *Bacteroidetes* (*Bacteroidaceae*, *Prevotellaceae* и *Rikenellaceae*) и *Actinobacteria* (*Bifidobacteriaceae* и *Coriobacteriaceae*), которые

являются результатом созревания под влиянием генетики, физиологии кишечника. Воздействие внешних факторов оказывает значительное влияние на развивающийся микробиом, это могут быть условия проживания, включая контакт с родными и с домашними животными [52]. Число детей в семье положительно влияет на бактериальное разнообразие, в возрасте 18 месяцев увеличивается относительная численность Firmicutes и Bacteroides у младенцев с многодетной семьи [46].

По данным Финских исследователей домашние животные вносят свой вклад в микробный состав кишечника в младенчестве. В образцах кала у новорожденных, которые жили с домашними животными, значительно чаще содержали штамм *Bifidobacterium pseudolongum*, чем в домах без домашних животных [59].

Из канадского исследования с небольшой выборкой через 4 месяца после рождения в образцах кала у младенцев, проживающих с домашними животными, имели недостаточное количество Bifidobacteriaceae и преобладание Peptostreptococcaceae [6].

В последующем отчете, оценивающем большую выборку из той же когорты, при анализе образцов фекалий за 3 месяца, было обнаружено, что, в тех семьях, где проживали домашние животные, микробиом был богат *Oscillospira* и *Ruminococcus* [67].

В другом датском исследовании, в образцах кала было меньшее разнообразие типа Firmicutes в 9 месяцев и более высокое обилие Cronobacter в возрасте 18 месяцев [46].

Примерно в возрасте трех лет состав и разнообразие кишечной микробиоты ребенка больше всего похожи на состав и разнообразие микробиоты взрослых.

С научной точки зрения логично предположить, что курс антибактериальной терапии может нарушить микробиом кишечника младенца. Учитывая гибкость микробиома младенцев, большой интерес вызвал изучение этой возможной связи в раннем возрасте.

В нескольких исследованиях изучалось, как антибиотики, назначаемые непосредственно после родов (младенцу) или до родов (матери), влияют на микробиоту кишечника младенца [24].

Лечение антибиотиками может резко изменить структуру кишечной микробиоты в период раннего развития ребенка [41].

Антибиотики широкого спектра действия приводят к дисбалансу между Firmicutes и Bacteroidetes. Бактериальное разнообразие уменьшается, а вместе с ним и количество этих бактерий во время лечения.

Изменение состава микробиома зависит от класса антибиотиков, дозы, периода воздействия, фармакологического действия и бактерий-мишеней. Специфические свойства антибиотиков, такие как антимикробный эффект или способ действия, являются мощными факторами отбора кишечной микробиоты и частично ответственны за изменения в составе бактерий во время антибиотикотерапии.

Каждый класс антибиотиков отмечается различными свойствами и способами выведения, что приводит к различным закономерностям изменения состава микробиома.

Было проведено исследование состава кишечной микробиоты до, вовремя и после двух воздействий одного и того же антибиотика (ципрофлоксацина). Это исследование выявило значительную устойчивость к назначению антибиотиков, но также предположило, что в некоторых случаях система микробиома сохраняет память о прошлых нарушениях и что во всех случаях повторяющиеся нарушения приводят к постоянному изменению режима.

В небольшом исследовании на 15 недоношенных детях, леченных антибиотиками, менее 3 дней, привело к снижению *Bifidobacterium* в кишечнике младенцев сразу после лечения и на третьей неделе восстановилось их количество.

Длительное лечение более 5 дней приводило к тому, что численность *Bifidobacterium* оставалась сниженной до шестой недели после родов [78].

Как у детей, получавших короткий курс, так и продолжительный курс лечения, у некоторых младенцев энтерококк стал доминирующим членом микробного сообщества.

У младенцев, которые получали только короткий курс антибиотиков их микробиота со временем восстанавливалась, несмотря на первоначальные изменения состава. После противогрибковых препаратов также наблюдались более низкие уровни *Bifidobacterium*.

Исследователи из Америки сравнили детей, родившихся естественным путем без воздействия антибиотиков, и младенцев, которые подвергались внутриутробной антибиотикопрофилактике на стрептококк группы В, где антибиотики вводились по протоколу каждые 4 часа, и родившихся с помощью кесарева сечения [6,73].

В раннем возрасте микробиом младенцев, подвергшихся воздействию антибиотиков отличался от микробиома младенцев, подвергшихся воздействию антибиотиков в возрасте 10 дней и 6 недель, но эти различия не были замечены к 12 неделям.

Также наблюдалась задержка колонизации Actinobacteria как у младенцев, родившихся естественным путем, но подвергшихся антибактериальной терапии, так и у тех, кто был рожден путем кесарева сечения.

Что касается продолжительности воздействия антибиотиков, то за каждый час введения антибиотиков во время естественных родов наблюдалось снижение на 7,2% численности бифидобактерий и положительное влияние на численность Clostridium.

У младенцев, подвергших антибиотикотерапии интранатально, наблюдалась аналогичная картина снижения численности Actinobacteria и Bacteroidetes, и преобладание Proteobacteria [6,66].

В другом исследовании было показано, что у младенцев, подвергшихся воздействию антибиотиков после 3 месяцев жизни, общее количество бактерий было значительно снижено.

В 6 месяцев также наблюдалось более низкое количество бифидобактерий и стафилококков, что еще раз указывает на то, что первые несколько месяцев жизни действительно являются критическим окном для влияния на микробиом кишечника [52].

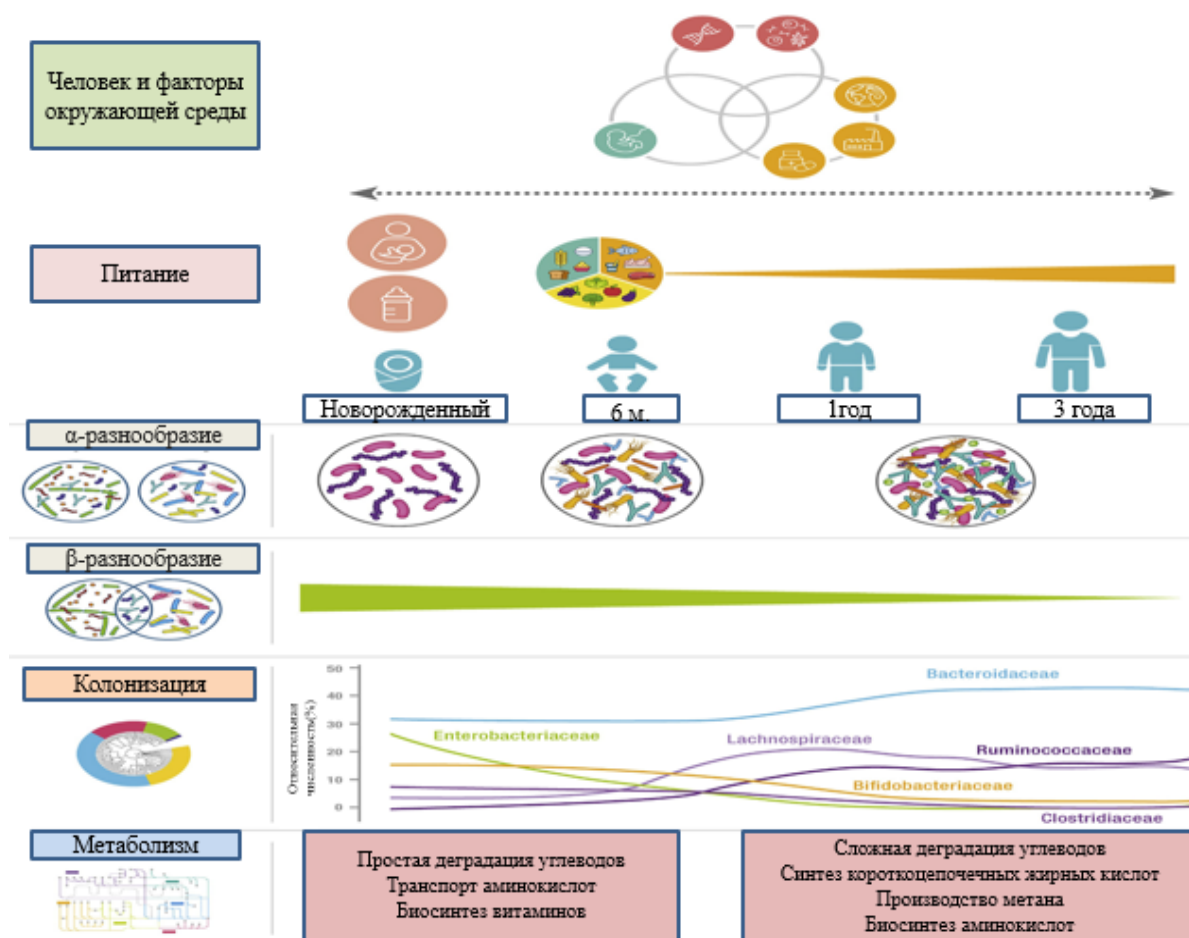


Рисунок 1. Краткое изложение развития микробиоты в течение первых 3 лет жизни.

(Figure 1. Summary of microbiota development during the first 3 years of life).

Бактериальное альфа-разнообразие и функциональная сложность увеличиваются с возрастом, в то время как бета-разнообразие уменьшаются. Схема колонизации адаптировано [57].

Заключение:

Таким образом, перечисленные внешние факторы такие как пути родоразрешения, контакт с кожей матери, возраст, вскармливание и, возможно, перенос микробов внутриутробно и применение антибиотиков, содержание домашних животных являются основными регуляторами состава и функциональности микробиоты человека.

Знание о структуре, биологических свойствах микробиоты, а также взаимоотношения с организмом ребенка постоянно расширяются. На сегодняшний день большой прогресс достигнут в идентификации, выделении и культивировании представителей микробиома. Исследование микробиомы ближайшие годы позволит значительно углубить наше понимание взаимодействия микробиома и организма человека на молекулярном уровне. Результаты проведенного литературного обзора свидетельствуют о очень важной роли микробиома в жизнедеятельности человека и необходимости поддержания нормальной микробиоты на протяжении всей жизни.

Вклад авторов: Все авторы в равной мере принимали участие в поиске, проведении анализа литературных источников и написании разделов статьи.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Сторонними организациями финансирования не осуществлялось.

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

Литература:

1. Антонова Л.К., Самоукина А.М., Алексеева Ю.А., Федотова Т.А., Петрова О.А., Страхова С.С. Современный взгляд на формирование микробиоты пищеварительного тракта у детей первого года жизни // Современные проблемы науки и образования. 2018. №6. С. 115-122.
2. Aagaard K., Jun Ma, Kathleen M. Antony et al. The placenta harbors a unique microbiome // Comparative Study Sci Transl Med. 2014. May 21. 6 (237):237ra65.
3. Al-Balawi M., Morsy F.M. Enterococcus faecalis. Is a Better Competitor Than Other Lactic Acid Bacteria in the Initial Colonization of Colon of Healthy Newborn Babies at First Week of Their Life // Front Microbiol. 2020. 11:2017.
4. Aloisio I., Quagliariello A., De Fanti S. et al. Evaluation of the effects of intrapartum antibiotic prophylaxis on newborn intestinal microbiota using a sequencing approach targeted to multi hypervariable 16S rDNA regions // Appl Microbiol Biotechnol, 2016. 100 (12): p. 5537–5546.

5. Arslanoglu S., Moro G.E., Boehm G., Wienz F., Stahl B., Bertino E. Early neutral prebiotic oligosaccharide supplementation reduces the incidence of some allergic manifestations in the first 5 years of life // *J. Biol. Regul. Homeost. Agents*. 2013. 26:49–59.
6. Azad M.B., Konya T., Maughan H., et al. Infant gut microbiota and the hygiene hypothesis of allergic disease: impact of household pets and siblings on microbiota composition and diversity // *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2013. 9(1): p. 15.
7. Bagga R., Arora P. Genital microorganisms in pregnancy // *Front. Public Health*. 2020. (8):225.
8. Backhed F., Roswall J., Peng Y. et al. Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life // *Cell Host Microbe*. 2015; 17(6): 852.
9. Backhed F., Roswall J., Peng Y., Feng Q., Jia H., Kovatcheva-Datchary P., Li Y., Xia Y., Xie H., Zhong H., et al. Dynamics and Stabilization of the Human Gut Microbiome during the First Year of Life // *Cell Host Microbe*. 2015; 17: 690–703.
10. Bezirtzoglou E., Stavropoulou E. Immunology and probiotic impact of the newborn and young children intestinal microflora // *Anaerobe*. 2013; 17 (6): 369–374.
11. Bergstrom A., Skov T.H., Bahl M.I., Roager H.M., Christensen L.B., Ejlerskov K.T., Molgaard C., Michaelsen K.F., Licht T.R. Establishment of intestinal microbiota during early life: A longitudinal, explorative study of a large cohort of Danish infants // *Appl. Environ. Microbiol.* 2014; 80: 2889–2900.
12. Bernstein C.N., Burchill C., Targownik L.E., Singh H., Roos L.L. Events Within the First Year of Life, but Not the Neonatal Period, Affect Risk for Later Development of Inflammatory Bowel Diseases // *Gastroenterology*. 2019. 156: 2190–2197.e10.
13. Bischoff S.C., Boirie Y., Cederholm T. et al. Towards a multidisciplinary approach to understand and manage obesity and related diseases // *Clin Nutr.* 2017. 36(4):917–938.
14. Borewicz K., Suarez-Diez M., Hechler C., Beijers R., de Weerth C. et al. The effect of prebiotic fortified infant formulas on microbiota composition and dynamics in early life // *Sci. Rep.* 2019. 9:2434.
15. Cabrera-Rubio R., Collado M.C., Laitinen K., Salminen S., Isolauri E., Mira A. The human milk microbiome changes over lactation and is shaped by maternal weight and mode of delivery // *Am. J. Clin. Nutr.* 2013. 96:544–551.
16. Cho I., Blaser M.J. The human microbiome: at the interface of health and disease // *Nat. Rev. Genet.* 2012. 13:260–270.
17. Chu D.M., Ma J., Prince A.L., Antony K.M., Seferovic M.D., Aagaard K.M. Maturation of the infant microbiome community structure and function across multiple body sites and in relation to mode of delivery // *Nat Med.* 2017. 23:314–26.
18. Chu D.M., Ma J., Prince A.L., Antony K.M., Seferovic M.D., Aagaard K.M. Maturation of the infant microbiome community structure and function across multiple body sites and in relation to mode of delivery // *Nat. Med.* 2017. 23:314–326.
19. Cheng J., Ringel-Kulka T., Heikamp-de Jong I., Ringel Y., Carroll I., de Vos W.M., Salojärvi J., Satokari R. Discordant temporal development of bacterial phyla and the emergence of core in the fecal microbiota of young children // *ISME J.* 2016. 10:1002–1014.
20. Costello E.K., Carlisle E.M., Bik E.M., Morowitz M.J., Relman D.A. Microbiome assembly across multiple body sites in low-birthweight infants // *MBio*. 2013. 4, e00782–13.
21. De Filippo C., Cavalieri D., Di Paola M. et al. Effects of diet on gut microbiota formation from a comparative study in children from Europe and rural Africa // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013. 107(33): 14691–14696.
22. De Filippo C., Cavalieri D., Di Paola M., Ramazzotti M., Poullet J.B., Massart S., Collini S., Pieraccini G., Lionetti P. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2013. 107:14691–14696.
23. Dominguez-Bello M.G., Costello E.C., Contreras M., Magris M., Hidalgo G., Fierer N., Knight R. The method of delivery determines the acquisition and structure of the initial microbiota in different habitats of newborns // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013 June 29. 107(26):11971–5.
24. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013. 107(26):11971–11975.
25. Findley K., Oh J., Yang J., Conlan S., Deming C., Meyer J.A., et al. Topographic diversity of fungal and bacterial communities in human skin // *Nature*. 2013. 498: 367–70.
26. Forbes J.D., Azad M.B., Weling L. et al. Association of hospital formula exposure and subsequent feeding practices in infants with gut microbiota and risk of overweight in the first year of life // *JAMA Pediatr.* 2018. 172(7):e181161.
27. Friedman E.S., Bittinger K., Esipova T.V. et al. Microbes vs. chemistry in the origin of the anaerobic gut lumen // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2018. 115(16):4170–4175.
28. Fukuda S., Toh H., Hase K., Oshima K., Nakanishi Y., Yoshimura K., Tobe T., Clarke J.M., Topping D.L., Suzuki T., et al. Bifidobacteria can protect from enteropathogenic infection through production of acetate // *Nature*. 2013. 469:543–547.
29. Gomez-Arango L.F. et al. Contributions of the maternal oral and gut microbiome to placental microbial colonization in overweight and obese pregnant women // *Sci. Rep.* 2017. 7:2860.
30. Gomez-Gallego C., Garcia-Mantrana I., Salminen S., Collado M.C. The human milk microbiome and factors influencing its composition and activity // *Semin. Fetal Neonatal Med.* 2016. 21:400–405.
31. Guo S., Gillingham T., Guo Y., Meng D., Zhu W., Walker W.A., Ganguli K. Secretions of Bifidobacterium infantis and Lactobacillus acidophilus Protect Intestinal Epithelial Barrier Function // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2017. 64:404–412.
32. Hascoët J.M., Hubert C., Rochat F., Legagneur H., Gaga S., Emady-Azar S., Steenhout P.G. Effect of formula composition on the development of infant gut microbiota // *J. Pediatric Gastroenterol. Nutr.* 2013; 52:756–762.
33. Hermansson H., Kumar H., Collado M.C., Salminen S., Isolauri E., Rautava S. Breast Milk Microbiota Is Shaped

by Mode of Delivery and Intrapartum Antibiotic Exposure // *Front Nutr.* 2019. 6:4.

34. Hollister E.B., Riehle K., Luna R.A., Weidler E.M., Rubio-Gonzales M., Mistretta T.A., Raza S., Doddapaneni H.V., Metcalf G.A., Muzny D.M., et al. Structure and function of the healthy pre-adolescent pediatric gut microbiome // *Microbiome.* 2015. 3:36.

35. Human Microbiome Project C Structure, function and diversity of the healthy human microbiome // *Nature.* 2013. 486:207–14.

36. Jirillo E., Jirillo F., Magrone T. Healthy effects exerted by prebiotics, probiotics, and symbiotics with special reference to their impact on the immune system // *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 2013. 82 (3): 200–208.

37. Jo J.H., Deming C., Kennedy E.A., Conlan S., Polley E.C., Ng W.L. et al. Diverse human skin fungal communities in children converge in adulthood // *J Invest Dermatol.* 2016. 136:2356–63.

38. Jost T., Lacroix C., Braegger C.P., Rochat F., Chassard C. Vertical mother–neonate transfer of maternal gut bacteria via breastfeeding // *Environ. Microbiol.* 2014. 16:2891–2904.

39. Kennedy E.A., Connolly J., Hourihane J.O., Fallon P.G., and McLean W.H., and Murray D., et al. Skin microbiome before development of atopic dermatitis: early colonization with commensal staphylococci at 2 months is associated with a lower risk of atopic dermatitis at 1 year // *J Allergy Clin Immunol.* 2017. 139: 166–72.

40. Kim G., Bae J., Kim M.J. et al. Delayed Establishment of Gut Microbiota in Infants Delivered by Cesarean Section // *Front Microbiol.* 2020. 11:2099.

41. Koenig J.E., Spor A., Scalfone N., et al. Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome // *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013. 108. Suppl 1:4578–85.

42. Kong H.H., Segre J.A. The molecular revolution in cutaneous biology: investigating the skin microbiome // *J Invest Dermatol.* 2017. 137: e119–22.

43. Kumar H., du Toit E., Kulkarni A., Aakko J., Linderborg K.M., Zhang Y., Nicol M.P., Isolauri E., Yang B., Collado M.C., et al. Distinct Patterns in Human Milk Microbiota and Fatty Acid Profiles Across Specific Geographic Locations // *Front. Microbiol.* 2016. 7:1619.

44. Laursen M.F., Bahl M.I., Michaelsen K.F., Licht T.R. First Foods and Gut Microbes // *Front. Microbiol.* 2017. 8:356.

45. Laursen M.F., Andersen L.B.B., Michaelsen K.F., Mølgaard C., Trolle E., Bahl M.I., Licht T.R. Infant Gut Microbiota Development Is Driven by Transition to Family Foods Independent of Maternal Obesity // *mSphere.* 2016; 1: e00069-15.

46. Laursen M.F., Zachariassen G., Bahl M.I. et al. Having older siblings is associated with gut microbiota development during early childhood // *BMC Microbiol.* 2015; 15:154.

47. Le Doare K., Holder B., Bassett A., Pannaraj P.S. Mother's milk: A purposeful contribution to the development of the infant microbiota and immunity // *Front. Immunol.* 2018. 9:361.

48. Levin A.M., Sitarik A.R., Havstad S.L., Fujimura K.E., Wegienka G., Cassidy-Bushrow A.E., Kim H., Zoratti E.M., Lukacs N.W., Boushey H.A., et al. Joint effects of

pregnancy, sociocultural, and environmental factors on early life gut microbiome structure and diversity // *Sci. Rep.* 2016. 6:31775.

49. Lihong Zhu, Fei Luo, Wenjing Hu, et al. Bacterial communities in the womb during healthy pregnancy // *Front Microbiol.* 2018. (9):2163.

50. Martin V., Maldonado-Barragan A., Moles L., Rodriguez-Banos M., Campo R.D., Fernandez L., Rodriguez J.M., Jimenez E. Sharing of bacterial strains between breast milk and infant feces // *J. Hum. Lact. Off. J. Int. Lact. Consult. Assoc.* 2013; 28:36–44.

51. Martín R., Jiménez E., Heilig H., Fernández L., Marin M.L., Zoetendal E.G., Rodríguez J.M. Isolation of Bifidobacteria from Breast Milk and Assessment of the Bifidobacterial Population by PCR-Denaturing Gradient Gel Electrophoresis and Quantitative Real-Time PCR. *Appl. Environ Microbiol.* 2009. 75:965.

52. Martin R, Makino H, Cetinyurek Yavuz A, et al. Early-Life Events, Including Mode of Delivery and Type of Feeding, Siblings and Gender, Shape the Developing Gut Microbiota // *PLoS One.* 2016. 11:e0158498.

53. Ma J., Li Z., Zhang W., Zhang C., Zhang Y., Mei H., Zhuo N., Wang H., Wang L., Wu D. Comparison of gut microbiota in exclusively breast-fed and formula-fed babies: A study of 91 term infants // *Sci. Rep.* 2020;10:15792.

54. Mitchell C.M., Mazzoni C., Hogstrom L., Bryant A., Bergerat A., Cher A., Pochan S., Herman P., Carrigan M., Sharp K., et al. Delivery Mode Affects Stability of Early Infant Gut Microbiota // *Cell Rep. Med.* 2020. 1:100156.

55. Milani C., Duranti S., Bottacini F., Casey E., Turrioni F., Mahony J., Belzer C., Delgado Palacio S., Arboleya Montes S., Mancabelli L., et al. The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota // *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2017. 81: e00036-17.

56. Moya-Pérez A., Luczynski P., Renes B.I., Wang Sh. Intervention strategies for cesarean section-induced alterations in the microbiota-gut-brain axis // *Nutr Rev.* 2017 Apr 1. 75(4):225-240.

57. Muriel Derrien, Anne-Sophie Alvarez, Willem M de Vos The Gut Microbiota in the First Decade of Life // PMID:31474424

58. Nagpal R., Tsuji H., Takahashi T., et al. Ontogenesis of the Gut Microbiota Composition in Healthy, Full-Term, Vaginally Born and Breast-Fed Infants over the First 3 Years of Life: A Quantitative Bird's-Eye View // *Front Microbiol.* 2017; 8:1388.

59. Nermes M, Endo A, Aarnio J, et al., Furry pets modulate gut microbiota composition in infants at risk for allergic disease // *J Allergy Clin Immunol*, 2015. 136(6): p. 1688–1690.e1681.

60. Pichler M.J., Yamada C., Shuoker B., Alvarez-Silva C., Gotoh A., Leth M.L., Schoof E., Katoh T., Sakanaka M., et al. Butyrate producing colonic Clostridiales metabolise human milk oligosaccharides and cross feed on mucin via conserved pathways // *Nat. Commun.* 2020. 11:3285.

61. Pompei A., Cordisco L., Amaretti A., Zanoni S., Matteuzzi D., Rossi M. Folate Production by Bifidobacteria as a Potential Probiotic Property // *Appl. Environ. Microbiol.* 2013. 73:179.

62. Prince A.L., Ma J., Kannan P.S. et al. The placental membrane microbiome is altered among subjects with

spontaneous preterm birth with and without chorioamnionitis // *Am J Obstet Gynecol.* 2016 214(5): 627.e1–627. e16.

63. Qasem W., Azad M.B., Hossain Z., Azad E., Jorgensen S., Castillo San Juan S., Cai C., Khafipour E., Beta T., Roberts L.J., et al. Assessment of complementary feeding of Canadian infants: Effects on microbiome & oxidative stress, a randomized controlled trial // *BMC Pediatr.* 2017. 17:54.

64. Rautava S. Microbial Composition of the Initial Colonization of Newborns // *Nestle Nutr Inst Workshop Ser.* 2017. 88:11–21.

65. Reyman M., van Houten M.A., van Baarle D., Bosch A.A.T.M., Man W.H., Chu M.L.J.N., Arp K., Watson R.L., Sanders E.A.M., Fuentes S., et al. Impact of delivery mode-associated gut microbiota dynamics on health in the first year of life // *Nat. Commun.* 2019. 10:4997.

66. Reyman M., Houten M., Watson R., Ling M.J. Kayleigh Arp et al., Effects of early-life antibiotics on the developing infant gut microbiome and resistome: a randomized trial // *Nature Communications* 2022 Feb 16;13(1):893.

67. Ringel-Kulka T., Cheng J., Ringel Y., Salojärvi J., Carroll I., Palva A., de Vos W.M., Satokari R. Intestinal Microbiota in Healthy U.S. Young Children and Adults - A High Throughput Microarray Analysis // *PLoS ONE.* 2013. 8: e64315.

68. Roberfroid M.B. Prebiotics and probiotics: are they functional foods? // *Am. J. Clin. Nutr.* 2000. 71 (6) Suppl.: 1682–1687.

69. Shi B., Bangayan N.J., Curd E., Taylor P.A., Gallo R.L., Leung D.Y.M. et al. The skin microbiome is different in pediatric versus adult atopic dermatitis // *J Allergy Clin Immunol.* 2016. 138:1233–6.

70. Shao Y., Forster S.C., Tsaliki E. et al. Stunted microbiota and opportunistic pathogen colonization in caesarean-section birth // *Nature.* 2019. 574(7776):117–121.

71. Song S., Wang J., Martino C., Jiang L. Thompson W Naturalization of the microbiota developmental trajectory of Cesarean-born neonates after vaginal seeding // *Med (N Y)* 2021 Aug 13. 2(8):951-964.e5

72. Stewart C.J., Ajami N.J., O'Brien J.L., Hutchinson D.S., Smith D.P., Wong M.C., Ross M.C., Lloyd R.E.,

Doddapaneni H., Metcalf G.A. Temporal development of the gut microbiome in early childhood from the TEDDY study// *Nature.* 2018. 562:583–588.

73. Stearns J.C., Simioni J., Gunn E. et al. Intrapartum antibiotics for GBS prophylaxis alter colonization patterns in the early infant gut microbiome of low risk infants // *Sci Rep.* 2017. 7(1): p. 16527.

74. Subramanian S., Huq S., Yatsunenkov T., Haque R., Mahfuz M., Alam M.A., Benezra A., DeStefano J., Meier M.F., Muegge B.D., et al. Persistent gut microbiota immaturity in malnourished Bangladeshi children // *Nature.* 2014. 510:417–421.

75. Toscano M., De Grandi R., Peroni D.G., Grossi E., Facchin V., Comberlati P., Drago L. Impact of delivery mode on the colostrum microbiota composition // *BMC Microbiol.* 2017. 17:205.

76. Tun H.M., Konya T., Takaro T.K. et al. Exposure to household furry pets influences the gut microbiota of infant at 3–4 months following various birth scenarios // *Microbiome.* 2017. 5(1): p. 40.

77. Zhong H., Penders J., Shi Z., Ren H., Cai K., Fang C., Ding Q., Thijs C., Blaak E.E., Stehouwer C.D.A., et al. Impact of early events and lifestyle on the gut microbiota and metabolic phenotypes in young school-age children // *Microbiome.* 2019. 7:2.

78. Zwitterink R.D., Renes I.B., van Lingen R.A., et al. Association between duration of intravenous antibiotic administration and early-life microbiota development in late-preterm infants // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2018. 37(3): p. 475–483.

79. Milani C, Duranti S, Bottacini F, Casey E, et al. First human gut microbial colonizers: Composition, activity, and health implications of the infant gut microbiota// *Microbiol Mol Biol Rev.* 2017. 81(4). ph: e00036–17.

References: [1]

1. Antonova L.K., Samoukina A.M., Alekseeva Yu.A., Fedotova T.A., Petrova O.A., Strakhova S.S. Sovremennyi vzglyad na formirovanie mikrobioty pishchevaritel'nogo trakta u detei pervogo goda zhizni [A modern view on the formation of the microbiota of the digestive tract in children of the first year of life]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern problems of science and education]. 2018. №6. pp. 115-122. [in Russian]

Контактная информация:

Мейірманова Зарина Қадылбекқызы – докторант 2 года по специальности «Медицина» НАО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 010000, г. Астана, ул. Сауран 3/1, кв. 320.

E-mail: zarina_ze@mail.ru

Телефон: +7 708 168 30 83

Получена: 04 декабря 2022 / Принята: 21 февраля 2023 / Опубликовано online: 28 февраля 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.1.028

УДК 616-006.04-314.44-614.2

СТРАТЕГИИ МОНИТОРИНГА ОТДАЛЕННЫХ ПОСЛЕДСТВИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ПЕРЕНЕСЕННЫХ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ, И ОРГАНИЗАЦИЯ УХОДА ЗА ПАЦИЕНТАМИ

Айгуль Ж. Калиева¹, <https://orcid.org/0000-0001-9146-8781>

Асия К. Тургамбаева¹, <https://orcid.org/0000-0002-2300-0105>

Куат Д. Акимжанов²,

Оксана А. Юрковская², <https://orcid.org/0000-0002-6251-5574>

Салтанат М. Адильгожина²,

Лаура А. Пак², <https://orcid.org/0000-0002-5249-3359>

Максим Р. Пивин², <https://orcid.org/0000-0001-7206-8029>

Жандулла Накипов¹, <https://orcid.org/0000-0001-5528-693X>

Гаухар Даулетова¹, <https://orcid.org/0000-0002-1621-8149>

Гаухар Саурбаева¹, <https://orcid.org/0000-0002-8614-0033>

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

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

Резюме

Введение. За последние десятилетия достижения в диагностике, методах лечения, более точном подборе терапии привели к существенному увеличению выживаемости после перенесенного рака у детей, что вызывает обеспокоенность по поводу отдаленных последствий, которые могут повлиять на здоровье данных пациентов в дальнейшем. Модели ухода могут включать в себя специализированную помощь, общую онкологическую помощь и/или социальную помощь.

Цель: анализ публикаций по вопросам отдаленных соматических, онкологических и социально-экономических последствий онкологических заболеваний, перенесенных в детском возрасте.

Стратегия поиска. Нами был проведен поиск литературы в базах данных PubMed, Scopus, Web of Science, Embase. Составлена комбинация ключевых слов и терминов медицинских предметных рубрик (MeSH), относящихся к изучаемой теме. Поиск выявил 939 публикаций. Текущий обзор включает 71 публикацию.

Результаты. Настоящий обзор включает в себя анализ публикаций по отдаленным соматическим и онкологическим последствиям рака, перенесенного в детском возрасте, социально-экономическим последствиям заболеваний. Представлены модели ухода, стратификация риска отдаленных последствий рака, перенесенного в детском возрасте, организации системы помощи данной категории пациентов, общие рекомендации для медицинских сотрудников, осуществляющих уход за данной категорией пациентов.

Заключение. Модели ухода за детьми, пережившими рак, могут включать в себя специализированную помощь, общую онкологическую помощь и/или социальную помощь. Необходимо проводить популяционные исследования, которые позволяют осуществлять лонгитудинальное долгосрочное наблюдение за состоянием здоровья лиц, выживших после рака в детстве.

Ключевые слова: рак детского возраста, выживаемость, соматические и онкологические последствия, социально-экономические условия, организация ухода.

Abstract

STRATEGIES FOR MONITORING THE LONG-TERM CONSEQUENCES OF ONCOLOGICAL DISEASES IN CHILDHOOD AND ORGANIZATION OF PATIENT CARE

Aigul Kaliyeva¹, <https://orcid.org/0000-0001-9146-8781>

Assiya Turgambayeva¹, <https://orcid.org/0000-0002-2300-0105>

Kuat D. Akimzhanov²,

Oxana A. Yurkovskaya², <https://orcid.org/0000-0002-6251-5574>

Saltanat M. Adilgozhina²,

Laura A. Pak², <https://orcid.org/0000-0002-5249-3359>

Maksim R. Pivin², <https://orcid.org/0000-0001-7206-8029>

Zhandulla Nakipov¹, <https://orcid.org/0000-0001-5528-693X>

Gaukhar Dauletova¹, <https://orcid.org/0000-0002-1621-8149>

Gaukhar Saurbayeva¹, <https://orcid.org/0000-0002-8614-0033>

¹ NJSC "Astana Medical University", Astana, Republic of Kazakhstan.

² NJSC "Semey Medical University", Semey, Republic of Kazakhstan

Introduction. Over the past decades, advances in diagnosis, treatment methods, and accurate selection of therapy have led to a significant increase in survival after cancer in children, which raises concerns about the long-term consequences that may affect the health of these patients in the future. Models of care may include specialized care, general cancer care, and/or social care.

Aim: analysis of publications about long-term somatic, oncological and socio-economic consequences of oncological diseases in childhood.

Materials and methods. We conducted a literature search in the databases PubMed, Scopus, Web of Science, Embase. A combination of key words and terms of medical subject headings (MeSH) related to the topic under study is compiled. The search revealed 939 publications. The current review includes 71 publications.

Results. This review includes an analysis of publications on the long-term somatic and oncological consequences of childhood cancer, and the socioeconomic consequences of diseases. Models of care, risk stratification of long-term effects of childhood cancer, organizing a care system for this category of patients, general recommendations for medical staff caring for this category of patients are presented.

Conclusion. Caring for children with cancer may include specialty care, general cancer care, and/or social care. Population-based studies are needed that allow for longitudinal long-term follow-up of the health status of childhood cancer survivors.

Key words: childhood cancer, survival, somatic and oncological consequences, socio-economic conditions, organization of care.

Түйіндеме

БАЛА ШАТЫНДАҒЫ ОНКОЛОГИЯЛЫҚ АУРУЛАРДЫҒЫ ҰЗАҚ МЕРЗІМДІ САЛДАРЫН БАҚЫЛАУ ЖӘНЕ НАУҚАСЫ КҮТІМДІ ҰЙЫМДАСТЫРУДЫҒЫ СТРАТЕГИЯЛАРЫ

Айгуль Ж. Калиева¹, <https://orcid.org/0000-0001-9146-8781>

Асия К. Тургамбаева¹, <https://orcid.org/0000-0002-2300-0105>

Куат Д. Акимжанов²,

Оксана А. Юрковская², <https://orcid.org/0000-0002-6251-5574>

Салтанат М. Әділғожина²

Лаура А. Пак², <https://orcid.org/0000-0002-5249-3359>

Максим Р. Пивин², <https://orcid.org/0000-0001-7206-8029>

Жандулла Накипов¹, <https://orcid.org/0000-0001-5528-693X>

Гаухар Даулетова¹, <https://orcid.org/0000-0002-1621-8149>

Гаухар Саурбаева¹, <https://orcid.org/0000-0002-8614-0033>

¹«Астана медицина университеті» КЕАҚ, Нұр-Сұлтан қ. Қазақстан Республикасы;

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

Кіріспе. Соңғы онжылдықтарда диагностикадағы, емдеу әдісіндегі, терапияны дәлірек таңдаудағы жетістіктер балалардағы қатерлі ісік ауруынан кейін өмір сүрудің айтарлықтай өсуіне әкелді, ұзақ мерзімді салдарға алаңдаушылық туғызады, бұл пациенттердің денсаулығына әсер етуі мүмкін. Күтім үлгілері мамандандырылған көмекті, жалпы онкологиялық көмекті және/немесе әлеуметтік көмекті қамтуы мүмкін.

Мақсаты: балалардың онкологиялық ауруларының ұзақ мерзімді соматикалық, онкологиялық және әлеуметтік-экономикалық салдары мәселелері бойынша жарияланымдарды талдау.

Материалдар мен әдістер. Біз PubMed, Scopus, Web of Science, Embase дерекқорларында әдеби іздеу жүргіздік. Зерттелетін тақырыпқа қатысты медициналық пәндік рубрикалардың (MeSH) кілт сөздері мен терминдерінің тіркесімі жасалды. Іздеу 939 басылымды анықтады. Ағымдағы шолу 70 басылымды қамтиды.

Нәтижелер. Бұл шолу балалық шақта болған қатерлі ісіктің алыс соматикалық және онкологиялық салдары, аурулардың әлеуметтік-экономикалық салдары туралы жарияланымдарды талдауды қамтиды. Күтім модельдері, балалық шақта болған қатерлі ісіктің ұзақ мерзімді салдары қаупінің стратификациясы, пациенттердің осы санатына көмек көрсету жүйесін ұйымдастыру модельдері, пациенттердің осы санатына күтім жасайтын медицина қызметкерлеріне арналған жалпы ұсыныстар ұсынылған.

Қорытынды. Қатерлі ісіктен аман қалған балаларға күтім жасау үлгілеріне мамандандырылған көмек, жалпы онкологиялық көмек және/немесе әлеуметтік көмек кіруі мүмкін. Балалық шақтағы қатерлі ісіктен аман қалған адамдардың денсаулығының жай-күйін бойлық ұзақ мерзімді бақылауға мүмкіндік беретін популяцияға негізделген зерттеулер жүргізу қажет.

Түйінді сөздер: балалық шақтың қатерлі ісігі, өмір сүру деңгейі, соматикалық және онкологиялық салдары, әлеуметтік-экономикалық жағдайлар, күтімді ұйымдастыру.

Библиографическая ссылка:

Калиева А.Ж., Тургамбаева А.К., Акимжанов К.Д., Юрковская О.А., Адильгожина С.М., Пак Л.А., Пивин М.Р., Накипов Ж., Даулетова Г., Саурбаева Г. Стратегии мониторинга отдаленных последствий онкологических заболеваний, перенесенных в детском возрасте, и организация ухода за пациентами // Наука и Здравоохранение. 2023. 1(Т.25). С. 243-252. doi 10.34689/SH.2023.25.1.028

Kaliyeva A., Turgambayeva A., Akimzhanov K.D., Yurkovskaya O.A., Adilgozhina S.M., Pak L.A., Pivin M.R., Nakipov Zh., Dauletova G., Saurbayeva G. Strategies for monitoring the long-term consequences of oncological diseases in childhood and organization of patient care // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 1, pp. 243-252. doi 10.34689/SH.2023.25.1.028

Калиева А.Ж., Тургамбаева А.К., Акимжанов К.Д., Юрковская О.А., Адильгожина С.М., Пак Л.А., Пивин М.Р., Накипов Ж., Даулетова Г., Саурбаева Г. Бала шатындағы онкологиялық аурулардың ұзақ мерзімді салдарын бақылау және науқасы күтімді ұйымдастырудың стратегиялары // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2023. 1 (Т.25). Б. 243-252. doi 10.34689/SH.2023.25.1.028

Введение

Дети раннего возраста являются основной социально значимой целевой группой для политики общественного здравоохранения. Уровень смертности детей в возрасте до пяти лет служит достоверным показателем развития и качества национальной экономики и системы здравоохранения в целом [68]. Установлено, что к 2015 году количество таких смертей в мире составило около 6 миллионов в сравнении с 12,7 миллионами в 1990 году [66]. Цель устойчивого развития направлена на снижение показателя смертности детей как минимум до 25 на 1000 рождений к 2030 г. [67]. Заметный прогресс в этом направлении во всем мире был достигнут благодаря повышению контроля над основными причинами смертности детей, такими как инфекции нижних дыхательных путей, неонатальные осложнения преждевременных родов, родовая асфиксия и травмы [55].

Данные Всемирного банка и Всемирной онкологической базы данных GLOBOCAN в последнее десятилетие выявили обратную корреляцию между показателем смертности детей до пяти лет и показателем распространенности детского рака, который вырос после совершенствования системы детского здравоохранения в развивающихся странах и снижения конкуренции со стороны других причин смертности [62].

За последние десятилетия достижения в диагностике, комбинациях и методах лечения, более точном подборе терапии в зависимости от групп риска привели к существенному увеличению выживаемости после перенесенного рака у детей, что вызывает

обеспокоенность по поводу отдаленных последствий, которые могут повлиять на здоровье данных пациентов в дальнейшем. Так, показатель 10-летней выживаемости у детей, перенесших онкологические заболевания, в настоящее время составляет более 80%; наблюдается постоянное снижение отдаленной смертности среди этой группы населения, что, несомненно, демонстрирует достижения медицинской науки и практики. С другой стороны, растущая популяция выживших после рака детей создает серьезную проблему для системы здравоохранения в отношении наблюдения, своевременного лечения последствий как самого заболевания, так и осложнений его терапии, а также реабилитации детей в течение длительного времени [4, 31, 70, 19, 60]. Необходим постоянный мониторинг заболеваемости и смертности среди выживших после рака в детском или подростковом возрасте для надлежащей оценки риска в отдаленном периоде времени с помощью длительного наблюдения.

Есть много уникальных аспектов, которые следует учитывать при анализе ситуации в этой популяции, что может повлиять на результаты лечения. Эти аспекты включают состояние развития возрастной группы, психосоциальные трудности, барьеры доступа в специализированные центры, отсутствие руководств по уходу и клинических испытаний, относящихся к детям, а также различия в биологии рака и фармакокинетике химиотерапии при разных типах рака [13]. Эти вопросы могут усложнить процесс оказания медицинской помощи и означает, что дети требуют дополнительной поддержки по сравнению со взрослыми и пожилыми людьми.

Достоверный анализ возрастных тенденций может не только предоставить понимание возможных успехов политики и программ систем здравоохранения в прошлом, но он также может помочь идентифицировать эпидемиологические направления с течением времени и прогнозировать эпидемиологический статус детского рака в различных регионах или странах с точки зрения конкретных видов рака у детей. Точная оценка распространенности рака у детей в возрасте до 5 лет является, таким образом, важным фактором для правильного информирования руководителей здравоохранения и разработки политики борьбы с ним, инвестирования и распределения ресурсов, определения приоритетов систем общественного здравоохранения в будущем. На сегодняшний день исследований, сосредоточивших внимание на глобальном бремени рака у детей до 5 лет, недостаточно, что обуславливает необходимость поиска соответствующих литературных источников.

Цель: анализ литературы по вопросам отдаленных соматических, онкологических и социально-экономических последствий онкологических заболеваний, перенесенных в детском возрасте.

Стратегия поиска. В процессе подготовки статьи был проведен тщательный поиск в базах данных PubMed, Scopus, Web of Science, Embase, Центре обзоров и распространения и Кокрановском центральном регистре контролируемых испытаний до 16 ноября 2022 г. Составлена комбинация ключевых слов и терминов медицинских предметных рубрик (MeSH), относящихся к изучаемой теме, опубликованных за предыдущие десять лет.

Критерии включения и исключения. Публикации рассматривались для включения в обзор, если они представляли первичные данные, оценивающие результаты наблюдения для когорт лиц, перенесших рак в детском возрасте, а также статьи из области организации здравоохранения в отношении оказания ухода за данной категорией пациентов. Поиск был ограничен исследованиями, которые были написаны на английском и русских языках. Поиск выявил 939 публикаций. После удаления дубликатов, просмотрено 640 публикаций, из которых 570 были исключены причине отсутствия актуальности или низкого качества исследований. Текущий обзор включает 71 публикацию.

Результаты и обсуждение

Отдаленные соматические и онкологические последствия рака, перенесенного в детском возрасте

В Соединенных Штатах насчитывается 328 652 лиц, выживших после рака детского возраста, из них 24% живут более 30 лет с момента постановки диагноза. Локализациями рака с наибольшим числом выживших являются головной мозг (51 650), острый лимфобластный лейкоз (49 271), герминогенные опухоли (34 169) и лимфома Ходжкина (31 598). В настоящее время характерны тенденции, демонстрирующие значительное улучшение выживаемости для всех локализаций рака у детей. Ожидается, что число выживших после онкологических заболеваний у детей в будущем возрастет благодаря огромным достижениям в лечении, особенно при остром лимфобластном лейкозе. Поскольку эта группа

населения подвержена повышенному риску заболеваемости и смертности, оценка числа выживших, которые лечились в детстве, важна как для определения национального бремени рака, так и для планирования будущих потребностей этих людей в медицинской помощи [50].

Из-за облучения, связанного с лечебным вмешательством, выжившие после рака в детстве находятся в группе повышенного риска широкого спектра хронических заболеваний. Данные о заболеваемости и распространенности онкологических заболеваний, в основном сгенерированные на основании когортных исследований, документально подтверждают, что выжившие дети в течение всей жизни испытывают повышенный риск заболеваемости, связанной с их терапией [56, 32, 21, 8, 58]. Однако истинная цена излечения от рака отражается кумулятивным бременем болезни или общей заболеваемостью после лечения, принимая во внимание развитие и серьезность последующих множественных заболеваний и возможность рецидивов.

Так, на примере когорты, включившей в себя 5522 лиц, перенесших рак в детском возрасте, было показано, что к 45 годам 95,2% выживших приобрели хотя бы одно хроническое неинфекционное заболевание ХГС, а у 80% было отмечено хотя бы одно серьезное/инвалидирующее или опасное для жизни заболевание [60].

Эта категория пациентов имеет более чем в два раза превышение бремени болезней по сравнению с населением в целом в возрасте 45 лет, при этом хронические заболевания встречаются у них в семь раз чаще, из них два представляют собой опасные для жизни или смертельные заболевания. Особое внимание в когорте лиц, выживших после перенесенного рака детского возраста, уделяется двум группам заболеваний: тем, которые возникают поздно и имеют рост распространенности по мере увеличения возраста членов когорты, и тем заболеваниям, для которых характерна более высокая скорость по сравнению с сообществом в целом и раннее начало состояний, связанное с острыми последствиями терапии рака. Например, среди выживших после гематологических злокачественных новообразований, вклад сердечно-сосудистых заболеваний и вторичных и рецидивирующих новообразований к общему кумулятивному бремени растет более быстрыми относительными темпами с течением времени по сравнению с другими патологиями, доля которых увеличивается с возрастом выживших. Альтернативно, совокупное бремя неврологических заболеваний и болезней органов слуха среди выживших после злокачественных новообразований ЦНС, оставалось в постоянным в течение всего периода наблюдения и в основном были представлены необратимой ранней токсичностью, такой как потеря слуха и нейропатии [9].

Кумулятивная заболеваемость в возрасте 50 лет среди лиц, перенесших рак детского возраста, была самой высокой для сердечно-сосудистых заболеваний (93,2%), эндокринной (91,6%) и костно-мышечной (83,6%) систем с соответствующей совокупной нагрузкой 4,0, 2,6 и 1,7 соответственно. Кумулятивная

заболеваемость последующими злокачественными новообразованиями составляла 37,3% (34,4%–40,2%) к 50 годам с соответствующей кумулятивной нагрузкой 0,9 (0,8–1,1), что указывает, что множественные злокачественные новообразования являются важным поздним эффектом в данной группе пациентов. Кумулятивное бремя в возрасте членов когорты 30 лет и скорость его роста варьировались в зависимости от возраста на момент развития рака в детстве, подтипа рака и его локализации. Для выживших после лимфомы Ходжкина среднее число сердечно-сосудистых заболеваний на одного выжившего увеличилось почти в четыре раза в возрастном периоде от 30 до 50 лет – от 1,20 в 30 лет до 4,38 к 50 годам, в то время как среднее число злокачественных новообразований увеличилось почти в шесть раз с 0,17 в возрасте 30 лет до 1,00 в возрасте 50 лет [9].

Изучение общей смертности и смертности от конкретных причин в канадской популяционной когорте из 2354 человек, у которых был диагностирован рак или опухоль в возрасте до 20 лет, проживших после лечения не менее 5 лет. В результате 24 491 человеко-лет наблюдения был зарегистрирован 181 летальный исход, 139 из которых были связаны с раком. Избыточный риск поздней смертности среди выживших составил 7 смертей на 1000 человеко-лет риска. Стандартизированный коэффициент смертности от рака молочной железы был в девять раз выше по сравнению с основной популяцией; он оказался самым высоким у пациентов с рецидивом в течение 5 лет после постановки диагноза, а также у тех, у кого был диагностирован острый лимфобластный лейкоз и опухоли нервной системы. Абсолютный избыточный риск поздней смерти был значительно выше у мужчин, но не зависел от возраста на момент постановки диагноза. Относительная смертность значительно увеличилась за счет причин смерти, связанных с онкологическими заболеваниями, а также сердечно-сосудистыми и респираторными заболеваниями. Результаты свидетельствовали об избыточной поздней смертности среди детей и подростков, перенесших рак, как по онкологическим, так и по неонкологическим причинам, даже среди лиц, у которых диагноз был поставлен недавно [47].

В исследовании Childhood Cancer Survivor Study оценивалась общая смертность и смертность от конкретных причин в ретроспективной когорте из 20 690 выживших в течение пяти лет детей и подростков, перенесших рак. Когорта продемонстрировала 8,2-кратное превышение общей смертности (95% доверительный интервал от 7,9 до 8,5). Рецидив первоначального рака был основной причиной смерти среди изучаемых лиц, составляя 57% смертей. Статистически значимая избыточная смертность наблюдалась из-за последующих злокачественных новообразований (SMR = 15,0), наряду с сердечными (SMR = 6,9) и легочными (SMR = 8,7). Не было замечено увеличения автомобильных аварий (SMR = 1,0), других несчастных случаев (SMR = 1,3) или самоубийств (SMR = 1,0). Авторы сделали заключение о том, что рецидив заболевания остается основной причиной поздней смертности у 5-летних выживших после рака в детстве;

при этом значительное превышение риска смертности, связанного с осложнениями, связанными с лечением, существует до 25 лет после первоначального диагноза [51].

Социально-экономические последствия перенесенного рака детского возраста

В то время как имеется большое количество данных о отдаленных соматических последствиях, гораздо меньше известно о влиянии перенесенного рака детского возраста на социально-экономические условия жизни выживших. Так, имеются исследования, которые демонстрируют, что диагноз рака в детстве или его лечение могут повлиять на успеваемость в школе [3], достижения в образовании [22], получение работы [49] или социальную жизнь, включая создание семьи [26, 59, 48].

Выявление групп выживших, которые подвергаются особому риску неблагоприятных социально-экономических условий, является первым шагом к пониманию путей, ведущих к различиям в социально-экономических результатах, и может стать основой для будущих вмешательств по уменьшению такого социального неравенства в отношении образовательных достижений, трудовой жизни, доходов и использовании пособий по социальному обеспечению среди выживших после перенесенного рака детского возраста.

Исследования, в которых изучались образовательные достижения у лиц, выживших после рака детского возраста, свидетельствуют о том, что такие дети оставались на второй год во время обязательного школьного обучения приблизительно в два раза чаще, чем в общей популяции (21% против 9%, ОШ 2,2); самые высокие риски оказались у лиц, перенесших рак центральной нервной системы, лейкемии и лечение краниальным облучением [7, 12]. Однако другое исследование, проведенное в Британской Колумбии (Канада), не выявил различия в отношении повторного обучения среди выживших и общей популяции, (21,5% против 22,0%) (42 Lorenzi 2009). Во Франции у лиц, выживших после перенесенного рака, обучавшихся в университете на момент установления заболевания, риск остаться на второй год был значительно более высоким, чем у их братьев и сестер (51% против 30%) [11].

Все исследования, анализирующие использование программ специального образования или показатели неспособности к обучению, показали, что выжившие после рака с большей вероятностью участвовали в этих программах, чем население в целом или группа сравнения из их братьев и сестер. Так, 23% выживших после лечения нуждались в специальном образовании в сравнении с 8% в группе братьев и сестер (53 Mitby 2003). Исследование, проведенное в Нидерландах, также показало, что выжившие чаще, чем население в целом, зачисляются в программы обучения для лиц с нарушением способности к обучению (9% против 3% для мальчиков и 6% против 2% для девочек) [40]. Определяющими факторами необходимости специального образования или программы обучения с ограниченными возможностями были выживаемость после опухоли ЦНС или лейкемия, диагноз,

поставленный в возрасте до 6 лет, женский пол и более высокие дозы облучения в процессе лечения для всех видов рака у детей [7, 42].

Анализ успеваемости, оцениваемой по оценкам, полученным во время обязательного школьного обучения, также показывал более низкие результаты у детей, выживших после рака, чем у населения в целом или у братьев и сестер [3; 36, 37, 28]. Более низкие оценки были связаны с опухолями ЦНС, лимфомами, нейробластомами или лейкемиями; в случае солидных опухолей оценки не отличались от таковых у других школьников [3]. Подобные результаты наблюдались в Финляндии, где дети, выжившие после опухоли головного мозга, лейкемии, неходжкинской лимфомы и получавшие лучевое лечение в возрасте до 7 лет, в девятом классе показали худшие результаты, чем дети общей популяции [28]. В популяционном исследовании, проведенном в Великобритании, выжившие после всех детских онкологических заболеваний имели уровень образования ниже, чем у населения в целом (ОШ: 0,77, 99% ДИ: 0,68–0,87) [38].

Анализ по показателям безработицы показал, что выжившие после перенесенного рака дети с большей вероятностью остаются безработными из-за болезни или инвалидности. 40,47,49,52 Исследование, проведенное в Северной Америке, показало, что лица этой когорты в шесть раз чаще оказывались безработными в течение их жизни по состоянию здоровья, чем их братья и сестры (10,4% против 1,8%, OR 6,07) [10].

Выжившие после опухолей ЦНС, особенно получавшие лучевую терапию, подвергались особому риску более высокого уровня безработицы, чем население в целом, группа сравнения из их братьев и сестер или пережившие другие типы рака детского возраста [17, 1, 33]. Существуют данные, что более молодой возраст при постановке диагноза несет за собой повышенный риск безработицы, независимо от типа рака у детей [16, 57].

В большинстве исследований было обнаружено, что люди, перенесшие в детстве различные виды рака, имели более низкий доход, чем общая популяция или группа сравнения из братьев и сестер [27, 1, 69]. Выжившие после опухоли ЦНС, в частности, имели более низкий доход, чем общая популяция, группа сравнения братьев и сестер и выжившие после других онкологических заболеваний у детей [5]. Лечение с помощью лучевой терапии также было связано с более низким доходом (69 Wengenroth 2016). Исследование, проведенное в Швейцарии, показало, что лица, перенесшие детский рак, имели меньшие шансы, чем их братья и сестры, получать высокий ежемесячный доход (исключая социальное страхование и пенсионное страхование) (ОШ: 0,46), даже с поправкой на ограниченное рабочее время. Опухоли центральной нервной системы, установление диагноза в возрасте младше пяти лет и лучевая терапия были связаны с более низким доходом во взрослом возрасте [69].

Лица, выжившие после рака детского возраста, имеют тенденцию роста потребления различных социальных пособий [Ghaderi 2013, Hjerm 2007]. Около 39% таких лиц, у которых рак был диагностирован в

возрасте до 15 лет и 25,9% - в возрасте от 15 до 19 лет получали пособия по социальному обеспечению, тогда среди населения в целом этот показатель составлял 10,8% [34]. Эти данные указывают на высокое бремя расходов по финансовой компенсации за использование услуг (например, уход за больными или уход на дому), предоставление устройств для устранения проблем со здоровьем (например, поддерживающие повязки, транспорт, собака-поводырь), а также пенсии по инвалидности [23]. Так, лица, перенесшие рак центральной нервной системы, имеют риск получения пособий по социальному обеспечению в 10 раз выше, чем в среднем по популяции (RR: 10.7, 95% ДИ: 9.3–12.8) [29].

Лучевая терапия играет важную роль в лечении детей с опухолями ЦНС [35]. Краниальное облучение связано со многими разнообразными поздними побочными эффектами, в том числе долгосрочными нейрочувствительными нарушениями, такими как усталость, дефицит зрения или слуха и проблемы с концентрацией внимания, обучением и памятью [63, 6, 61]. Кроме того, лечение рака в более молодом возрасте может сильно влиять на растущие ткани и развитие, с деформацией костей, развитием фиброза тканей и нарушениями функции органов, что может привести к различным заболеваниям и когнитивным нарушениям [65]. Такие соматические нарушения могут также вызывать трудности в обучении и профессиональной деятельности и, таким образом, представлять собой лежащий в основе механизм неблагоприятных социально-экономических последствий.

Другой вероятный основной механизм может быть связан не с лечением рака у детей, а с психосоциальными последствиями самого диагноза «рак в детстве». Лечение и уход за ребенком, выполнение разнообразных повседневных обязательств, в том числе связанных с работой, являются очень сложной задачей для опекунов и родственников, что может оказать существенное психологическое воздействие на ребенка и всей семьи с соответствующими социально-экономическими проблемами. Исследования показали, что выжившие после перенесенного детского рака подвергаются повышенному риску развития психических расстройств, проявляющихся через несколько лет после лечения онкологического заболевания [44, 45]. Кроме того, способность детей и их семей справляться со стрессором и наличие как внутренних, так и внешних ресурсов, таких как когнитивные навыки, управление эмоциональным дистрессом и социальная поддержка, может повлиять на долгосрочные социально-экономические результаты. Наконец, пропуски занятий в школе из-за болезни и длительное лечение может задержать образование или затруднить получение того же уровня образования, что и их сверстники [30].

Как отдаленные последствия болезни, так и низкий уровень образования могут ограничивать способность работать или занимать более высокую должность, а поскольку показатели дохода отражают занятость и род занятий, это также может повлиять на возможность получения определенного дохода или независимости от

пособий по социальному обеспечению. Необходимы дальнейшие исследования для более глубокого понимания потенциальных путей неблагоприятных социально-экономических последствий для лиц, перенесших рак в детстве [18].

Организация системы помощи лицам, пережившим рак в детском возрасте

Американское общество клинической онкологии описывает 8 моделей ухода за детьми, страдающими раком, классифицированных по поставщикам и условиям: специализированная онкологическая помощь, многопрофильные реабилитационные клиники, реабилитационные клиники по конкретным заболеваниям или методам лечения, общие реабилитационные клиники, консультативные клиники для лиц, переживших рак, интегрированные реабилитационные клиники, универсальная модель сообщества и совместного ухода за пациентами, пережившими рак [2].

В рекомендациях Детской онкологической группы по последующему наблюдению за лицами, перенесшими рак в детстве, описаны стратегии для снижения риска отдаленных осложнений, включая изменения образа жизни, более здоровое пищевое поведение, поощрение физической активности и управление гипертензией и дислипидемией [71, 25, 39]. Тип и стадия рака, метод лечения и социально-экономический статус являются важными факторами, определяющими планы по уходу за этой группой пациентов. Уникальные барьеры на пути к высококачественной помощи для этой группы включают пробелы в знаниях как среди поставщиков медицинских услуг, так и среди выживших, а также фрагментарное оказание медицинской помощи при переходе от педиатрических учреждений ко взрослым. Координация помощи и переход к уходу за взрослыми людьми, пережившими рак в детстве, являются серьезными проблемами, но они могут расширяться возможностями пострадавших и улучшить результаты, и этому может способствовать четкая и эффективная коммуникация и поддержка в самоконтроле. Ресурсы для групп клинической помощи взрослым и поставщиков первичной медико-санитарной помощи включают рекомендации по мониторингу за поздними эффектами и создание службы поддержки [64].

В соответствии с рекомендациями, регулярные диспансерные наблюдения для диагностики рецидива или возможных отдаленных последствий в основном проводятся в детских стационарах первичного звена. В подростковом и юношеском возрасте этот режим больше не удовлетворяет психические и физические потребности пациентов. Чтобы обеспечить надлежащий уход за этой взрослеющей группой пациентов, требуются междисциплинарные подходы, в которых детские онкологи сотрудничают с коллегами из области внутренних болезней и других дисциплин. Индивидуальные, адаптированные к риску (в зависимости от лечения рака) планы ухода должны быть составлены для каждого пациента, чтобы обеспечить раннюю диагностику возможных отдаленных последствий. Сохранение здоровья и качества жизни после лечения рака (во всех возрастных

группах) в будущем будет представлять собой не только социальное, но и экономическое соображение [64].

Удовлетворенность пациентов в отношении долговременного прослеживания здоровья лиц, переживших рак в детском возрасте, значительно зависит от успешной координации и коммуникации между привлеченными специалистами и их знаниями об отдаленных эффектах лечения рака и международных рекомендациях [41]. Мультидисциплинарные команды, включающие педиатров и взрослых врачей-онкологов, специалистов по внутренним болезням, психологов или экспертов по психосоциальной помощи, а также специалистов из других дисциплин должны обеспечить все необходимые консультации, чтобы пациенты могли получать лечение в одном учреждении [52]. Основная команда должна состоять из: специалиста по внутренним болезням, выполняющего медицинский осмотр и принимающего решение о дальнейшей диагностике или лечении совместно с детским онкологом. Оба врача рассматривают анамнез заболевания и приходят к соглашению о стратификации риска; специалист в психосоциальной сфере, который оценивает психосоциальные потребности, предлагает доступные услуги и информацию о мониторинге своего направления по мере необходимости; медсестра-исследователь/кейс-менеджер, которая координирует назначения и документирует результаты консультаций. В дальнейшем в сферу ухода за пациентами включаются по мере необходимости специалисты других направлений, такие, как, например, кардиолог или дерматолог.

Все специалисты, участвующие в лечении этих пациентов, проводят регулярные встречи каждые 3–6 месяцев для обсуждения сложных случаев («совет по отдаленным последствиям»). В случае выявления варичантного злокачественного новообразования варианты лечения с учетом всех предыдущих схем лечения следует обсудить на междисциплинарной комиссии по опухолям.

Стратификация риска включает в себя следующие группы [20]:

1 группа – низкий риск развития отдаленных последствий: пациенты только с хирургическим вмешательством (исключение: пациенты с опухолью головного мозга); пациенты с острым лимфобластным лейкозом без лучевой терапии; пациенты с ненаследственной ретинобластомой без лучевой терапии. Для этой группы обязательна посещаемость клиники 1 раз в 5 лет.

2 группа – средний риск развития отдаленных последствий: пациенты с химиотерапией в анамнезе (исключение: ОЛЛ и ненаследуемая ретинобластома); пациенты с химиотерапией и хирургическим вмешательством (исключение: ненаследуемая ретинобластома); пациенты с опухолями головного мозга и хирургическими вмешательствами. В этой группе посещаемость клиники обязательна каждые 2–3 года.

3 группа – высокий риск развития отдаленных последствий: пациенты, получающие лучевую терапию [14]. Обязательно посещение клиники не реже одного раза в год.

Дополнительные обследования следует учитывать у пациентов, получающих постоянную иммуносупрессивную терапию (например, скрининг рака кожи).

Общие рекомендации, которые применяются к каждому пациенту во время визита, включают тщательное рассмотрение истории болезни; семейного анамнеза (особенно в отношении сердечно-сосудистых событий и злокачественных новообразований); социальной истории; сексуальной истории/менструального цикла; физикальное обследование (рост, вес, индекс массы тела, окружность талии, измерение артериального давления); обучение выявлению отдаленных эффектов; консультации по здоровому образу жизни; консультации по уходу за зубами и гигиене зубов; предоставление консультаций по питанию/физической активности; предоставление психологической консультации; рекомендации по вакцинации; скрининг-опросники на наличие тревоги/депрессии (GAD-7 в сочетании с PHQ-9) и посттравматического стресса (при первом посещении и каждые 5 лет); опросник синдрома хронической усталости (EORTC QLQ) (при первом посещении и каждые 5 лет) [15; 43; 24; 46].

Заключение.

Модели ухода за детьми, пережившими рак, могут включать в себя специализированную помощь, общую онкологическую помощь и/или социальную помощь. Зачастую наблюдаются определенные барьеры, которые не позволяют перенесшим рак в детстве получить специализированную помощь и долгосрочное последующее наблюдение (например, удаленность до клиники). Необходимо проводить популяционные исследования, которые позволяют осуществлять лонгитудинальное долгосрочное наблюдение за состоянием здоровья лиц, выживших после рака в детстве, и новые инициативы, улучшающие инфраструктуру данных, для лучшего понимания долгосрочных последствий рака детского возраста и оптимизации его лечения, а также информирование о мероприятиях по профилактике и раннему выявлению поздних последствий детского рака.

Конфликт интересов – отсутствует.

Вклад авторов в исследование - поскольку статья является обзорной, поиск материалов выполнялся всеми авторами по отдельным алгоритмам, а решение о не включении отдельных материалов принималось коллегиально.

Финансирование. Работа не получала финансирования.

Авторы заверяют редакцию в том, что материалы, представляемые в данной статье, не были опубликованы и не подавались в редакции других печатных изданий.

Литература:

1. Ahomaki R., Harila-Saari A., Matomaki J. Non-graduation after comprehensive school, and early retirement but not unemployment are prominent in childhood cancer survivors-a Finnish registry-based study // *J Cancer Surviv.* 2017. Vol. 11. P. 284–294.
2. American Society of Clinical Oncology. Models of long-term follow-up care. 2020. <https://www.asco.org/practice-policy/cancer-care>

initiatives/preventionsurvivorship/survivorship/survivorship-3. (Accessed: June 10, 2022).

3. Andersen K.K., Duun-Henriksen A.K., Frederiksen M.H. Ninth grade school performance in Danish childhood cancer survivors // *Br J Cancer.* 2017. Vol.116. P. 398–404.
4. Armstrong G.T., Chen Y., Yasui Y. Reduction in Late Mortality among 5-Year Survivors of Childhood Cancer // *N Engl J Med.* 2016. Vol. 374(9). P.833–842.
5. Armstrong G.T., Liu Q., Yasui Y. Long-term outcomes among adult survivors of childhood central nervous system malignancies in the Childhood Cancer Survivor Study // *J Natl Cancer Inst.* 2009. Vol.101. P.946–958.
6. Askins M.A., Moore B.D. 3rd. Preventing neurocognitive late effects in childhood cancer survivors // *J Child Neurol.* 2008. Vol.23:1160–1171.
7. Barrera M., Shaw A.K., Speechley K.N. Educational and social late effects of childhood cancer and related clinical, personal, and familial characteristics // *Cancer.* 2005. Vol.104. P. 1751–1760.
8. Bhatia S., Armenian S.H., Armstrong G.T. Collaborative Research in Childhood Cancer Survivorship: The Current Landscape // *J Clin Oncol.* 2015. Vol. 33(27). P.3055–3064.
9. Bhakta N., Liu Q., Ness K.K., Baassiri M., Eissa H., Yeo F. et al. The cumulative burden of surviving childhood cancer: an initial report from the St Jude Lifetime Cohort Study (SJLIFE) // *Lancet.* 2017 Dec 9;390(10112):2569-2582.
10. Boman K.K., Lindblad F., Hjern A. Long-term outcomes of childhood cancer survivors in Sweden: a population-based study of education, employment, and income // *Cancer* 2010. Vol.116. P.1385–1391.
11. Bonneau J., Lebreton J., Taque S. School performance of childhood cancer survivors: mind the teenagers! // *J Pediatr.* 2011. Vol.158. P.135–141.
12. Buizer A.I., de Sonnevile L.M., van den Heuvel Eibrink M.M. Behavioral and educational limitations after chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia or Wilms tumor // *Cancer.* 2006 Vol.106. P.2067–2075.
13. Chiaretti S., Vitale A., Cazzaniga G. Clinico-biological features of 5202 patients with acute lymphoblastic leukemia enrolled in the Italian AIEOP and GIMEMA protocols and stratified in age cohorts // *Haematologica.* 2013. Vol. 98(11). P. 1702–1710.
14. Children's Oncology Group. Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent and Young Adult Cancer. Survivorship Guidelines. 2013, 2017. 56 p. <http://www.survivorshipguidelines.org>
15. DCOG/SKION. Guidelines for follow-up in survivors of childhood cancer 5 years after diagnosis https://www.skion.nl/workspace/uploads/vertaling-richtlijn-LATER-versie-final-okt-2014_2.pdf, 2010, 2018. 43 p.
16. Dieluweit U., Debatin K.M., Grabow D. Educational and vocational achievement among long-term survivors of adolescent cancer in Germany // *Pediatr Blood Cancer.* 2011. Vol. 56. P. 432–438.
17. Dumas A., Berger C., Auquier P. Educational and occupational outcomes of childhood cancer survivors 30 years after diagnosis: a French cohort study // *Br J Cancer.* 2016. Vol.114. P. 1060–1068.

18. Frederiksen L.E., Mader L., Feychting M., Mogensen H., Madanat-Harjuoja L., Malila N., Tolkkinen A., Hasle H., Winther J.F., Erdmann F. Surviving childhood cancer: a systematic review of studies on risk and determinants of adverse socioeconomic outcomes // *Int J Cancer*. 2019. Vol.144(8). P.1796-1823.
19. Fidler M.M., Reulen R.C., Winter D.L. Long term cause specific mortality among 34 489 five year survivors of childhood cancer in Great Britain: population based cohort study // *BMJ*. 2016. Vol. 354. P.4351.
20. Frobisher C., Glaser A., Levitt G.A., Cutter D.J., Winter D.L., Lancashire E.R. Risk stratification of childhood cancer survivors necessary for evidence-based clinical long-term followup // *Br J Cancer*. 2017. Vol.117(11). P.1723–1731.
21. Geenen M.M., Cardous-Ubbink M.C., Kremer L.C. Medical assessment of adverse health outcomes in long-term survivors of childhood cancer // *JAMA*. 2007. Vol. 297(24). P. 2705–2715.
22. Ghaderi S., Engeland A., Gunnes M.W. Educational attainment among long-term survivors of cancer in childhood and adolescence: a Norwegian population-based cohort study // *J Cancer Surviv*. 2016. Vol.10:87–95.
23. Ghaderi S., Engeland A., Moster D. Increased uptake of social security benefits among long-term survivors of cancer in childhood, adolescence and young adulthood: a Norwegian population-based cohort study // *Br J Cancer*. 2013. Vol.108. P.1525–1533.
24. Gräfe K., Zipfel S., Herzog W., Löwe B. Screening psychischer Störungen mit dem "Gesundheitsfragebogen für Patienten (PHQ-D)" // *Ergebnisse der deutschen Validierungsstudie*. Diagnostica. 2004. Vol.50. P.171-181.
25. Group CsO. Long-term follow-up guidelines for survivors of childhood, adolescent, and young adult cancers. 2019. 33 p.
26. Gurney J.G., Krull K.R., Kadan-Lottick N. Social outcomes in the childhood cancer survivor study cohort // *J Clin Oncol*. 2009. Vol.27. 2390–2395.
27. Gunnes M.W., Lie R.T., Bjørge T. Economic independence in survivors of cancer diagnosed at a young age: a Norwegian national cohort study // *Cancer*. 2016. Vol.122. P. 3873–82.
28. Harila-Saari A.H., Lahteenmaki P.M., Pukkala E. Scholastic achievements of childhood leukemia patients: a nationwide, register-based study // *J Clin Oncol*. 2007. Vol.25. P.3518–3524.
29. Hjern A., Lindblad F., Boman K.K. Disability in adult survivors of childhood cancer: a Swedish national cohort study // *J Clin Oncol*. 2007. Vol.25. P. 5262–5266.
30. Holmqvist A.S., Wiebe T., Hjorth L. Young age at diagnosis is a risk factor for negative late socio-economic effects after acute lymphoblastic leukemia in childhood // *Pediatr Blood Cancer*. 2010. Vol.55. P.698–707.
31. Howlader N.A., Krapcho M. SEER Cancer Statistics Review (CSR), 2016. 1975–2012. 201 p.
32. Hudson M.M., Ness K.K., Gurney J.G. Clinical ascertainment of health outcomes among adults treated for childhood cancer // *JAMA*. 2013. Vol. 309(22). P.2371–2381.
33. Kirchoff A.C., Leisenring W., Krull K.R. Unemployment among adult survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study // *Med Care*. 2010. Vol.48. P. 1015–1025.
34. Kirchoff A.C., Parsons H.M., Kuhlthau K.A. Supplemental security income and social security disability insurance coverage among long-term childhood cancer survivors // *J Natl Cancer Inst*. 2015. Vol.107. djv057.
35. Knab B., Connell P. Radiotherapy for pediatric brain tumors: when and how // *Expert Rev Anticancer Ther*. 2007. Vol. 23. P. 69–77.
36. Lahteenmaki P.M., Harila-Saari A., Pukkala E.I. Scholastic achievements of children with brain tumors at the end of comprehensive education: a nationwide, register-based study // *Neurology*. 2007. Vol.69. P. 296–305.
37. Lahteenmaki P.M., Sankila R., Pukkala E. Scholastic achievement of children with lymphoma or Wilms tumor at the end of comprehensive education — a nationwide, register based study // *Int J Cancer*. 2008. Vol.123. P. 2401–2405.
38. Lancashire E.R., Frobisher C., Reulen R.C. Educational attainment among adult survivors of childhood cancer in Great Britain: a population-based cohort study // *J Natl Cancer Inst*. 2010. Vol.102. P.254–270.
39. Landier W., Bhatia S., Eshelman D.A. Development of risk-based guidelines for pediatric cancer survivors: the Children's Oncology Group long-term follow-up guidelines from the Children's Oncology Group Late Effects Committee and Nursing Discipline // *J Clin Oncol*. 2004. Vol.22(24). P.4979-4990.
40. Langeveld N.E., Ubbink M.C., Last B.F. Educational achievement, employment and living situation in long-term young adult survivors of childhood cancer in The Netherlands // *Psycho-Oncology*. 2003. Vol.12. P.213–225.
41. Lie H.C., Mellblom A.V., Brekke M., Finset A., Fosså S.D., Kiserud C.E., Ruud E., Loge J.H. Experiences with late effects-related care and preferences for long-term follow-up care among adult survivors of childhood lymphoma // *Support Care Cancer*. 2017. Vol.25(8). P. 2445-2454.
42. Lorenzi M., McMillan A.J., Siegel L.S. Educational outcomes among survivors of childhood cancer in British Columbia, Canada: report of the Childhood / Adolescent / Young Adult Cancer Survivors (CAYACS) Program // *Cancer*. 2009. Vol.115. P.2234–2245.
43. Löwe B., Decker O., Müller S., Brähler E., Schellberg D., Herzog W. Validation and standardization of the Generalized Anxiety Disorder Screener (GAD-7) in the general population // *Med Care*. 2008. Vol.46(3). P.266–274.
44. Lund L.W., Winther J.F., Dalton S.O. Hospital contact for mental disorders in survivors of childhood cancer and their siblings in Denmark: a population-based cohort study // *Lancet Oncol*. 2013. Vol.14. P. 971–980.
45. Lund L.W., Schmiegelow K., Reznitzer C. A systematic review of studies on psychosocial late effects of childhood cancer: structures of society and methodological pitfalls may challenge the conclusions // *Pediatr Blood Cancer*. 2011. Vol.56. P.532–543.
46. Maercker A., Schützwohl M. Erfassung von psychischen Belastungss folgen: Die Impact of Event Skala-revidierte Version // *Diagnostica*. 1998. Vol.44(3). P.130-141.

47. Mac Arthur A.C., Spinelli J.J., Rogers P.C., Goddard K.J., Abanto Z.U., McBride M.L. Mortality among 5-year survivors of cancer diagnosed during childhood or adolescence in British Columbia, Canada // *Pediatr Blood Cancer*. 2007. Vol.48(4). P. 460-467.
48. Madanat L.M., Malila N., Dyba T. Probability of parenthood after early onset cancer: a population-based study // *Int J Cancer*. 2008. Vol.123. P.2891-2898.
49. Mader L., Michel G., Roser K. Unemployment following childhood cancer // *Dtsch Arztebl Int*. 2017. Vol.114. P. 805-812.
50. Mariotto A.B., Rowland J.H., Yabroff K.R., Scoppa S., Hachey M., Ries L., Feuer E.J. Long-term survivors of childhood cancers in the United States // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009. Vol.18(4). P.1033-1040.
51. Mertens A.C. Cause of mortality in 5-year survivors of childhood cancer // *Pediatr Blood Cancer*. 2007. Vol.48(7). P.723-726.
52. Miller K.D., Pandey M., Jain R., Mehta R. Cancer Survivorship and Models of Survivorship Care: A Review // *Am J Clin Oncol*. 2015. Vol. 38(6). P. 627-633.
53. Mitby P.A., Robison L.L., Whitton J.A. Utilization of special education services and educational attainment among long-term survivors of childhood cancer: A report from the childhood cancer survivor study // *Cancer* 2003. Vol.97. P. 1115-1126.
54. Mittelmark M.B., Sagy S., Eriksson M. The sense of coherence in the salutogenic model of health / *The handbook of salutogenesis*. Cham (CH): Springer, 2017. P.91-96.
55. Mohsen N., Amanuel A.A., Cristiana A., Kaja M.A., Foad A.A., Semaw F.A. (GBD 2016 Causes of Death Collaborators). Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980-2016: a systematic analysis for the global burden of disease study 2016 // *Lancet*. 2017. Vol. 390. P. 1151-1210.
56. Oeffinger K.C., Mertens A.C., Sklar C.A. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer // *N Engl J Med*. 2006. Vol. 355(15). P. 1572-1582.
57. Pang J.W., Friedman D.L., Whitton J.A. Employment status among adult survivors in the Childhood Cancer Survivor Study // *Pediatr Blood Cancer*. 2008. Vol.50. 104-110.
58. Reulen R.C., Frobisher C., Winter D.L. Long-term risks of subsequent primary neoplasms among survivors of childhood cancer // *JAMA*. 2011. Vol. 305(22). P.2311-2319.
59. Reulen R.C., Bright C.J., Winter D.L. Pregnancy and labor complications in female survivors of childhood cancer: the British Childhood Cancer Survivor study // *J Natl Cancer Inst*. 2017. Vol.109. P. 1-10.
60. Robison L.L., Hudson M.M. Survivors of childhood and adolescent cancer: life-long risks and responsibilities // *Nat Rev Cancer*. 2014. Vol. 14(1). P. 61-70.
61. Roddy E., Mueller S. Late effects of treatment of pediatric central nervous system tumors // *J Child Neurol*. 2016. Vol.31. P.237-254.
62. Rodriguez-Galindo C., Friedrich P., Alcasabas P., Antillon F., Banavali S., Castillo L. Toward the cure of all children with cancer through collaborative efforts: pediatric oncology as a global challenge // *J Clin Oncol*. 2015. Vol. 33. P. 3065-3073.
63. Spiegler B.J., Bouffet E., Greenberg M.L. Change in neurocognitive functioning after treatment with cranial radiation in childhood // *J Clin Oncol*. 2004. Vol.22. P.706-713.
64. Tonorezos E.S., Cohn R.J., Glaser A.W., Lewin J., Poon E., Wakefield C.E., Oeffinger K.C. Long-term care for people treated for cancer during childhood and adolescence // *Lancet*. 2022. Vol. 399(10334). P.1561-1572.
65. Thorp N. Basic principles of paediatric radiotherapy // *Clin Oncol*. 2013. Vol.25. P.3-11.
66. United Nation. Millennium Development Goals and Beyond 2015. Available online at: <https://www.un.org/millenniumgoals/childhealth.shtml> (accessed at September 23, 2021).
67. United Nation. Sustainable Development Goals 3 (Good Health and Wellbeing). Available online at: <https://www.un.org/sustainabledevelopment/health/> (accessed at September 23, 2021).
68. Wang H., Liddell C.A., Coates M.M., Mooney M.D., Levitz C.E., Schumacher A.E. Global, regional, and national levels of neonatal, infant, and under-5 mortality during 1990-2013: a systematic analysis for the global burden of disease study 2013 // *Lancet*. 2014. Vol. 384. P. 957-979.
69. Wengenroth L., Sommer G., Schindler M. Income in adult survivors of childhood cancer // *PLoS One*. 2016. Vol.11:e0155546.
70. Winther J.F., Kenborg L., Byrne J. Childhood cancer survivor cohorts in Europe. *Acta Oncol*. 2015. Vol. 54(5). P. 655-668.
71. Zabih V., Kahane A., O'Neill N.E., Ivers N., Nathan P.C. Interventions to improve adherence to surveillance guidelines in survivors of childhood cancer: a systematic review // *J Cancer Surviv*. 2019. Vol.13(5). P. 713-729.

Контактная информация:

Калиева Айгуль Жанибековна - докторант 1 года по специальности «Общественное здравоохранение» НАО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 010000, г.Астана, улица Е757, дом 7, квартира 34.

E-mail: aigulkalieva07@gmail.com

Телефон: +7 771 166 43 66

Получена: 09 сентября 2022 / Принята: 16 февраля 2023 / Опубликовано online: 28 февраля 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.1.029

УДК 616.35-34-006.6(048)

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ИНСТРУМЕНТОВ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ С КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Дина М. Толеутаева¹, <https://orcid.org/0000-0003-4991-1457>

Гульнар М. Шалгумбаева¹, <https://orcid.org/0000-0003-3310-4490>

Куанткан Т. Жабагин¹, <https://orcid.org/0000-0002-4304-5132>

Алмагуль С. Жабагина¹, <https://orcid.org/0000-0001-8956-6286>

Айнур С. Байсалбаева¹, <https://orcid.org/0000-0002-7092-7448>

Толеген А. Толеутаев¹, <https://orcid.org/0000-0002-1898-8614>

Раида И. Фаизова¹, <https://orcid.org/0000-0002-7168-6826>

Людмила Е. Мигина¹, <https://orcid.org/0000-0002-9648-3822>

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

Резюме

Введение: Колоректальный рак (КРР) является одним из наиболее распространенных видов рака. Он занимает третье место по заболеваемости и второе место по смертности во всем мире.

Целью обзора было изучить существующую литературу по оценке качества жизни (КЖ) пациентов с КРР с использованием различных инструментов в мире и Республике Казахстан.

Стратегия поиска. В обзор были включены исследования за период с 2011 по 2022 год. *Критерием для включения* в обзор было изучение качества жизни у пациентов с КРР. При поиске литературы использовались следующие поисковые системы: Pubmed, Google, Google Scholar. Всего было найдено 194 публикации на тему "Оценка качества жизни у пациентов с КРР", из которых 30 публикаций соответствовали основной цели нашего исследования.

Результаты: Обзор литературы показал, что КРР чаще встречается у мужчин, а основная возрастная группа - пожилые люди старше 50 лет. Однако КЖ женщин во многих странах ниже, чем у мужчин. Чаще всего у пациентов страдает физическое и социальное функционирование, а среди основных симптомов отмечаются финансовые трудности и усталость. Диагноз КРР может приводить к функциональным и физическим нарушениям, а также к понижению работоспособности.

Вывод: Во многих странах КЖ пациентов с КРР остается на среднем уровне с точки зрения социальных, клинических, физических и финансовых аспектов.

Ключевые слова: колоректальный рак, колоректальные опухоли, качество жизни, качество жизни, связанное со здоровьем.

Abstract

THE USE OF VARIOUS TOOLS FOR ASSESSING THE QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER: LITERATURE REVIEW

Dina M. Toleutayeva¹, <https://orcid.org/0000-0003-4991-1457>

Gulnar M. Shalgumbayeva¹, <https://orcid.org/0000-0003-3310-4490>

Kuantkan T. Zhabagin¹, <https://orcid.org/0000-0002-4304-5132>

Almagul S. Zhabagina¹, <https://orcid.org/0000-0001-8956-6286>

Ainur S. Baissalbayeva¹, <https://orcid.org/0000-0002-7092-7448>

Tolegen A. Toleutayev¹, <https://orcid.org/0000-0002-1898-8614>

Raida I. Faizova¹, <https://orcid.org/0000-0002-7168-6826>

Lyudmila E. Migina¹, <https://orcid.org/0000-0002-9648-3822>

¹ NCJSC «Semey Medical University», Semey c., Republic of Kazakhstan.

Introduction: Colorectal cancer (CRC) is one of the most common cancers; it has the third highest incidence and second highest mortality worldwide.

The aim of the review was to examine the existing literature on quality of life (QOL) assessment of patients with CRC using various tools worldwide and in the Republic of Kazakhstan.

Search strategy. The review included studies from 2011 to 2022. *The criterion for inclusion* in the review was the study of quality of life in patients with CRC. The following search engines were used in the literature search: Pubmed, Google, Google Scholar. A total of 194 publications on "Assessment of quality of life in patients with CRC" were found, of which 30 publications corresponded to the main purpose of our study.

Results of the review: A review of the literature showed that CRC is more common in men, and the main age group is the elderly over 50 years of age. However, the QOL of women in many countries is lower than men. Physical and social functioning is most often affected, and financial difficulties and fatigue are among the main symptoms. A diagnosis of CRC can lead to functional and physical impairment, as well as decreased ability to work.

Conclusion: In many countries, the QOL of patients with CRC remains at an average level in terms of social, clinical, physical and financial aspects.

Keywords: colorectal cancer, colorectal tumors, quality of life, health-related quality of life.

Түйіндеме

КОЛОРЕКТАЛЬДЫ ҚАТЕРЛІ ІСІКПЕН АУЫРАТЫН НАУҚАСТАРДЫҢ ӨМІР СҮРУ САПАСЫН БАҒАЛАЙТЫН ӘР ТҮРЛІ ҚҰРАЛДАРДЫ ҚОЛДАНУ: ӘДЕБИ ШОЛУ

Дина М. Толеутаева¹, <https://orcid.org/0000-0003-4991-1457>

Гульнар М. Шалгумбаева¹, <https://orcid.org/0000-0003-3310-4490>

Куанткан Т. Жабагин¹, <https://orcid.org/0000-0002-4304-5132>

Алмагуль С. Жабагина¹, <https://orcid.org/0000-0001-8956-6286>

Айнур С. Байсалбаева¹, <https://orcid.org/0000-0002-7092-7448>

Толеген А. Толеутаев¹, <https://orcid.org/0000-0002-1898-8614>

Раида И. Фаизова¹, <https://orcid.org/0000-0002-7168-6826>

Людмила Е. Мигина¹, <https://orcid.org/0000-0002-9648-3822>

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

Кіріспе: Колоректальды қатерлі ісік (КРҚІ) - ең көп таралған қатерлі ісіктердің бірі; ол бүкіл әлем бойынша аурушаңдық бойынша үшінші және өлім бойынша екінші орында.

Шолудың мақсаты әлемде және Қазақстан Республикасында түрлі құралдарды пайдалана отырып, КРҚІ науқастарының өмір сүру сапасын бағалау бойынша қолданыстағы әдебиеттерді зерттеу болды.

Іздеу стратегиясы. Шолу 2011-2022 жылдар аралығындағы зерттеулерді қамтыды. Шолуға енгізу критерийі КРҚІ бар науқастардың өмір сүру сапасын зерттеу болды. Әдебиеттерді іздеу кезінде келесі іздеу жүйелері қолданылды: Pubmed, Google, Google Scholar. Барлығы 194 "КРҚІ науқастарының өмір сүру сапасын бағалау" тақырыбында басылым табылды, оның 30 басылымы біздің зерттеуіміздің негізгі мақсатына сәйкес келді.

Нәтижелер: Әдебиеттерге шолу көрсеткендей, КРҚІ ер азаматтарда жиі кездеседі, ал негізгі жас тобы 50 жастан асқан қарт адамдар. Алайда, көптеген елдерде әйелдердің өмір сапасы ер азаматтарға қарағанда төмен. Көбінесе науқастар физикалық және әлеуметтік қызметтен зардап шегеді, ал негізгі белгілердің арасында қаржылық қиындықтар мен шаршау байқалады. КРҚІ диагнозы функционалды және физикалық бұзылуларға, сондай-ақ жұмыс қабілеттілігінің төмендеуіне әкелуі мүмкін.

Қорытынды: Көптеген елдерде КРҚІ науқастарының өмір сапасы әлеуметтік, клиникалық, физикалық және қаржылық аспектілері бойынша орташа деңгейде қалады.

Түйінді сөздер: колоректальды қатерлі ісік, колоректальды ісіктер, өмір сапасы, денсаулыққа байланысты өмір сапасы.

Библиографическая ссылка:

Толеутаева Д.М., Шалгумбаева Г.М., Жабагин К.Т., Жабагина А.С., Байсалбаева А.С., Толеутаев Т.А., Фаизова Р.И., Мигина Л.Е. Использование различных инструментов оценки качества жизни у пациентов с колоректальным раком: обзор литературы // Наука и Здравоохранение. 2023. 1(Т.25). С. 253-261. doi 10.34689/SH.2023.25.1.029

Toleutayeva D.M., Shalgumbayeva G.M., Zhabagin K.T., Zhabagina A.S., Baissalbayeva A.S., Toleutayev T.A., Faizova R.I., Migina L.E. The use of various tools for assessing the quality of life in patients with colorectal cancer: literature review // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 1, pp. 253-261. doi 10.34689/SH.2023.25.1.029

Толеутаева Д.М., Шалгумбаева Г.М., Жабагин К.Т., Жабагина А.С., Байсалбаева А.С., Толеутаев Т.А., Фаизова Р.И., Мигина Л.Е. Колоректальды қатерлі ісікпен ауыратын науқастардың өмір сүру сапасын бағалайтын әр түрлі құралдарды қолдану: әдеби шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2023. 1 (Т.25). Б. 253-261. doi 10.34689/SH.2023.25.1.029

Введение

Колоректальный рак (КРР) является одним из наиболее распространенных видов рака; он занимает третье место по заболеваемости и второе место по смертности во всем мире. Согласно глобальной статистике рака, в 2020 году было зарегистрировано более 1,9 миллиона новых случаев колоректального рака (включая рак заднего прохода) и 935 000 смертей, что составляет примерно каждый десятый случай рака и смертельный исход [26].

КРР - это глобальная проблема общественного здоровья, в первую очередь, влияющая на КЖ как пациента, так и людей, осуществляющих уход за ними. Сами пациенты и его близкие родственники отмечают высокий уровень симптомов депрессии вместе с ухудшением психического и физического здоровья.

Целью исследования было изучить существующую литературу по оценке качества жизни (КЖ) пациентов с КРР с использованием различных инструментов в мире и Республике Казахстан.

Стратегия поиска. В этом обзоре рассматривалось качество жизни у пациентов с КРР. В обзор были включены исследования за период с 2011 по 2022 год. *Критерием для включения* в обзор было изучение качества жизни у пациентов с КРР. Были включены все типы количественных оригинальных исследований, опубликованных на английском языке. *Критерием исключения* были тезисы конференций, протоколы исследований, редакционные статьи, комментарии, обзоры и метаанализы.

При поиске литературы использовались следующие поисковые системы: Pubmed, Google, Google Scholar. Всего было найдено 194 публикации на тему "Оценка качества жизни у пациентов с КРР", из которых 30 публикаций соответствовали основной цели нашего исследования.

Обсуждение.

В обзоре представлена сравнительная характеристика качества жизни пациентов с КРР в разных странах с использованием различных инструментов оценивания.

Качество жизни пациентов с КРР в США, Бразилии и Австралии.

Исследование, проведенное в США, среди пациентов с КРР старше 21 года показало, что качество жизни пациентов и членов их семей зависит друг от друга. Пациенты отмечали лучшее психическое и худшее физическое здоровье в отличие от лиц, ухаживающих за ними. Показатели физического здоровья пациентов и их опекунов имели положительную корреляционную связь. Психическое здоровье было сопоставимо с популяционной нормой США, однако физическое здоровье было ниже 25-го перцентиля популяционной нормы США [19].

В этом качественном исследовании, также проведенном в США среди 14 выживших с ранним началом КРР и одного лица, осуществляющего уход за ним, оценили финансовое бремя и качество жизни. Все участники отметили существенные финансовые последствия диагноза КРР, а также влияние на общее качество жизни, а именно физические и эмоциональные

побочные эффекты, в основном связанные с общим стрессом и межличностными отношениями [10].

Такой показатель, как сексуальная дисфункция является следствием лечения у выживших после КРР (особенно прямой кишки). В зависимости от наличия или отсутствия стомы или анастомоза могут возникать различия в качестве жизни. Большинство участников с постоянной стомой в двух регионах США сообщали о неудовлетворенности своим внешним видом, сексуальной активностью, вмешательством в личные отношения, а также отмечали более низкое общее качество жизни HRQOL [27].

КЖ связанное со здоровьем и самооценка и у 36 пациентов со стомой по поводу КРР в Бразилии были удовлетворительные (глобальный статус здоровья/QoL имел среднее значение 77,77). Средние результаты функциональных шкал были выше 60 баллов. Что касается шкалы симптомов, она имела низкие средние значения. Выявлена корреляция самооценки со всеми функциональными шкалами и глобальной шкалой здоровья [15].

Диагноз КРР особенно сильно влияет на способность человека заниматься работой или другой деятельностью. Данное исследование провели в Квинсленде, Австралии, в котором участвовали пациенты среднего возраста с недавно диагностированным КРР. И выявили, что почти половина выживших после КРР прекратили работать в сравнении с контрольной группой населения. В течение этого периода участники отметили значительное улучшение самочувствия и качества жизни. Однако через год после постановки диагноза, участники, сохранившие или увеличившие свой объем работы отмечали лучшее КЖ и самочувствие в сравнении с пациентами, сократившими рабочую деятельность или вышедшими на пенсию [7].

Качество жизни пациентов с КРР в странах Европы.

В другом исследовании был изучена социальная поддержка как важный фактор выживания при раке. Среди 871 участников из 29 британских центров изучалась социальная поддержка в течение 2 лет после лечебной операции по поводу КРР. Социальная поддержка снизилась примерно у 29% участников, при этом 8% из них сообщили об очень низком общем уровне по сравнению с исходным уровнем до 2 лет. Женский пол, пожилой возраст, локализация рака прямой кишки и наличие сопутствующих заболеваний в значительной степени ассоциировались со снижением воспринимаемой поддержки. Более низкие результаты HRQoL (общее здоровье/QoL, ухудшение самочувствия, депрессия и тревога) были в значительной степени связаны с более низким уровнем социальной поддержки [18].

В этом исследовании описываются потребности в поддерживающей терапии в последовательной выборке итальянских пациентов с КРР, оценивается их качество жизни и психологическая заболеваемость. Отмечено, что когнитивное функционирование было низким, а основными симптомами были тошнота, рвота, усталость и финансовые проблемы. Приблизительно

80% пациентов испытывали одну или несколько неудовлетворенных потребностей среднего или высокого уровня, особенно в отношении психологических проблем (примерно 20% имели также признаки тревоги и депрессии). Результаты этого исследования показывают, что удовлетворение потребностей в поддерживающей терапии, улучшает функции, симптомы пациентов с КРР и психологическую заболеваемость [22].

В исследовании, проведенном в Северной Германии среди 1294 пациентов выживших после КРР через 6 лет после выявления диагноза, выявили, что качество жизни было достаточно высоким (средний общий балл был - 87). Более низкое КЖ связанное со здоровьем было связано с высокой смертностью от всех причин. Средние результаты функциональных шкал были от 80 баллов. Шкалы симптомов имели низкие значения, за исключением бессонницы и усталости [24].

В связи со старением населения увеличивается и заболеваемость КРР. Пациенты были набраны из проспективного многоцентрового исследования в Норвегии, изучающего слабость как предиктор послеоперационных осложнений по поводу КРР. Было отмечено, что показатели КЖ улучшились через 3 месяца после оперативного вмешательства, также как и в группе ослабленных пациентов. КЖ пациентов при продолжительном наблюдении снизилось, но до значений, превышающих исходные значения. КЖ связанное со здоровьем, может быть улучшено у пожилых пациентов после операции по поводу КРР, даже у тех пациентов, классифицированных как ослабленные до операции [25].

Низкий показатель HRQoL является фактором риска плохой выживаемости у пожилых пациентов с КРР. В исследовании, проведенном в административном регионе Бургундия, Франция среди 401 пациентов с впервые диагностированным КРР выявили, что после трех и шести месяцев наблюдения пациенты с более выраженной потерей аппетита чаще умирали с коэффициентами риска 4,7 ($p = 0,013$) и 3,7 ($p = 0,002$) соответственно. Параметр ролевого функционирования ниже медианы предсказывал более низкую выживаемость ($OR = 3,1$, $p = 0,015$) [16].

Результаты другого исследования, проведенного во Франции, свидетельствуют о важности рассмотрения временной перспективы как детерминанты психологического качества жизни для улучшения качества жизни пациентов. В этом исследовании подчеркивается, что структурный анализ времени (реконструкция прошлого, переживание того, что ощущается, и построение будущего) оказывает важное влияние на оценку качества жизни людей с раком прямой кишки [14].

В словенском исследовании было выявлено отсутствие статистических различий в сообщаемых глобальных показателях здоровья между пациентами с КРР и населением Словении в целом. А также пациенты чаще сообщали о таких симптомах, как запор, диарея и финансовые трудности. Лишь по некоторым шкалам качества жизни они имеют значительно более низкие баллы. Было обнаружено, что женщины-пациенты с КРР, по сравнению с мужчинами, чаще

сообщали о более низком когнитивном и эмоциональном функционировании, а также о более низком физическом и социальном функционировании [17].

В этом исследовании среди 304 пациентов с КРР в Ирландии изучалась связь между опытом лечения пациентов, перенесших КРР, и качеством жизни. Анализ показал о довольно высоком уровне качества жизни по всем субшкалам FACT-C со средним баллом 111,9 ($SD = 18,8$). Большинство участников (80%) имели доступ к назначенному медицинскому работнику и чаще были удовлетворены поддержкой, полученной в больнице (95%), по сравнению с первичной медико-санитарной помощью (76%) или по месту жительства (61%). Более двух третей участников сообщили о неудовлетворенных информационных потребностях (68%) или социальных трудностях (66%) [11].

В другом качественном исследовании среди 22 пациентов выживших после КРР в Ирландии, Дублине также было изучено, как лечение рака влияет на КЖ. Было отмечено, что большинство из пациентов сталкивались с определенными затруднениями о неудовлетворенности в поддерживающей помощи и информации, предоставляемой медицинскими работниками, лишь некоторые пациенты отзывались положительно об отношениях с ними [12].

Качество жизни пациентов с КРР в странах Азии и Ближнего Востока

Во время химиотерапии поддержание качества жизни является очень значимым аспектом в лечении рака. В исследовании, проведенном среди 152 пациентов Китая по изучению психологических и физических параметров, через 3 и 6 месяцев было выявлено, что самые высокие показатели КЖ имели мужчины младше 60 лет со 2 стадией КРР ($p < 0,05$). Такие признаки, как отсутствие аппетита, тошнота, рвота, усталость и нарушения сна достигли максимума через 3 месяца, а затем снизились ($p < 0,05$) [30].

Еще одно исследование, в котором были изучены факторы, влияющие на КЖ во время химиотерапии, проведено в Южной Корее среди 144 пациентов с КРР. Такой симптом как отсутствие аппетита встречался чаще всего и сопровождался утомляемостью и нарушением сна. Тревога имела среднее значение 5,40 (распространенность 23%), депрессия составила 8,85 (распространенность 64,6%). Средний балл КЖ был 81,93 из 136. Депрессия была самым значимым прогностическим фактором, влияющим на КЖ [6].

В исследовании среди 566 китайских пациентов Гонконга выявлено, что по сравнению с общей нормой для населения Гонконга, пациенты с КРР сообщали о худшем качестве жизни, связанном с физическим здоровьем (HRQOL), но лучшим умственным HRQOL и сопоставимых показателях предпочтений в отношении здоровья. Стадия КРР на момент постановки диагноза была наиболее значимым фактором, определяющим качество жизни, связанное со здоровьем [21].

В перекрестном исследовании 138 тайваньских пациентов с КРР проанализированы симптомы дистресса, депрессии и КЖ у пациентов с КРР. Было выявлено, что наиболее высокое среднее значение КЖ

в мире показала группа после лечения (68,68 против 59,54; $p < 0,05$). Второй переменной по значимости был симптом дистресса. Эти симптомы мешали функциям жизнедеятельности, доходам семьи и негативно влияли на лечение пациентов [29].

Похожее исследование провели в Турции и изучили изменения качества жизни в зависимости от показателей тревожности и депрессии у пациентов с КРР. Было выявлено, что у пациентов с депрессией отмечено снижение показателей функциональных шкал и более низкое КЖ ($BDI >$ или $= 17$), чем у пациентов без депрессии ($BDI < 17$). Показатели шкалы симптомов EORTC-QLQ-C30 (исключая диарею) у пациентов с депрессией были значительно выше, чем у пациентов без депрессии [4].

Аналогичное исследование, проведенное среди 105 турецких пациентов, продемонстрировало, что существует значительная связь с симптомами тревоги/депрессии и показателями качества жизни, сексуальной дисфункцией. Сексуальная дисфункция значительно чаще встречается у пациентов с высокими показателями тревоги и депрессии. Пациенты с низкими показателями тревожности имели значительно более высокие показатели функциональной шкалы качества жизни. Показатели шкалы симптомов у пациентов с высокими показателями тревожности были значительно выше, чем у пациентов с низкими показателями тревожности [3].

Выжившие после КРР в Омане продемонстрировали удовлетворительное качество жизни, хотя мужчины сообщали о большей тревожности и сексуальных проблемах [5].

В исследовании, проведенном в Иране среди 120 пациентов с КРР, выявлена относительно высокая оценка качества жизни (средний балл КЖ был $77,37 \pm 8,7$ у женщин и $76,64 \pm 8,7$ у мужчин). Не было выявлено достоверно значимых различий между качеством жизни и такими предикторами, как пол, локализация рака и стадия заболевания. Тем не менее, по шкалам выявили очень низкие физические, социальные, клинические и финансовые показатели [2].

Исследование 303 пациентов с КРР в Восточном Азербайджане показало более низкое КЖ, связанное со здоровьем (HRQOL). Также было отмечено, что более высокие нарушения социального и физического функционирования отмечают женщины. Такие симптомы, как боль и усталость испытывают больше женщины, чем мужчины [20].

Недавнее исследование, проведенное в Саудовской Аравии, показало тревожные цифры низкого общего качества жизни и ухудшения психологического благополучия у выживших после КРР на промежуточной стадии (через один-три года после постановки диагноза). Средний глобальный балл составил QLQ-C30 ($56,9 \pm 31,3$ SD), что немного отличается и ниже, чем указано в региональных и международных данных [1].

Среднее общее качество жизни 385 пациентов в Палестине составило 70,5 (стандартное отклонение 19,9) с выявленными общими физическими и психологическими симптомами. Общая оценка качества жизни, сообщаемая участниками, очень мало

отличалась между мужчинами и женщинами. Функциональные шкалы указывали на различия в качестве жизни, при этом физическое функционирование и ролевое функционирование были затронуты наиболее неблагоприятно [13].

Также нами были найдены исследования по оценке качества жизни в некоторых странах Африки. В Марокко было проведено многоцентровое когортное исследование среди 294 пациентов с ранним КРР, призванное оценить КЖ. По шкале симптомов: финансовые трудности и утомляемость были самыми высокими. Большинство симптомов больше присутствовало при раке прямой кишки. Показатели социальных и эмоциональных шкал были значительно хуже при раке прямой кишки. Для пациентов старше 70 лет разница была статистически значимой по показателю физической функции, который был ниже. В целом, пожилые пациенты старше 70 лет обладали более низкими баллами по всем шкалам [23].

Аналогичные результаты были получены в исследовании качества жизни тунисских пациентов. Общий балл QOL составил $58,5 \pm 29,1$. Больше всего пострадали эмоциональные и сексуальные функциональные аспекты, особенно у женщин и пациентов моложе 50 лет [9].

В таблице 1 представлены резюме статей о качестве жизни пациентов с КРР в разных странах за последние 5 лет.

Было обнаружено одно исследование в РК, посвященное влиянию диетотерапии на качество жизни пациентов после радикальной операции по поводу колоректального рака. Результаты показали, что специальное энтеральное питание оказало более положительное влияние на состояние питания и качество жизни, чем высококалорийная диета [8].

В Казахстане с момента введения скрининговых программ идет тенденция к увеличению выявления КРР. Однако как отмечают авторы [28], существуют барьеры у населения для прохождения скрининга, что препятствует получению более точных цифр заболеваемости. В связи с наличием барьеров, пациенты своевременно не обращаются к специалистам, что в дальнейшем может привести к прогрессированию заболевания и снижению качества жизни.

В рамках нашей докторской диссертации мы проводим оригинальное исследование качества жизни пациентов с КРР в Казахстане.

Вывод

Таким образом, КЖ пациентов с КРР во многих странах остается на среднем уровне с точки зрения клинических, социальных, физических и финансовых аспектов. Обзор литературы показал, что КРР чаще всего встречается среди пожилых людей старше 50 лет и у мужчин. Однако КЖ женщин во многих странах ниже, чем у мужчин. Чаще всего у пациентов страдает физическое и социальное функционирование, а среди основных симптомов отмечают финансовые трудности и усталость. Диагноз КРР может приводить к функциональным и физическим нарушениям, а также к понижению работоспособности, как самих пациентов, так и лиц, осуществляющих уход за ними.

Таблица 1.

Краткое изложение статей о качестве жизни пациентов с КРР в разных странах за последние 5 лет.
(Table 1. Summary of articles on the quality of life of patients with CRC in different countries over the past 5 years).

Автор(ы), год, ссылка, CONSORT	Страна	Выборка	Тип исследования	Вопросник / Инструмент	Цель/Выводы
1	2	3	4	5	6
Ratjen I., et al., 2018	Северная Германия	1294	Когортное исследование	EORTC QLQ-C30	Цель: изучить статус HRQOL у лиц, длительно переживших КРР, выявить социально-демографические и клинические корреляции HRQOL в поперечном разрезе и исследовать предполагаемую связь HRQOL после постановки диагноза КРР со смертностью от всех причин. Вывод: Средний общий балл HRQOL 87 (межквартильный диапазон: 75-94) и средний глобальный балл QOL 75,0 (58,3-83,3).
Faury S., et al., 2019	Франция	69	Поперечное исследование	FACT-C ZTPI HADS	Цель: изучить связь между временной перспективой и КЖ, а также роль временной перспективы как фактора, определяющего качество жизни. Вывод: Анализ данных о КЖ показывает: эмоциональный стресс имеет отрицательную корреляционную связь со всеми параметрами КЖ. По сравнению с женщинами, мужчины имели более высокий средний балл КЖ по параметру социального / семейного благополучия.
Grosek J., et al., 2019	Slovenia	197	Поперечное исследование	EORTC QLQ-C30 version 3 and EORTC QLQ-CR29.	Цель: оценить влияние хирургического лечения на КЖ пациентов с КРР в Словении, связанное со здоровьем, и сравнить результаты с качеством жизни населения Словении в целом, связанным со здоровьем. Вывод: Глобальное состояние здоровья пациентов с колоректальным раком в Словении сопоставимо с состоянием здоровья населения Словении в целом, но по некоторым шкалам качества жизни оно значительно ниже.
Laghousi D., et al., 2019	Восточный Азербайджан	303	Поперечное исследование	EORTC QLQ-C30	Цель: оценить качество жизни выживших после КРР, а также гендерные различия в качестве жизни пациентов с КРР на северо-западе Ирана. Вывод: фактические данные показали более низкое КЖ, связанное со здоровьем (HRQOL). Также было отмечено, что более высокие нарушения социального и физического функционирования отмечают женщины. Такие симптомы, как боль и усталость испытывают больше женщины, чем мужчины

1	2	3	4	5	6
Yorke J., et al., 2019	Гана	220	Поперечное исследование и ретроспективный обзор	EORTC QLQ-C30 and EORTC QLQ-CR29.	Цель: собрать данные для оценки качества жизни пациентов, которые прожили от одного до 8 лет с момента постановки диагноза колоректального рака. Вывод: анализ результатов показал, что в Гане очень низкая выживаемость при КРР.
Maryam Al-Shandudi., et al., 2019	Оман	124	Проспективное поперечное исследование	EORTC QLQ-CR29	Цель: выявить факторы, влияющие на КЖ среди взрослых оманцев, переживших КРР. Вывод: Низкие / высокие средние баллы по функциональной шкале QLQ-CR29 были получены для оценки образа тела (88,9), веса (79,3) и тревожности (75,4). Средние баллы по сексуальному интересу были ниже у мужчин (31,4) по сравнению с женщинами (62,2). Оманские выжившие после КРР продемонстрировали удовлетворительное качество жизни.
Miniotti M., et al., 2019	Италия	203	Поперечное исследование	EORTC QLQ-C30 and EORTC QLQ-CR29.	Цель: Данное исследование направлено на то, чтобы начать заполнять пробел в описании потребностей в поддерживающем уходе пациентов с КРР на поздних стадиях, оценивая также качество их жизни и психологическую заболеваемость. Вывод: исследуемая популяция сообщила о конкретных неудовлетворенных потребностях в поддерживающем уходе, в основном связанных с психологическими проблемами. Психологическая патология присутствовала у небольшой подгруппы пациентов. Функциональные роли и когнитивное функционирование были значительно нарушены, и сообщалось о выводящем из строя КРР и симптомах, связанных с лечением.
Drury A., et al., 2020	Ирландия	304	Поперечное исследование	FACT-C	Цель: изучить связи между медицинским опытом пациентов, перенесших колоректальный рак, и качеством жизни. Вывод: Анализ показал о довольно высоком уровне качества жизни по всем субшкалам FACT-C со средним баллом 111,9 (SD = 18,8). Более двух третей участников сообщили о неудовлетворенных информационных потребностях (68%) или социальных трудностях (66%).

1	2	3	4	5	6
Munir Abu-Helalah et al., 2022	Саудовская Аравия	115	Поперечное исследование	EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CR29 and HADS	Цель: провести перекрестное исследование на репрезентативной выборке пациентов с колоректальным раком через 12-36 месяцев после первоначального диагноза. Это позволило бы оценить промежуточные и долгосрочные последствия колоректального рака, такие как боль, преодоление стомы, сексуальные проблемы и психосоциальная дисфункция. Вывод. Участники имеют неожиданно низкий глобальный показатель здоровья со средним значением 56,9±31,3. Шкала физического функционирования имела самый низкий балл 61,3±27,7. Результаты этого проекта показывают общую тенденцию к низким показателям качества жизни среди пациентов с колоректальным раком в КСА по сравнению с региональными или международными показателями.
Imtinene Belaid et al., 2022	Тунис	142	Поперечное исследование	EORTC QLQ-C30 and EORTC QLQ-CR29.	Цель: оценить качество жизни пациентов с КРП и выявить факторы, которые могут на это повлиять. Вывод: Общий балл QOL составил 58,5 ± 29,1. Показатели QOL были выше у пациентов, которые находились в полной ремиссии (71,4 ± 24,7) и в хорошем общем состоянии (63,7 ± 26,6). Физическая активность может оказывать значительное влияние на все функциональные показатели QOL (p < 0,001).
Yousuf El Mokhallalati et al., 2022	Палестина	385	Поперечное исследование	MSAS-Leb, EORTC QLQ-C30	Цель: оценить связи между социально-демографическими характеристиками и характеристиками, связанными с заболеванием, тяжестью симптомов и качеством жизни в выборке онкологических больных, получающих амбулаторные услуги в секторе Газа. Вывод: Среднее общее качество жизни составило 70,5 (SD 19,9) при выявлении общих физических и психологических симптомов. Более высокое бремя симптомов было связано с семейным положением, образованием и доходом.

Источники финансирования

Это исследование не получило какого-либо конкретного гранта от финансирующих агентств в государственном, коммерческом или некоммерческом секторах.

Заявление о конкурирующих интересах. Нет никакого конфликта интересов, который следовало бы раскрывать.

Вклад авторов. Все авторы в равной мере принимали участие в написании данной статьи.

Благодарности. Авторы хотели бы поблагодарить администрацию Медицинского университета Семей, Республика Казахстан.

References:

1. Abu-Helalah M., Mustafa H., Alshraideh H., et al. Quality of Life and Psychological Wellbeing of Colorectal Cancer Survivors in the KSA// Asian Pac J Cancer Prev. 2022. Apr 1;23(4), P.1301-8.
2. Akhondi-Meybodi M., Akhondi-Meybodi S., Vakili M., Javaheri Z. Quality of life in patients with colorectal cancer in Iran// Arab J Gastroenterol. 2016. 17(3), P.127-30.

3. Akyol M., Ulger E., Alacacioglu A., et al. Sexual satisfaction, anxiety, depression and quality of life among Turkish colorectal cancer patients [Izmir Oncology Group (IZOG) study]// Jpn J Clin Oncol. 2015. 45(7), P.657-4.
4. Alacacioglu A., Binicier O., Gungor O., et al. Quality of life, anxiety, and depression in Turkish colorectal cancer patients//Support Care Cancer. 2010. 18(4), P.417-1.
5. Al-Shandudi M., Al-Mandhari M., Chan M.F., et al. Health-Related Quality of Life of Omani Colorectal Cancer Survivors//Cancer Control. 2022. 29.
6. Baek Y., Yi M. Factors Influencing Quality of Life during Chemotherapy for Colorectal Cancer Patients in South Korea// J Korean Acad Nurs. 2015. 45(4). P.604-2.
7. Beesley V.L., Vallance J.K., Mihala G., Lynch B.M., Gordon L.G. Association between change in employment participation and quality of life in middle-aged colorectal cancer survivors compared with general population controls// Psychooncology, 2017. 26(9), P.1354-0.
8. Bekisheva A., Makishev A. Effects of nutritional treatment on the quality of life in the patients after radical surgery for colon cancer//Georgian Med News, 2020. Oct;(307), P.13-8.
9. Belaid I., Moussa C.B., Melliti R., et al. Quality of life in Tunisian colorectal cancer patients: a cross-sectional study// J Cancer Res Clin Oncol. 2022. 30.
10. Blum-Barnett E., Madrid S., Burnett-Hartman A., et al. Financial burden and quality of life among early-onset colorectal cancer survivors: A qualitative analysis// Heal Expect. 2019. 22(5), P.1050-7.
11. Drury A., Payne S., Brady A.M. Identifying associations between quality of life outcomes and healthcare-related variables among colorectal cancer survivors: A cross-sectional survey study// Int J Nurs Stud. 2020. 101, P.103434.
12. Drury A., Payne S., Brady A.M. Colorectal cancer survivors' quality of life: a qualitative study of unmet need//BMJ Support Palliat Care. 2020. 29.
13. ElMokhallalati Y., Alaloul E., Shatat M., et al. The Symptom Burden and Quality of Life in Cancer Patients in the Gaza Strip, Palestine: A Cross-Sectional Study//PLoS One. 2022. Jan 13; 17(1).
14. Faury S., Zenad D., Laguet V., et al. Time perspective and quality of life in rectal cancer patients: An exploratory study//Bull Cancer. 2019. 106(5), P.447-0;
15. Ferreira E da C., Barbosa M.H., Sonobe H.M., Barichello E. Self-esteem and health-related quality of life in ostomized patients// Rev Bras Enferm. 2017. 70(2), P.271-8.
16. Fournier E., Jooste V., Woronoff A.S., et al. Health-related quality of life is a prognostic factor for survival in older patients after colorectal cancer diagnosis: A population-based study//Dig Liver Dis. 2016. 48(1), P.87-3.
17. Grosek J., Novak J., Kitek K., et al. Health-related quality of life in Slovenian patients with colorectal cancer: A single tertiary care center study// Radiol Oncol. 2019. 53(2), P.231-7.
18. Haviland J., Sodergren S., Calman L., et al. Social support following diagnosis and treatment for colorectal cancer and associations with health-related quality of life: Results from the UK ColoRECTal Wellbeing (CREW) cohort study// Psychooncology. 2017. 26(12), P.2276-4.
19. Kim Y., van Ryn M., Jensen R.E., et al. Effects of gender and depressive symptoms on quality of life among colorectal and lung cancer patients and their family caregivers// Psychooncology. 2015. 24(1), P.95-5.
20. Laghousi D., Jafari E., Nikbakht H., et al. Gender differences in health-related quality of life among patients with colorectal cancer// J Gastrointest Oncol. 2019. 10(3), P.453-1.
21. Lam C.L.K., Law W.L., Poon J.T.C., et al. Health-related quality of life in patients with colorectal neoplasm and cost-effectiveness of colorectal cancer screening in Hong Kong// Hong Kong Med J. 2015. 21(6), P.4-8.
22. Miniotti M., Bassino S., Fanchini L., Ritorto G., Leombruni P. Supportive care needs, quality of life and psychological morbidity of advanced colorectal cancer patients// Eur J Oncol Nurs. 2019. 43, P.101668-4.
23. Mrabti H., Amziren M., ElGhissassi I., et al. Quality of life of early stage colorectal cancer patients in Morocco// BMC Gastroenterol. 2016. 16(1), P.1-10.
24. Ratjen I., Schafmayer C., Enderle J., et al. Health-related quality of life in long-term survivors of colorectal cancer and its association with all-cause mortality: A German cohort study// BMC Cancer. 2018. 18(1), P.1-15.
25. Rønning B., Wyller T.B., Nesbakken A., et al. Quality of life in older and frail patients after surgery for colorectal cancer-A follow-up study// J Geriatr Oncol. 2016. 7(3), P.195-0
26. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries//CA. Cancer J. Clin. American Cancer Society. 2021. 71, № 3, P.209–9.
27. Sun V., Grant M., Wendel C.S., et al. Sexual Function and Health-Related Quality of Life in Long-Term Rectal Cancer Survivors// J Sex Med. 2016. 13(7), P.1071–9;
28. Toleutayeva D., Shalgumbayeva G.M., Toleutayev T.A., Kudaibergenova N.K. Knowledge, Attitudes, and Barriers (KABs) of Regarding Colorectal Cancer Screening among the Population of the Republic of Kazakhstan. Asian Pac J Cancer Prev. 2022 Jun 1;23(6):2057-2063. doi: 10.31557/APJCP.2022.23.6.2057. PMID: 35763648; PMCID: PMC9587842.
29. Wu S.F., Ching C.Y., Lee H.Y., et al. Symptom Distress, Depression, and Quality of Life in Colorectal Cancer Patients at Different Disease Stages//Hu li za zhi The journal of nursing. 2015. 62(6), P.68-0.
30. Zhang M., Peng L., Liu W., et al. Physical and psychological predictors of quality of life in Chinese colorectal cancer patients during chemotherapy// Cancer Nurs. 2015. 38(4), P.312-1.

Контактная информация:

Толеутаева Дина Маратовна – докторант 3 года специальности «Общественное здравоохранение» НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.

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

E-mail: impudent9393@gmail.com

Телефон: +77759591819, +77088892395.

Received: 25 October 2022 / Accepted: 12 February 2023 / Published online: 28 February 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.1.030

UDC 615.035.1

REVIEW OF ANTIMICROBIAL PROPERTIES OF HONEY CHEMICAL CONSTITUENTS - PART I

Laura T. Kassym^{1*}, <https://orcid.org/0000-0003-4448-6455>

Assiya A. Kussainova², <https://orcid.org/0000-0002-5738-0804>

Saltanat M. Adilgozhina²,

Dana K. Kozhakhmetova², <https://orcid.org/0000-0002-8367-1461>

Madiana S. Zhokebaeva²,

Zhanar A. Zhagiparova³, <https://orcid.org/0000-0002-5619-3505>

Gulmira A. Derbisalina¹, <https://orcid.org/0000-0003-3704-5061>

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

² NJSC "Semey Medical University", Semey, Republic of Kazakhstan;

³ Al-Farabi Kazakh National University Higher School of Public Health, Almaty, Republic of Kazakhstan.

Summary

Introduction. From the perspective of biochemistry, honey is the multi-component solution with the unique healing properties. The application of medical honey preparations in clinical medicine, particularly for skin disorders and wound healing, might be attributed to the antimicrobial activity of honey.

Objective. The current review's objective is to describe the data that currently exists for the antibacterial properties of certain phytochemicals found in honey.

Search strategy: The following databases were searched for sources: Pubmed, ResearchGate, Cyberleninka, and eLibrary. Research on humans and animals, primary studies (descriptive and analytical studies, clinical trials), secondary studies (systematic reviews and meta-analyses), instructional manuals, clinical guidelines and protocols, and full-text publications in both Russian and English were the inclusion criteria.

Results and Conclusion. The antibacterial properties of honey can be explained by some physical and chemical parameters such as its high osmolarity, acidity (pH 3.4-6.1), hydrogen peroxide activity, high concentration of sugar. There is the growing evidence that the antimicrobial characteristics of honey are strongly associated with the content of the different minor components including bee defensin-1, flavonoids, and polyphenols. Methylglyoxal contained in Manuka honey of New Zealand origin is one of the most investigated phytochemicals in that light. However, the antibacterial activity of other honey constituents against the Gram-positive and Gram-negative microorganisms is the meaningful aim of multiple studies.

Keywords: honey, antibacterial, 3-phenyllactic acid, p-coumaric acid, phloretin.

Резюме

АНТИМИКРОБНЫЕ СВОЙСТВА ХИМИЧЕСКИХ КОМПОНЕНТОВ МЕДА - ЧАСТЬ I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Лаура Т. Касым^{1*}, <https://orcid.org/0000-0003-4448-6455>,

Асия А. Кусаинова², <https://orcid.org/0000-0002-5738-0804>

Салтанат М. Адильгожина²,

Дана К. Кожакметова², <https://orcid.org/0000-0002-8367-1461>

Мадяна С. Жокебаева²,

Жанар А. Жагипарова³, <https://orcid.org/0000-0002-5619-3505>

Гулмира А. Дербисалина¹, <https://orcid.org/0000-0003-3704-5061>

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

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

³ Казахский национальный университет им. Аль-Фараби, г. Алматы, Республика Казахстан.

Введение. С точки зрения биохимии мед представляет собой многокомпонентный раствор с уникальными целебными свойствами. Применение медицинских препаратов меда в клинической медицине, особенно при кожных заболеваниях и заживлении ран, можно объяснить антимикробной активностью меда.

Цель настоящего обзора — описать имеющиеся в настоящее время данные об антибактериальных свойствах некоторых фитохимических веществ, содержащихся в меде.

Стратегия поиска. Поиск источников проводился в следующих базах данных: Pubmed, ResearchGate, Cyberleninka, eLibrary. Включены исследования на людях и животных, первичные исследования (описательные и

аналитические исследования, клинические испытания), вторичные исследования (систематические обзоры и метаанализы), методические пособия, клинические руководства и протоколы, а также полнотекстовые публикации на русском и английском языках.

Результаты и заключение. Антибактериальные свойства меда можно объяснить некоторыми физико-химическими показателями, такими как его высокая осмолярность, кислотность (рН 3,4-6,1), активность перекиси водорода, высокое содержание сахара. Появляется все больше доказательств того, что антимикробные свойства меда тесно связаны с содержанием различных второстепенных компонентов, включая пчелиный дефенсин-1, флавоноиды и полифенолы. Метилглиоксаль, содержащийся в меде манука новозеландского происхождения, является одним из наиболее изученных фитохимических веществ. Однако антибактериальная активность других компонентов меда в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов является значимой целью многочисленных исследований.

Ключевые слова: мед, антибактериальный, флавоноиды, фенольные кислоты.

Түйіндеме

БАЛДЫҢ ХИМИЯЛЫҚ ҚҰРАМАНДАРЫНЫҢ МИКРОБҚА ҚАРСЫ ҚАСИЕТТЕРІНЕ ӘДЕБИЕТ ШОЛУ - I БӨЛІМ

Лаура Т. Касым^{1*}, <https://orcid.org/0000-0003-4448-6455>,

Асия А. Кусаинова², <https://orcid.org/0000-0002-5738-0804>

Салтанат М. Адильгожина²,

Дана К. Кожаметова², <https://orcid.org/0000-0002-8367-1461>

Мадина С. Жокебаева²,

Жанар А. Жагипарова³, <https://orcid.org/0000-0002-5619-3505>

Гульмира А. Дербисалина¹, <https://orcid.org/0000-0003-3704-5061>

¹ «Астана медицина университеті» КеАҚ, Астана қ., Қазақстан Республикасы;

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

³ «Әл-Фараби атындағы Қазақ Ұлттық университет» КеАҚ, Алматы қ., Қазақстан Республикасы.

Кіріспе. Биохимия тұрғысынан бал – бірегей емдік қасиеті бар көп компонентті ерітінді. Балдың емдік препараттарының клиникалық медицинада, әсіресе тері ауруларында және жараларды емдеуде қолданылуын балдың микробқа қарсы белсенділігімен түсіндіруге болады.

Бұл шолудың **мақсаты** - балдағы кейбір фитохимиялық заттардың бактерияға қарсы қасиеттері туралы қазіргі уақытта қолда бар деректерді сипаттау.

Іздеу стратегиясы. Дереккөздер келесі мәліметтер базасында іздестірілді: Pubmed, ResearchGate, Cyberleninka, eLibrary. Адам мен жануарларды зерттеу, бастапқы зерттеулер (сипаттамалық және аналитикалық зерттеулер, клиникалық сынақтар), қосымша зерттеулер (жүйелі шолулар және мета-талдаулар), әдістемелік нұсқаулықтар, клиникалық нұсқаулар мен хаттамалар, орыс және ағылшын тілдеріндегі толық мәтінді басылымдарды қамтиды.

Нәтижелер мен қорытынды. Балдың бактерияға қарсы қасиеттерін оның жоғары осмолярлығы, қышқылдығы (рН 3,4-6,1), сутегі асқын тотығының белсенділігі, қанттың жоғары болуы сияқты кейбір физикалық және химиялық көрсеткіштермен түсіндіруге болады. Балдың микробқа қарсы қасиеттері әртүрлі кішігірім компоненттердің, соның ішінде ара дефенсин-1, флавоноидтар мен полифенолдардың мазмұнымен тығыз байланысты екендігі туралы деректер өсуде. Жаңа Зеландиядан шыққан манука балында кездесетін метилглиоксаль ең көп зерттелген фитохимиялық заттардың бірі болып табылады. Дегенмен, балдың басқа компоненттерінің грампозитивті және грам-теріс микроорганизмдерге қарсы бактерияға қарсы белсенділігі көптеген зерттеулердің маңызды мақсаты болып табылады.

Түйін сөздер: бал, бактерияға қарсы, флавоноидтар, фенол қышқылдары.

Bibliographic citation:

Kassym L.T., Kussainova A.A., Adilgozhina S.M., Kozhakhmetova D.K., Zhokebaeva M.S., Zhagiparova Zh.A., Dербисалина G.A. Review of antimicrobial properties of honey chemical constituents - part I // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 1, pp. 262-270. doi 10.34689/SH.2023.25.1.030

Касым Л.Т., Кусаинова А.А., Адильгожина С.М., Кожаметова Д.К., Жокебаева М.С., Жагипарова Ж.А., Дербисалина Г.А. Антимикробные свойства химических компонентов меда - часть I. Обзор литературы // *Наука и Здравоохранение*. 2023. 1(Т.25). С. 262-270. doi 10.34689/SH.2023.25.1.030

Касым Л.Т., Кусаинова А.А., Адильгожина С.М., Кожаметова Д.К., Жокебаева М.С., Жагипарова Ж.А., Дербисалина Г.А. Балдың химиялық құрамандарының микробқа қарсы қасиеттеріне әдебиет шолу - I бөлім // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2023. 1 (Т.25). Б. 262-270. doi 10.34689/SH.2023.25.1.030

Introduction

The medical and cosmetical use of honey had been well described since ancient times. Different forms of honey were used as healing remedies or beauty products for skin and scalp care. The cosmetic use of honey was described in manuscripts of Greek and Roman philosophers, and collections of religious texts and writings [14]. Traditionally, different honey products are utilized for several medical problems such as acute cough or pain reduction in pediatric otolaryngology or diet modifications in patients with cardiovascular or neurological disorders [49]. However, the overwhelming number of honey use practices are defined in dermatology and wound healing areas [29]. Probably this pattern of medical use of honey is predetermined by its potential efficacy and close link between honey application and reduction of wounds. Reduction of edema, inflammation, postoperative adhesion, and pain; stimulation of regeneration, promotion of collagen synthesis and vascularization, facilitation of debridement and greater wound contraction, wound deodorization are the most investigated and most reported wound healing properties of honey [7]. Even minimal inhibitory concentration of standardized honeys (below 11%) are efficient against various pathogens found in infected wounds [39]. Also honey and its products demonstrated immunomodulatory properties acting as stimulant for pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokine secretion in skin immune cells [36].

Extended systematic review including numerous comparative studies which were aimed to find the impact of honey on wound healing was performed by Jull et al. in 2015. The authors found that the use of honey dressings promotes markedly the healing of burns in comparison with conventional dressings. Also, they reported the similar reduction in the overall risk of adverse events with honey relative to silver sulfadiazine. Honey healed infected post-operative wounds more quickly than antiseptic washes; healed pressure ulcers more quickly than saline soaks; and healed Fournier's gangrene more quickly than EUSOL (Edinburgh University solution of lime) soaks [28]. The use of honey in clinical dermatology is not limited with wound healing only. Anti-inflammatory and antioxidant properties of honey might be utilized for the treatment of chronic inflammatory skin conditions and some cutaneous infections. For instance, the series of studies with the use of honey from UAE conducted by Al-Waili demonstrated efficacy of honey constituents for the treatment of atopic dermatitis, psoriasis, diaper dermatitis, fungal infections, seborrheic dermatitis and dandruff, and recurrent herpes simplex [3-6]. Braithwaite et al. conducted the randomized controlled trial revealing the efficiency of topical 90% medical-grade kanuka honey in treatment of rosacea [12]. Alangari et al. (2017) reported the significant improvement of atopic dermatitis lesions in 14 patients after one-week course with manuka honey application. Additionally, authors found that manuka honey significantly downregulated chemoattractant of eosinophils to the site of inflammation in a dose-dependent manner [1]. Also, kanuka honey was successfully used for the treatment of premalignant skin condition – actinic keratosis in 66 years old male patient [38]. Furthermore, there is a range of *in vitro* and *in vivo* studies which demonstrate the anti-carcinogenic activity of honey constituents. The inhibition of proliferation and

induction of apoptosis in melanoma cell lines were shown for manuka and acacia honeys [21,46]. However, there is a lack of secondary studies summarizing the antimicrobial properties of some honey phenolic acids and flavonoids. Thus, aim of current review is to describe the existing evidence of the antibacterial characteristics of the selected honey phytochemicals

Search strategy. Both the Pubmed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov>) and ResearchGate (<https://researchgate.net>) databases were thoroughly searched for English-language literature. For the search and collecting of publications in Russian and Kazakh, two scientific electronic libraries - eLibrary (<https://elibrary.ru>) and cyberleninka (<https://cyberleninka.ru>) - were also employed.

The following terms were retrieved using MeSH (NLM controlled vocabulary thesaurus) in accordance with the purpose of the literature review, and a search strategy was created using the AND/OR/NOT logical operators:

- 1) honey;
- 2) phenolic acids;
- 3) flavonoids;
- 4) 3-phenyllactic acid;
- 5) p-coumaric acid;
- 6) phloretin;
- 7) antibacterial, antimicrobial.

Full-text publications in English and Russian, animal and human trials, primary data (descriptive and analytical studies, randomized and non-randomized clinical trials), secondary data (systematic reviews and meta-analyses), instructional methodological manuals, clinical guidelines, protocols, and recommendations were the aspects we looked for when including data in our search. In addition to materials available in digital format, the review includes information from the available printed versions of chapters of textbooks and monographs. The initial search and selection of articles was performed independently by two co-authors (L.K. and A.K.). Subsequently, we screened for titles and abstracts and excluded all articles that did not meet the inclusion criteria. Finally, we selected 50 publications in English which were analyzed for the present literature review.

Results and Discussion

Honey's constituents and their healing properties

Chemically, honey is a multicomponent solution with unique properties. Honey major principles include as follows highly concentrated sugars such as fructose (~38.2%), glucose (~31.3%) and sucrose (1%), and water (17%). These elements are approximately consistent among the honeys of different origin. The minor components are highly variable; their qualitative and quantitative features vary regarding to geographical area and floral source. Numerous minor compounds include proteins and amino acids (up to 0.5%), organic acids and vitamins (including A, B2, B6 and C), enzymes (including diastase, invertase, glucose oxidase, and catalase), carotenoid derivatives, minerals, flavonoids, and polyphenols [35]. Some effects on skin are documented or presumed for honey compounds. For instance, the moisturizing and humectant properties are related to the high sugar content in honey whereas nourishing phenomenon might be explained by the presence of some vitamins and minerals [14]. The multiple

studies conducted with some standardized honeys identified minimum inhibitory concentration (MIC) values for a range of species of microbes found in infected wounds: *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), various coagulase-negative *Staphylococci*, various species of *Streptococci*, various species of *Enterococci*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* (*E. coli*), *Klebsiella oxytoca*, and a spectrum of anaerobes. And interestingly, in all reports, MIC measurements were defined to be less than 11%. It means that even heavily diluted honey may save its potent

antimicrobial properties enough to inhibit the growth of pathogens [39]. Antimicrobial effects of honey can be attributed to numerous physical and chemical characteristics (Figure 1) [2]. Firstly, high osmolarity of honey inhibits bacterial growth in wound. However, the high content of sugars is not enough for antibacterial function. The low acidity (pH 3.4-6.1) is another factor of antimicrobial activity of honey. Thirdly, hydrogen peroxide produced by honeybee in the process of glucose oxidation is also known as the antimicrobial agent [37,13].

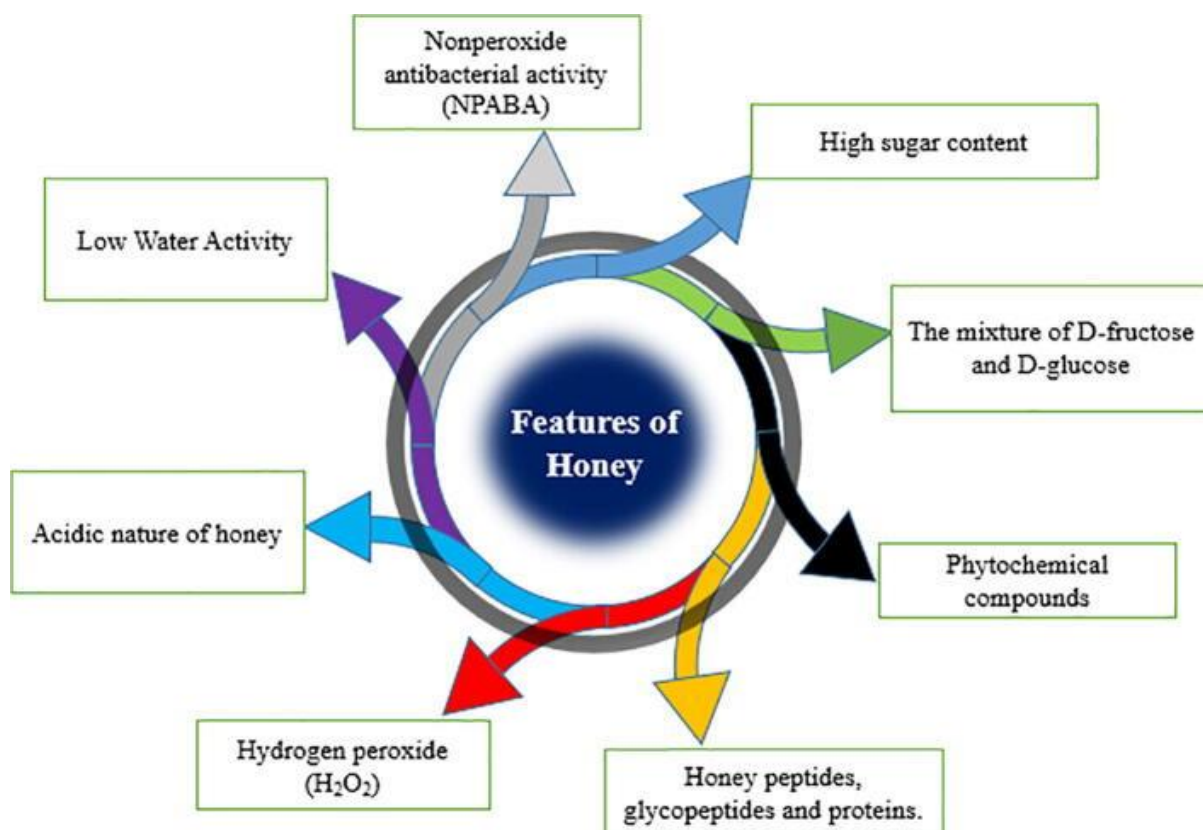


Figure 1. The parameters that contribute to the antimicrobial potential of honey.

(Adapted from "The antibacterial activities of honey," by Almasaudi, 2021, Saudi journal of biological sciences, 28(4), p. 2189. doi:10.1016/j.sjbs.2020.10.017)

Some honey-specific compounds may demonstrate bacteriostatic and bactericidal properties. For example, bee-derived defensin-1 was defined as the effective antibacterial peptide against some Gram-positive and Gram-negative species including pathogens grown in biofilms [54]. But in some cases, the antibacterial capacity of honey is not related to sugar concentration or the amount of hydrogen peroxide production. Manuka honey is well-described for the levels of phenolic acids, flavonoids and other constituents which contribute widely to its' antibacterial activity. The main antibacterial compound of Manuka honey is methylglyoxal (MGO) [27]. The remarkably abundant compound of MGO correlates greatly with antibacterial activity of Manuka honey and is used commercially as so-called Unique Manuka Factor (UMF) [23]. Thus, the polyphenolic composition (non-peroxide antibacterial compounds) of honey and other bioactive compounds may explain the antimicrobial functions of honey. Viana et al. reported that the antimicrobial activity of Aroeira honey

against *E. coli* and *S. aureus* might be explained by the presence of different non-peroxide agents including phenolic acids and flavonoids [56]. Cianciosi et al. (2018) described the chemical structure, functions, anti-inflammatory and antiproliferative properties of wide spectrum of phenolic compounds such as *p*-coumaric acid contained in Manuka, Acacia, Tualang, and other honeys [17]. Kum et al. demonstrated that phloretin, a polyphenol found in some types of honey, suppresses the growth of *Propionibacterium acnes*, *Propionibacterium granulosum*, and *Staphylococcus epidermidis* with different MIC levels. Additionally, a clinical trial conducted in 30 volunteers showed the reduction of acne vulgaris severity after 4-week treatment course of phloretin [31]. Recently, Scepankova et al. (2021) described the multiple biomedical effects of honey which may contribute significantly to the treatment of wounds (Figure 2). Particularly, antimicrobial, anti-inflammatory, and antioxidative properties of honey are strongly associated with the phenolic compounds [50].

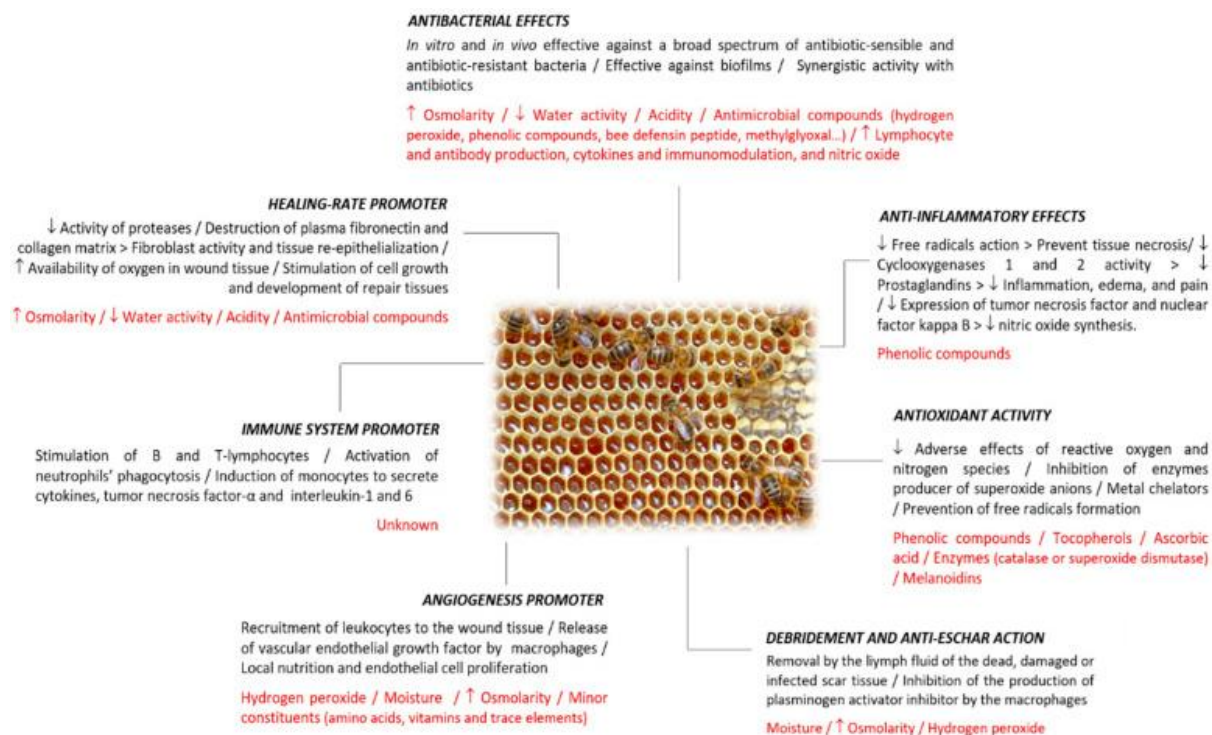


Figure 2. Wound healing mechanisms described for honey, different effects related to each mechanism, and the compound(s) or honey characteristics associated with the mechanism.

(Adapted from Scepankova H., Combarros-Fuertes P., Fresno J.M., Tornadijo M.E., Dias M.S., Pinto C.A., Saraiva J.A., Estevinho L.M. (2021). Role of Honey in Advanced Wound Care // *Molecules (Basel, Switzerland)*, 26(16), 4784. <https://doi.org/10.3390/molecules26164784>)

The characteristics of 3-phenyllactic acid

3-phenyllactic acid (PLA) (2-hydroxy-3-phenylpropanoic acid or β -phenyllactic acid; (**Figure 3**) is an organic acid, which can be synthesized through the reduction of phenylpyruvic acid by lactate dehydrogenase of lactic acid bacteria (LAB) [64]. PLA was found widely in several types of honey, especially its concentration was high in heather and manuka honey [19]. Also, PLA has been found in fermentation products using LAB as a starter [56].

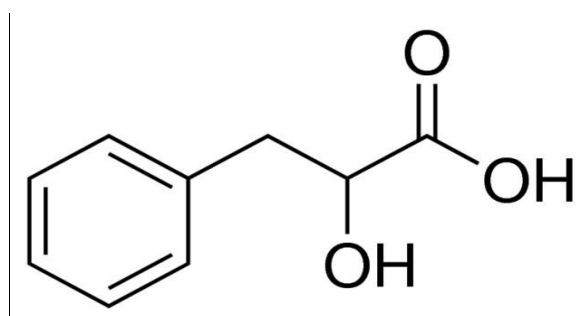


Figure 3. The skeletal formula of 3-phenyllactic acid.

(Adapted from https://www.chemsrc.com/en/cas/828-01-3_78162.html)

According to the current data, 3-phenyllactic acid has a wide spectrum of antimicrobial and antimycotic action [40]. Based on these effects, PLA is considered a good candidate for use as a chemical preservative in the food industry [63]. In the earliest studies of the antibacterial activity of PLA, its D-PLA isomer have higher antilisterial activity than its L-PLA isomer. The authors also proved that PLA is able to inhibit the growth of *Listeria monocytogenes* in the culture medium, milk, and cheese [18]. In addition, PLA can inhibit several Gram-positive bacteria such as *S.*

aureus, *Enterococcus faecalis*, *Bacillus cereus*, and some Gram-negative bacteria, namely *Salmonella enterica*, *E. coli*, *Providencia stuartii*, and *K. oxytoca* [42]. The mechanism of the antibacterial action of 3-phenyllactic acid is still being studied. Thus, Ning et al. (2017) using flow cytometry analysis stained with propidium iodide, showed that PLA can damage the integrity of the *L. monocytogenes* membrane, and the uptake of 1-N-phenyl-naphthylamine indicated that PLA impairs the permeability of the *E. coli* outer membrane. Fluorescent analyzes have shown that PLA can interact with bacterial genomic DNA in an intercalation manner. This finding proposed dual antibacterial targets of PLA, namely membrane and genomic DNA [41].

Antifungal activity of PLA is also well described in the various studies. For instance, Schwenninger et al. (2008) demonstrated the inhibitory properties of PLA against some types of yeast, such as *Candida pulcherrima*, *Candida parapsilosis*, and *Rhodotorula mucilaginosa* [51]. In other studies, authors have proven the antifungal activity of PLA against a large type of mold isolated from bakery products, flour, and cereals [22,48]. However, the contribution of PLA to the inhibition of fungal growth on bread remains unclear. Gerez et al. (2009) suggested that antifungal activity of PLA depends on its acidity. The antifungal activity of the PLA increases at low pH, because in this way there is more undissociated acid that can migrate through the cytoplasmic membrane of the fungus [23].

Moreover, PLA can also be used as a substitute for antibiotics in poultry and livestock feed. For example, Wang et al. (2009) described the positive effects of this additives on the immune system of laying hens, which increased

production performance and egg quality [59]. In another study, PLA improved growth rates and reduced the yellowing of the meat of feed chickens [58].

The characteristics of *p*-coumaric acid

p-Coumaric acid (*p*-Hydroxycinnamic acid, (Figure 4) is the representative of phenolic acids mainly found in dried fruits, berries, nuts, herbs, and olive oil. The daily intake of phenolic acids around 200 mg/day might be covered by the consumption of abovementioned food products or dietary supplements as green tea or grape extracts [32]. According to Dimitrova et al. (2007) the mean content of *p*-coumaric acid in honey ranges from 0.22 to 3.39 mg/kg [19].

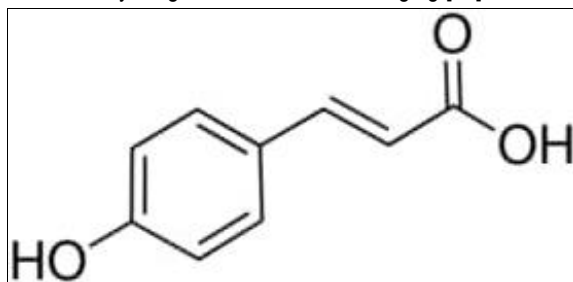


Figure 4. The skeletal formula of *p*-Coumaric acid.

(Adapted from https://www.chemsrc.com/en/cas/7400-08-0_946915.html)

p-Coumaric acid is well-known with the multiple biological activities. Generally, phenolic acids are a group of natural antioxidants with medical and cosmetic effects. They may act as direct antioxidants; but there is the evidence of the indirect way of activity by stimulation of endogenous protective enzymes and signaling pathways [55]. These mechanisms make *p*-coumaric acid useful in reducing the oxidative stress in skin cells [52,45]. From the perspective of anti-age activity *p*-coumaric may act also as the effective photo-protective factor. The antimelanogenic effect of *p*-coumaric acid might be explained with the structural similarity to L-tyrosine [11].

Another potential clinical use of *p*-coumaric acid is associated with its' anti-inflammatory properties. *p*-Coumaric acid reduces TNF- α expression in the synovial tissue of adjuvant-induced arthritic rats [47]. Furthermore, *p*-coumaric acid demonstrates several anticancer effects including slowing the cycle progression of cancer cells and promotion of apoptotic mechanisms in malignancies [26,25].

p-Coumaric acid also shows antimicrobial activity explained with several mechanisms of action. Firstly, phenolic acids damage the bacterial cell wall by affecting the rigidity and alternating the dynamics of phospholipid bilayer membrane [44]. This process linked directly to the increase of membrane permeability and leakage of cytoplasmic compounds. In addition to the loss of the barrier function of cell wall *p*-coumaric is able to affect the DNA of microbes. Lou et al. (2012) reported the efficiency of *p*-coumaric acid in inhibition of growth of gram-positive and gram-negative bacteria. Besides the described mechanism of bacterial wall damage, they found that the minimal inhibitory concentration values ranging from 10 to 80 mg/ml were able to bind to the phosphate anion in DNA double helix and intercalate the groove in DNA double helix [34].

The characteristics of phloretin

Phloretin (Dihydranaringenin, 3-(4-Hydroxyphenyl)-1-(2,4,6-trihydroxyphenyl) propan-1-one, (Figure 5), a natural dihydrochalcone flavonoid which widely distributed in the

leaves, bark, and fruit of apple trees [15]. The production of flavonoids in apples is associated with the protection of the plant from environmental influences, such as ultraviolet radiation [65]. Phloretin is a polyphenol without the heterocyclic C ring and the a-b double bond. This structure makes it a very flexible molecule, which is able to bind efficiently with biological macromolecules [9]. These interactions and block/activation of intracellular signaling pathways give rise to great pharmacological activities of phloretin, such as antibacterial, antiviral, antifungal, anti-inflammatory, antioxidant, and anticancer [33,16].

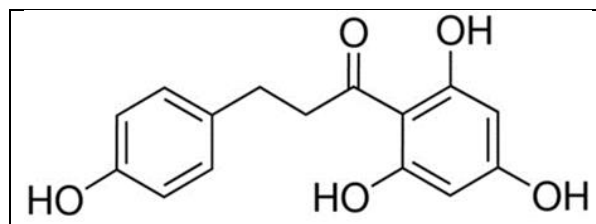


Figure 5. The skeletal formula of phloretin.

(Adapted from https://www.chemsrc.com/en/cas/60-82-2_947033.html)

Recently, phloretin has attracted increasing attention due to its immunoregulatory functions. Specifically, phloretin has been found to decrease the levels of inflammatory cytokine induced by TLR2/1 and TLR4 agonists, Pam3CSK4 and LPS, respectively, in bone marrow-derived dendritic cells and RAW264.7 macrophages [30]. In some studies, authors found that phloretin could suppress autoantibody production, which plays essential role in the pathogenesis of collagen-induced arthritis in an animal model [60]. Wu et al. (2020) discovered a new therapeutic role of phloretin, which consisted in the reduce the symptoms of atopic dermatitis and other immunopathological effects in mouse models [62].

Flavonoids also can play a substantial role in the processes of melanogenesis because of their antioxidant properties having the ability to chelate copper ions, a main metal in the active site of tyrosinase. Moreover, flavonoids have structures equivalent to tyrosine and are oxidized by tyrosinase; thus, they can act as substrate analog inhibitors against melanogenesis [20]. Research intending to recognize the possible mechanisms underlying the inhibitory effect of phloretin on tyrosinase confirmed that this polyphenol is both a substrate and an inhibitor of tyrosinase [15]. Anunciato Casarini et al. (2020) suggested that phloretin can be used as a skin-whitening product. However, there are no studies confirming the depigmentation effect of phloretin after topical application [8].

According to the literature phloretin has been widely investigated for its anti-cancer activities. For instance, phloretin considerably decrease the volume and weight of xenograft tumors in hard combined immunodeficiency mice inoculated with human hepatocellular carcinoma cells [61]. Additional evidence of *in vivo* anti-tumor effects of phloretin were described that topical application of this substance significantly reduced the multiplicity of papillomas in 7,12, -dimethylbenz(a)anthracene-initiated and TPA-promoted mouse skin [53]. In healthy participants, topical application of an antioxidant mixture containing vitamin C, ferric acid and phloretin repressed ultraviolet (UV) radiation in skin

[43]. Whereas exposure to UV radiation is a main cause of skin cancer, this study reveals the potential of phloretin to inhibit UV-induced skin carcinogenesis.

The antibacterial and anti-inflammatory effects of phloretin have been well considered in a number of modern studies. For example, Birru et al. (2021) investigated the activity of phloretin to inhibit bacterial growth and inflammation caused by the main pathogens associated with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). This polyphenol demonstrated bacteriostatic and anti-biofilm activity against *Haemophilus influenzae* (NTHi), *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae*, and to a lesser extent, *P. aeruginosa*. *In vitro*, phloretin inhibited NTHi adherence to respiratory epithelial cell line and exhibited anti-inflammatory activity in macrophages and human bronchial epithelial cells derived from normal and COPD-affected lungs [10]. In another study, the results revealed that phloretin had better antibacterial activity against *Cutibacterium acnes* than the standard anti-acne agent benzoyl peroxide used as a control. In addition, authors showed that phloretin is safer for humans than triclosan and benzoyl peroxide, which are commonly used in the treatment of acne [30].

Conclusion. Pure honey and its constituents are valuable and promising treatment option of natural origin. The antimicrobial resistance is the growing concern of clinical medicine and public health areas. The investigation of potential antibacterial properties of the honey may contribute markedly to the discovery of new therapeutic variants for some cutaneous infections, chronic inflammatory skin disorders, chronic wounds, burns, and ulcers. Several honey constituents such as methylglyoxal or bee-defensin-1 are well established as active substrates with healing characteristics. However, there is a wide range of honey components which demonstrated good antimicrobial or immunomodulatory activities in preliminary studies. The further laboratory investigation of their potential therapeutic roles is necessary to perform.

Author Contributions. All the authors took peer part in writing the article.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

Funding: This research received no external funding.

References:

1. Alangari A.A., Morris K., Lwaleed B.A., Lau L., Jones K., Cooper R., Jenkins R. Honey is potentially effective in the treatment of atopic dermatitis: Clinical and mechanistic studies // *Immunity, inflammation and disease*, 2017. 5(2), 190–199. <https://doi.org/10.1002/iid3.153>
2. Almasaudi S. The antibacterial activities of honey // *Saudi J Biol Sci*. 2021 Apr. 28(4):2188-2196. doi: 10.1016/j.sjbs.2020.10.017. Epub 2020 Oct 16. PMID: 33911935, PMCID: PMC8071826.
3. Al-Waili N.S. Therapeutic and prophylactic effects of crude honey on chronic seborrheic dermatitis and dandruff // *European journal of medical research*, 2001. 6(7), 306–308.
4. Al-Waili N.S. Topical application of natural honey, beeswax and olive oil mixture for atopic dermatitis or psoriasis: partially controlled, single-blinded study //

Complementary therapies in medicine, 2003. 11(4), 226–234. [https://doi.org/10.1016/s0965-2299\(03\)00120-1](https://doi.org/10.1016/s0965-2299(03)00120-1)

5. Al-Waili N.S. An alternative treatment for pityriasis versicolor, tinea cruris, tinea corporis and tinea faciei with topical application of honey, olive oil and beeswax mixture: an open pilot study // *Complementary therapies in medicine*, 2004. 12(1), 45–47. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2004.01.002>

6. Al-Waili N.S., Al-Waili F.S., Akmal M., Ali A., Salom K.Y., Al Ghamdi A.A. Effects of natural honey on polymicrobial culture of various human pathogens // *Archives of medical science*: 2014. 10(2), 246–250. <https://doi.org/10.5114/aoms.2012.28603>

7. Al-Waili N., Salom K., Al-Ghamdi A.A. Honey for wound healing, ulcers, and burns; data supporting its use in clinical practice // *The Scientific World Journal*, 2011. 11, 766–787. <https://doi.org/10.1100/tsw.2011.78>

8. Anunciato Casarini T.P., Frank L.A., Pohlmann A.R., Guterres S.S. Dermatological applications of the flavonoid phloretin. // *European Journal of Pharmacology*, 2020. 889, 173593. doi:10.1016/j.ejphar.2020.173593

9. Behzad S., Sureda A., Barreca D., Nabavi S.F., Rastrelli L., Nabavi S.M. Health effects of phloretin: from chemistry to medicine // *Phytochemistry Reviews*, 2017. 16(3), 527–533. doi:10.1007/s11101-017-9500-x 10.1007/s11101-017-9500-x

10. Birru R.L., Bein K., Bondarchuk N., Wells H., Lin Q., Di Y.P., Leikauf G.D. Antimicrobial and Anti-Inflammatory Activity of Apple Polyphenol Phloretin on Respiratory Pathogens Associated With Chronic Obstructive Pulmonary Disease // *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 2021. 11, 652944. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.652944>

11. Boo Y.C. p-Coumaric Acid as An Active Ingredient in Cosmetics: A Review Focusing on its Antimelanogenic Effects // *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 2019. 8(8), 275. <https://doi.org/10.3390/antiox8080275>

12. Braithwaite I., Hunt A., Riley J., Fingleton J. et al. Randomised controlled trial of topical kanuka honey for the treatment of rosacea // *BMJ open*, 2015. 5(6), e007651. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-007651>

13. Brudzynski K. A current perspective on hydrogen peroxide production in honey. A review // *Food chemistry*, 2020. 332, 127229. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.127229>

14. Burlando B., Cornara L. Honey in dermatology and skin care: a review // *Journal of cosmetic dermatology*, 2013. 12(4), 306–313. <https://doi.org/10.1111/jocd.12058>

15. Chen J., Li Q., Ye Y., Huang Z., Ruan Z., Jin N. Phloretin as both a substrate and inhibitor of tyrosinase: Inhibitory activity and mechanism // *Spectrochimica acta. Part A, Molecular and biomolecular spectroscopy*, 2020. 226, 117642. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2019.117642>

16. Choi B.Y. Biochemical Basis of Anti-Cancer-Effects of Phloretin-A Natural Dihydrochalcone // *Molecules (Basel, Switzerland)*, 2019. 24(2), 278. <https://doi.org/10.3390/molecules24020278>

17. Cienciosi D., Forbes-Hernández T.Y., Afrin S., Gasparini M., Reboledo-Rodríguez P. et al. Phenolic Compounds in Honey and Their Associated Health Benefits: A Review // *Molecules*. 2018 Sep 11. 23(9):2322. doi: 10.3390/molecules23092322. PMID:30208664. PMCID: PMC6225430.

18. Dieuleveux V., Guéguen M. Antimicrobial effects of D-3-phenyllactic acid on *Listeria monocytogenes* in TSB-YE medium, milk, and cheese // *Journal of food protection*, 1998. 61(10), 1281–1285. <https://doi.org/10.4315/0362-028x-61.10.1281>
19. Dimitrova B., Gevrenova R., Anklam E. Analysis of phenolic acids in honeys of different floral origin by solid-phase extraction and high-performance liquid chromatography // *Phytochemical analysis: PCA*, 2007. 18(1), 24–32. <https://doi.org/10.1002/pca.948>
20. Dziato M., Mierziak J., Korzun U., Preisner M., Szopa J., Kulma A. The Potential of Plant Phenolics in Prevention and Therapy of Skin Disorders // *International journal of molecular sciences*, 2016. 17(2), 160. <https://doi.org/10.3390/ijms17020160>
21. Fernandez-Cabezudo M.J., El-Kharrag R., Torab F., Bashir G., George J.A., El-Taji H., al-Ramadi B.K. Intravenous administration of manuka honey inhibits tumor growth and improves host survival when used in combination with chemotherapy in a melanoma mouse model // *PloS one*, 2013. 8(2), e55993. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0055993>
22. Gerez C.L., Torino M.I., Obregozo M.D., Font de Valdez G. A ready-to-use antifungal starter culture improves the shelf life of packaged bread // *Journal of food protection*, 2010. 73(4), 758–762. <https://doi.org/10.4315/0362-028x-73.4.758>
23. Gerez C.L., Torino M.I., Rollán G., Font de Valdez G. Prevention of bread mould spoilage by using lactic acid bacteria with antifungal properties // *Food Control*, 2009. 20(2), 144–148. doi:10.1016/j.foodcont.2008.03.005 <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2008.03.005>
24. Girma A., Seo W. Antibacterial activity of varying UMF-graded Manuka honeys // *PloS one*, 2019. 14(10), e0224495. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0224495>
25. Jaganathan S.K., Supriyanto E., Mandal M. Events associated with apoptotic effect of p-Coumaric acid in HCT-15 colon cancer cells // *World journal of gastroenterology*, 2013. 19(43), 7726–7734. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i43.7726>
26. Janicke B., Hegardt C., Krogh M. et al. The Antiproliferative Effect of Dietary Fiber Phenolic Compounds Ferulic Acid and p-Coumaric Acid on the Cell Cycle of Caco-2 Cells // *Nutrition and Cancer*, 2011. 63, 611–622. <https://doi.org/10.1080/01635581.2011.538486>
27. Johnston M., McBride M., Dahiya D., Owusu-Apenten R., Nigam P.S. Antibacterial activity of Manuka honey and its components: An overview // *AIMS microbiology*, 2018. 4(4), 655–664. <https://doi.org/10.3934/microbiol.2018.4.655>
28. Jull A.B., Cullum N., Dumville J.C., Westby M.J. et al. Honey as a topical treatment for wounds // *The Cochrane database of systematic reviews*, 2015. (3), CD005083. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005083.pub4>
29. Khan F.R., Ul Abadin Z., Rauf N. Honey: nutritional and medicinal value // *International journal of clinical practice*, 2007. 61(10), 1705–1707. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2007.01417.x>
30. Kim J., Durai P., Jeon D. et al. Phloretin as a Potent Natural TLR2/1 Inhibitor Suppresses TLR2-Induced Inflammation // *Nutrients*, 2018. 10(7), 868. <https://doi.org/10.3390/nu10070868>
31. Kum H., Roh K.B., Shin S., Jung K., Park D., Jung E. Evaluation of anti-acne properties of phloretin in vitro and in vivo // *International journal of cosmetic science*, 2016. 38(1), 85–92. <https://doi.org/10.1111/ics.1226>
32. Kumar N., Goel N. Phenolic acids: Natural versatile molecules with promising therapeutic applications // *Biotechnology reports (Amsterdam, Netherlands)*, 2019. 24, e00370. <https://doi.org/10.1016/j.btre.2019.e00370>
33. Liu N., Zhang N., Zhang S., Zhang L., Liu Q. Phloretin inhibited the pathogenicity and virulence factors against *Candida albicans*. *Bioengineered*, 2021. 12(1), 2420–2431. <https://doi.org/10.1080/21655979.2021.1933824>
34. Lou Z., Wang H., Rao S., Sun J., Ma C., Li J. p-Coumaric acid kills bacteria through dual damage mechanisms // *Food Control*, 2012. 25(2), 550–554. doi:10.1016/j.foodcont.2011.11.022
35. Maddocks S.E., Jenkins R.E. Honey: a sweet solution to the growing problem of antimicrobial resistance? // *Future microbiology*, 2013. 8(11), 1419–1429. <https://doi.org/10.2217/fmb.13.105>
36. Majtan J. Honey: an immunomodulator in wound healing // *Wound repair and regeneration: official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society*, 2014. 22(2), 187–192. <https://doi.org/10.1111/wrr.12117>
37. Mandal M.D., Mandal S. Honey: its medicinal property and antibacterial activity // *Asian Pacific journal of tropical biomedicine*, 2011. 1(2), 154–160. [https://doi.org/10.1016/S2221-1691\(11\)60016-6](https://doi.org/10.1016/S2221-1691(11)60016-6)
38. Mane S., Singer J., Corin A., Semprini A. Successful Treatment of Actinic Keratosis with Kanuka Honey // *Case reports in dermatological medicine*, 2018, 4628971. <https://doi.org/10.1155/2018/4628971>
39. Molan P., Rhodes T. Honey: A Biologic Wound Dressing // *Wounds: a compendium of clinical research and practice*, 2015. 27(6), 141–151.
40. Mu W., Yu S., Zhu L., Zhang T., Jiang B. Recent research on 3-phenyllactic acid, a broad-spectrum antimicrobial compound // *Applied microbiology and biotechnology*, 2012. 95(5), 1155–1163. <https://doi.org/10.1007/s00253-012-4269-8>
41. Ning Y., Yan A., Yang K., Wang Z., Li X., Jia Y. Antibacterial activity of phenyllactic acid against *Listeria monocytogenes* and *Escherichia coli* by dual mechanisms. // *Food chemistry*, 2017. 228, 533–540. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2017.01.112>
42. Ohhira I., Kuwaki S., Morita H., Suzuki T., Tomita S., Hisamatsu S., Sonoki S., Shinoda S. Identification of 3-phenyllactic acid as a possible antibacterial substance produced by *Enterococcus faecalis* TH10. // *Biocontrol Sci.* 2004. 9:77–81 <https://doi.org/10.4265/bio.9.77>
43. Oresajo C., Stephens T., Hino P.D., et al. Protective effects of a topical antioxidant mixture containing vitamin C, ferulic acid, and phloretin against ultraviolet-induced photodamage in human skin // *Journal of cosmetic dermatology*, 2008. 7(4), 290–297. <https://doi.org/10.1111/j.1473-2165.2008.00408.x>
44. Ota A., Abramovič H., Abram V., Ulrih N.P. Interactions of p-coumaric, caffeic and ferulic acids and their styrenes with model lipid membranes // *Food Chemistry*, 2011. 125(4), 1256–1261. <https://doi.org/10.1016/J.FOODCHEM.2010.10.054>

45. Peng J., Zheng T.T., Liang Y., Duan L.F., Zhang Y. D., Wang L.J., He G.M., Xiao H.T. p-Coumaric Acid Protects Human Lens Epithelial Cells against Oxidative Stress-Induced Apoptosis by MAPK Signaling // *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2018, 8549052. <https://doi.org/10.1155/2018/8549052>
46. Pichichero E., Cicconi R., Mattei M., Muzi M.G., Canini A. Acacia honey and chrysin reduce proliferation of melanoma cells through alterations in cell cycle progression // *International journal of oncology*, 2010. 37(4), 973–981. <https://doi.org/10.3892/ijco.00000748>
47. Pragasam S.J., Venkatesan V., Rasool M. Immunomodulatory and anti-inflammatory effect of p-coumaric acid, a common dietary polyphenol on experimental inflammation in rats // *Inflammation*, 2013. 36(1), 169–176. <https://doi.org/10.1007/s10753-012-9532-8>
48. Quattrini M., Liang N., Fortina M.G., Xiang S., Curtis J.M., Gänzle M. Exploiting synergies of sourdough and antifungal organic acids to delay fungal spoilage of bread // *International journal of food microbiology*, 2019. 302, 8–14. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2018.09.007>
49. Samarghandian S., Farkhondeh T., Samini F. Honey and Health: A Review of Recent Clinical Research // *Pharmacognosy research*, 2017. 9(2), 121–127. <https://doi.org/10.4103/0974-8490.204647>
50. Stepankova H., Combarros-Fuertes P., Fresno J.M., Tornadijo M.E., Dias M.S., Pinto C.A., Saraiva J.A., Estevinho L.M. Role of Honey in Advanced Wound Care // *Molecules* (Basel, Switzerland), 2021. 26(16), 4784. <https://doi.org/10.3390/molecules26164784>
51. Schwenninger S.M., Lacroix C., Truttmann S., Jans C., Spöndli C., Bigler L., Meile L. Characterization of low-molecular-weight antiyeast metabolites produced by a food-protective *Lactobacillus-Propionibacterium* coculture // *Journal of food protection*, 2008. 71(12), 2481–2487. <https://doi.org/10.4315/0362-028x-71.12.2481>
52. Seok J.K., Kwak J.Y., Seo H.H., Suh H.J., Boo Y.C. Effects of *Bambusae Caulis* in *Taeniam* Extract on the UVB-induced Cell Death, Oxidative Stress and Matrix Metalloproteinase 1 Expression in Keratinocytes // *Journal of the Society of Cosmetic Scientists of Korea*, 2015. 41, 9–20.
53. Shin J.W., Kundu J.K., Surh Y.J. Phloretin inhibits phorbol ester-induced tumor promotion and expression of cyclooxygenase-2 in mouse skin: extracellular signal-regulated kinase and nuclear factor- κ B as potential targets. // *Journal of medicinal food*, 2012. 15(3), 253–257. <https://doi.org/10.1089/jmf.2011.1851>
54. Sojka M., Valachova I., Bucekova M., Majtan J. Antibiofilm efficacy of honey and bee-derived defensin-1 on multispecies wound biofilm // *Journal of medical microbiology*, 2016. 65(4), 337–344. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.000227>
55. Stevenson D.E., Hurst R.D. Polyphenolic phytochemicals—just antioxidants or much more? // *Cellular and molecular life sciences*, 2007. 64(22), 2900–2916. <https://doi.org/10.1007/s00018-007-7237-1>
56. Van der Meulen R., Scheirlinck I., Van Schoor A., Huys G., Vancanneyt M., Vandamme P., De Vuyst L. Population dynamics and metabolite target analysis of lactic acid bacteria during laboratory fermentations of wheat and spelt sourdoughs // *Applied and environmental microbiology*, 2007. 73(15), 4741–4750. <https://doi.org/10.1128/AEM.00315-07>
57. Viana F.R., Carmo L.S. do, Bastos E.M. Antibacterial activity of Aroeira honeys produced in Minas-Gerais against bacteria of clinical importance // *Acta Scientiarum. Biological Sciences*, 2018. 40(1), e36766. <https://doi.org/10.4025/actascibiols.v40i1.36766>
58. Wang J.P., Lee J.H., Yoo J.S., Cho J.H., Kim H.J., Kim I.H. Effects of phenyllactic acid on growth performance, intestinal microbiota, relative organ weight, blood characteristics, and meat quality of broiler chicks // *Poultry Science*, 2010. 89(7), 1549–1555. doi:10.3382/ps.2009-00235 10.3382/ps.2009-00235
59. Wang J.P., Yoo J.S., Lee J.H., Zhou T.X., Jang H.D., Kim H.J., Kim I.H. Effects of phenyllactic acid on production performance, egg quality parameters, and blood characteristics in laying hens // *The Journal of Applied Poultry Research*, 2009. 18(2), 203–209. doi:10.3382/japr.2008-00071 10.3382/JAPR.2008-00071
60. Wang S.P., Lin S.C., Li S., Chao Y.H., Hwang G.Y., Lin C.C. Potent Antiarthritic Properties of Phloretin in Murine Collagen-Induced Arthritis // *Evidence-based complementary and alternative medicine: 2016*, 9831263. <https://doi.org/10.1155/2016/9831263>
61. Wu C.H., Ho Y.S., Tsai C.Y., Wang Y.J. et al. In vitro and in vivo study of phloretin-induced apoptosis in human liver cancer cells involving inhibition of type II glucose transporter // *International journal of cancer*, 2009. 124(9), 2210–2219. <https://doi.org/10.1002/ijc.24189>
62. Wu C.S., Lin S.C., Li S., Chiang Y.C., Bracci N., Lehman C.W., Tang K.T., Lin C.C. Phloretin alleviates dinitrochlorobenzene-induced dermatitis in BALB/c mice // *International journal of immunopathology and pharmacology*, 2020. 34, 2058738420929442. <https://doi.org/10.1177/2058738420929442>
63. Xu J.J., Fu L.J., Si K.L., Yue T.L., Guo C.F. 3-phenyllactic acid production by free-whole-cells of *Lactobacillus crustorum* in batch and continuous fermentation systems // *Journal of applied microbiology*, 2020. 129(2), 335–344. <https://doi.org/10.1111/jam.14599>
64. Yoo J.A., Lim Y.M., Yoon M.H. Production and antifungal effect of 3-phenyllactic acid (PLA) by lactic acid bacteria // *Journal of Applied Biological Chemistry. Korean Society for Applied Biological Chemistry*. 2016, September 30. <https://doi.org/10.3839/jabc.2016.032>
65. Zupan A., Mikulic-Petkovsek M., Slatnar A., Stampar F., Veberic R. Individual phenolic response and peroxidase activity in peel of differently sun-exposed apples in the period favorable for sunburn occurrence // *Journal of plant physiology*, 2014. 171(18), 1706–1712. <https://doi.org/10.1016/j.jplph.2014.08.010>

* Corresponding author:

Kasym Laura Talgatkyzy – (Acting Associate Professor Department of General practice with a course of evidence-based medicine) NJSC "Astana Medical University", Astana, Republic of Kazakhstan.

Postal address: Republic of Kazakhstan, 010000, Astana, Beibitshilik street 49A.

E-mail: laura.kassym@gmail.com

Phone: 87777351062

Received: 23 January 2023 / Accepted: 11 February 2023 / Published online: 28 February 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.1.031

UDC 61(07)-053.3

ON THE ROLE OF CLINICAL MENTORS IN THE CONTEMPORARY MEDICAL EDUCATION OF MEDICAL RESIDENTS

Saule T. Kizatova¹, <https://orcid.org/0000-0002-4697-5335>

Klara R. Dilmuradova², <https://orcid.org/0000-0002-8408-0233>

Lyudmila G. Panibratets³,

Yelena V. Vinogradskaya⁴,

Larisa M. Yasnaya⁴,

Nazim A. Yerimbetova¹, <https://orcid.org/0000-0001-7221-4778>

Tatyana A. Kiryanova¹, <https://orcid.org/0000-0002-7988-9361>

¹ NJSC «Medical University of Karaganda», Department of Pediatrics and Neonatology, Karaganda, Republic of Kazakhstan;

² Samarkand State Medical Institute, Neonatology Department;

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

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

Abstract

Introduction: In modern society, the role of mentors in training young professionals is significant as they do not only transfer their own experience, but also their traditions and professional culture.

The purpose of this study is to examine the importance of the mentoring role in training of resident neonatologists and their ability to apply the knowledge in effective independent medical activities of practical health care.

Methods: within the premises of the perinatal centers No. 1 and No. 2 in the regional clinical hospitals, which are equipped with modern innovative technologies to provide neonatal care, the department have created appropriate conditions for effective work in the systems of practical health care and atmosphere for the students to acquire and develop students' clinical and practical skills. The algorithm to follow and the amount of information are presented by the department for training clinical mentors.

The satisfaction of clinical mentors in the quality of training of resident neonatologists was assessed against the knowledge gained in this discipline evaluated by an anonymous questionnaire, which was carried out after the study of compulsory and major disciplines in the period from 2019 to 2022.

Results: based on the analysis of the work carried out, the majority of the students noted the high level of professionalism of clinical mentors, who navigated and guided them in the practical application of their knowledge gained by helping them to focus on the use of the studied material in the professional activities falling short of clinical cases (at the supervision, the Center of practical skills). 92.6% of the respondents noted that clinical mentors were interested in the success of students, showed respect and were demanding in the learning process at the same time. The assessment results of the graduates at an independent examination showed a consistently positive trend in mastering the results of the residency program in the specialty 7R011114 Neonatology.

Conclusions: Mentoring is one of the promising practices for the professional development of doctors and physicians since medicine requires a professional to have practical experience and high skill to ensure the safety of the patient in the process of medical activity.

Keywords: *clinical mentor, medical education, resident, educational process, clinical work.*

Резюме

К ВОПРОСУ О РОЛИ КЛИНИЧЕСКОГО НАСТАВНИКА В СОВРЕМЕННОМ МЕДИЦИНСКОМ ОБРАЗОВАНИИ ВРАЧЕЙ-РЕЗИДЕНТОВ

Сауле Т. Кизатова¹, <https://orcid.org/0000-0002-4697-5335>

Клара Р. Дильмурадова², <https://orcid.org/0000-0002-8408-0233>

Людмила Г. Панибратец³,

Елена В. Виноградская⁴,

Лариса М. Ясная⁴,

Назым А. Еримбетова¹, <https://orcid.org/0000-0001-7221-4778>

Татьяна А. Кирьянова¹, <https://orcid.org/0000-0002-7988-9361>

¹ НАО «Медицинский университет Караганда», Кафедра педиатрии и неонатологии, г. Караганда, Республика Казахстан;

² Самаркандский государственный медицинский институт, курс неонатологии, Самарканд, Республика Узбекистан;

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: В современном обществе роль наставника, передающего не только собственный опыт, но и традиции, культуру профессии, в подготовке молодых специалистов, очень значима. Эффективное развитие наставничества и использование опыта зарубежных стран для подготовки мобильного, творческого, конкурентоспособного врача высокой квалификации является залогом успеха в клинической работе специалиста.

Целью работы стало изучение вопроса о значимости роли наставника в обучении резидентов неонатологов и умение их применить для эффективной самостоятельной врачебной деятельности в практическом здравоохранении.

Материал и методы: за период 2019-2022 гг. на кафедре педиатрии и неонатологии Медицинского университета Караганды обучались 43 резидента по специальности «Неонатология». Кафедрой на базе КГП ОКБ перинатальных центров №1, 2, оснащенные современными инновационными технологиями для оказания неонатальной помощи совместно созданы соответствующие условия и атмосфера для приобретения и освоения обучающимися клинических и практических навыков, для эффективной работы в системе практического здравоохранения. Представлен алгоритм и объем информации для подготовки клинических наставников кафедрой.

Нами осуществлен анализ удовлетворенности клинических наставников при подготовке резидентов неонатологов, качеством преподавания и оценкой полученных знаний по данной дисциплине посредством анонимного анкетирования, которое проводилось после изучения обязательных и профилирующих дисциплин в период 2019- 2022 г.г.

Результаты: на основании анализа проведенной работы, резиденты неонатологи признали, что клиническими наставниками применялись довольно разнообразные формы наставничества. Большинство обучающихся отметили высокий уровень профессионализма клинического наставника, которые в ходе обучения нацеливают их на практическое применение полученных знаний, ориентировали их на использование изучаемого материала в профессиональной деятельности, проигрывая в реалиях (на курации, центре практических навыков). 92,6% респондентов отмечают, что клинические наставники заинтересованы в успехах обучающихся, уважительны и одновременно требовательны в процессе обучения. Результаты оценки выпускников на независимой экзаменации, показывают стабильно положительную динамику в освоении результатов обучения программы резидентуры по специальности 7R011114 «Неонатология».

Выводы: Наставничество является одной из перспективных практик профессионального развития врачей, поскольку медицина требует от врача наличия практического опыта и высокого мастерства, обеспечения безопасности пациента в процессе медицинской деятельности.

Ключевые слова: *клинический наставник, медицинское образование, резидент, учебный процесс, клиническая работа.*

Түйіндеме

РЕЗИДЕНТ ДӘРІГЕРЛЕРДІҢ ЗАМАНАУИ МЕДИЦИНАЛЫҚ БІЛІМІНДЕГІ КЛИНИКАЛЫҚ ТӘЛІМГЕРДІҢ РӨЛІ

Сауле Т. Кизатова¹, <https://orcid.org/0000-0002-4697-5335>

Клара Р. Дильмурадова², <https://orcid.org/0000-0002-8408-0233>

Людмила Г. Панибратец³,

Елена В. Виноградская⁴,

Лариса М. Ясная⁴,

Назым А. Еримбетова¹, <https://orcid.org/0000-0001-7221-4778>

Татьяна А. Кирьянова¹, <https://orcid.org/0000-0002-7988-9361>

¹ «Қарағанды медицина университеті» КеАҚ, Педиатрия және неонатология кафедрасы, Қарағанды қ., Қазақстан Республикасы;

² Самарқанд мемлекеттік медициналық институты, неонатология курсы, Самарқанд қ., Өзбекстан Республикасы;

³ «Облыстық клиникалық аурухана» КМК, №2 Перинаталды орталық, Қарағанды қ., Қазақстан Республикасы;

⁴ «Облыстық клиникалық аурухана» КМК, №1 Перинаталды орталық, Қарағанды қ., Қазақстан Республикасы.

Кіріспе: Қазіргі қоғамда жас мамандарды даярлау барысында өз тәжірибесін ғана емес, сонымен қатар дәстүрлерді, мамандық мәдениетін де жеткізетін тәлімгердің рөлі өте маңызды. Шет ел мемлекеттердің тәжірибесін пайдалана отырып, тәлімгерлікті тиімді дамыту, мобильді, шығармашылықты, біліктілігі жоғары бәсекеге қабілетті дәрігерді даярлау, маманның клиникалық жұмысындағы табыстың кепілі болып табылады.

Зерттеу мақсаты: неонатолог резиденттерді оқытудағы тәлімгердің рөлінің маңыздылығы туралы және оларды практикалық денсаулық сақтауда өздігінен дәрігерлік қызметте қолдану мәселесін зерттеу болды.

Әдістері: КМК ОКА базаның, №1, 2 перинаталды орталықтағы кафедрада неонаталдық көмек көрсетумен бірге, білім алушылардың клиникалық және практикалық дағдыларды меңгеруі мен игеруі үшін, практикалық денсаулық сақтау жүйесінде тиімді жұмыс істеу мақсатында тиісті жағдай жасалып, заманауи инновациялық технологиялармен жабдықталған. Кафедра клиникалық тәлімгерлерді даярлау үшін алгоритм мен ақпарат көлемін ұсынды.

Біз 2019-2022 ж. ж. аралығындағы неонатолог резиденттерді даярлау кезінде клиникалық тәлімгерлердің қанағаттанушылығына, оқытудың сапасына және осы пән бойынша алған білімдерін бағалауға, міндетті және бейіндеуші пәндерді оқығаннан кейін анонимді сауалнама жүргізу арқылы талдау жасадық.

Нәтижелер: жүргізілген жұмысты талдау негізінде білім алушылардың көпшілігі клиникалық тәлімгердің кәсібилігінің жоғары деңгейін атап өтті, оқыған материалды кәсіби қызметте қолдану, нақты жағдайда ойнату арқылы (курацияда, практикалық дағдылар орталығында) оқу барысындағы алған білімдерін практикаға қолдануға бағыттайды. Респонденттердің 92,6% клиникалық тәлімгерлер білім алушылардың жетістіктеріне қызығушылық танытатынын, оқу барысында құрметпен және бірегей талапшыл екенін атап өтті. 7R011114 «Неонатология» мамандығы бойынша резидентура бағдарламасын оқығаннан кейін, түлектерді бағалауда тәуелсіз емтихан нәтижелері тұрақты түрде оң нәтиже көрсетуде.

Қорытынды: Тәлімгерлік - дәрігерлердің кәсіби дамуының перспективті тәжірибесінің бірі болып табылады, өйткені медициналық қызмет процесінде пациенттің қауіпсіздігін қамтамасыз ету үшін, медицина дәрігерден практикалық тәжірибе мен жоғары шеберлікті талап етеді.

Түйінді сөздер: клиникалық тәлімгер, медициналық білім, резидент, оқу барысы, клиникалық жұмыс.

Bibliographic citation:

Kizatova S.T., Dilmuradova K.R., Panibratets L.G., Vinogradskaya Ye.V., Yasnaya L.M., Yerimbetova N.A., Kiryanova T.A. On the role of clinical mentors in the contemporary medical education of medical residents // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 1, pp. 271-277. doi 10.34689/SH.2023.25.1.031

Кизатова С.Т., Дильмурадова К.Р., Панибратец Л.Г., Виноградская Е.В., Ясная Л.М., Еримбетова Н.А., Кирьянова Т.А. К вопросу о роли клинического наставника в современном медицинском образовании врачей-резидентов // *Наука и Здравоохранение*. 2023. 1(Т.25). С. 271-277. doi 10.34689/SH.2023.25.1.031

Кизатова С.Т., Дильмурадова К.Р., Панибратец Л.Г., Виноградская Е.В., Ясная Л.М., Еримбетова Н.А., Кирьянова Т.А. Резидент дәрігерлердің заманауи медициналық біліміндегі клиникалық тәлімгердің рөлі // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2023. 1 (Т.25). Б. 271-277. doi 10.34689/SH.2023.25.1.031

Introduction

One of the most important components of strengthening health systems is strategies for the development of qualified human resources. Worldwide, the effectiveness of health systems and the quality of health services depend on the performance of employees, which is determined by their skills, abilities and motivation [8,15].

The professional competency is ensured not only by theoretical training of future doctors and development of their practical skills by using simulators in educational and clinical centers with standardized patients involved, but also through the training of residents in practical conditions on the basis of the practical health institutions [2].

Clinical practice is the stage of training at which a resident physician learns to manage, perform and evaluate necessary manipulations, relying on the knowledge, skills and competencies gained during training. In the age of innovation of modern education, the role of mentoring is vital.

Concepts such as shadowing, coaching, and mentoring should be distinguished as they complement each other and are close in spirit. Coaching is not aimed at transferring knowledge and developing skills to a greater extent as at activating the processes of self-learning and self-development. This is done by providing continuous feedback in the process of joint analysis of situations and problems. Mentoring combines the hallmarks of coaching and teaching. Feedback is also important here, but a good theoretical foundation should be added. First of all, a mentor shares the theory, shows an example, and only afterwards, a student performs a task and receives feedback. Shadowing (buddying) focuses on the practical part [8,15].

It is one of the forms of professional experience transfer, where a young specialist master's professional technique, methods, manipulations under the direct supervision of an experienced professional [2].

The general purpose of it is to acquire the required professional skills and work experience, as well as to educate specialists how to become engaged in their work, be demanding of themselves, and always improve their professional skills and competence.

Mentoring (guidance) in various forms has existed since the 1930s. It has gained its momentum from 1970s [3]. From the point of view of the modern European theory of education, a mentor is a person with a certain experience and knowledge, a high level of communication, seeking to help his fellow to acquire the experience necessary and sufficient to master the profession [17]. Mentoring as a support system for future professionals was developed in the U.S. in 1970s, in large private sector corporations to support younger employees.

Since the 1990s, mentoring programs have been introduced in a variety of medical professions, most commonly in the field of nursing. According to one of the most commonly used definitions in the English-language scientific literature, "mentoring is the process by which an experienced, highly-regarded, empathetic person/mentor directs another (usually younger) person in his or her development and reconsideration of their own ideas and studies, personal and professional growth". The studies conducted among graduates have shown that mentoring in a medical school can help them make an earlier decision regarding their specialization in the residency training by building an oriented strategy in planning a subsequent career. In the sphere of medicine, the importance of mentoring is determined by the requirements of the patient safety, the requirements for the medical activity's effectiveness as well as the need to transfer the experience of the medical treatment [17,18].

The management of clinical mentoring training in the manner established by the educational organization was firstly determined by the State Compulsory Education Standard (GOSO), the Order of the Minister of Health and Social Development No. 647 as of July 31, 2015 (lost its force) and later by the State Compulsory Educational Standard of the Order of The Ministry of Health in the Republic of Kazakhstan No. 63 as of July 4, 2022 [16,19].

A mentor is defined as a qualified medical professional who contributes to the consolidation of theory and practice based on the clinical conditions. Mentoring is considered as one of the teaching methods when a more experienced employee shares his or her knowledge, skills and abilities within a specified period of time.

The residency curriculum provides the integration of practice and theory. It includes the content, the sequence of training of a resident doctor, the goals and outcomes of training based on the performance of tasks and medical care given to the patients. The mentor supervises the professional practice of the resident, conducts regular assessment and gives feedback. Upon completion of the discipline/module, the student is tested in the manner established by the organization. The mentor is appointed from qualified specialists of practical health care working at the residency institutions, having the first or the highest qualification category (work experience in the relevant specialty for at least 5 years). Mentoring is included in the duties and work schedule. The rules and procedure to

assign a mentor are determined by the residency independently but in coordination with the organization.

As per the literature reviews, mentoring also includes adaptation, training and support of a young specialist for a certain position [15].

Adaptation is understood as the process of incorporating newbies into the external and internal processes of the organization, developing certain behaviors, attitudes in accordance with the requirements of a particular professional environment as well as immersing into the corporate culture. The purpose of adaptation is an effective transfer of new specialists, employees, or reserve into a certain position. The adaptation objective is achieved by mentors who are ready to help, support, teach, advise and encourage.

The process of transferring knowledge, skills, techniques and means is invested in training, the basis of which is to stimulate potential and further professional development of a young specialist or employees included in the personnel reserve. The training goal is to develop competencies necessary for work in accordance with the established standards. Training is based on solving real professional problems, which department employees might be facing.

Guidance is considered to be a process of observation, consultation, personal participation, encouragement of a factual independent activity in a new situation with minimal participation of the mentor. The goal of such guidance is the further development of the personality capable to overcome the distance between learning and achieving real results [15].

The European medical schools also successfully apply the experience of mentoring. Moreover, universities apply a differentiated approach to design mentoring programs, which is also very important in terms of highlighting the individual needs of students. Thus, it is advisable to allocate groups for ordinary students, students with low academic performance and outstanding students. For the latter group, the goal will be to develop research skills (Medical Center of the University of Hamburg – Eppendorf) [8].

Mentoring is a labor and time-consuming educational process, which is psychologically complex at the same time. It contributes to the successful adaptation of residents, the qualitative mastery of the curriculum, personal professional growth as a future specialist, and requires great endurance, experience and, most importantly, the desire to do this educational activity.

The objective is to study the significance of mentoring in the training of resident neonatologists and the ability to apply this in the effective independent medical activity in practical health care.

Methods: within the premises of the perinatal centers No. 1 and No. 2 in the regional clinical hospitals, which are equipped with modern innovative technologies to provide neonatal care, the department have created appropriate conditions for effective work and atmosphere for the students to acquire and develop students' clinical and practical skills in the systems of practical health care.

The basic mentoring principles, which contribute to the effective cooperation and implementation of all the tasks of the mentoring program, can be expressed in the establishment of positive relationship with the mentee. The quality of mentoring relationships depends on the degree of

respect and trust between a mentor and a mentee, which is the most important factor in the personal growth of the latter. To ensure a positive experience of interpersonal relations, mentors receive the necessary psychological and pedagogical expertise, learn organizational and communication skills, the ability to maneuver in difficult situations or learn how to work with a group (in case of a group mentoring) or with the mentee's family if necessary. The dean's office and the department implement a training program of such mentors. It takes into account the main tasks they have to solve. The learning process is divided into two stages: primary training and training by doing, once in 3 years. Mentoring is impossible without feedback, so called "mentor – mentee– feedback". The satisfaction of clinical mentors in the quality of training of resident neonatologists was assessed against the knowledge gained in this discipline evaluated by an anonymous questionnaire, which was carried out after the study of compulsory and major disciplines in the period from 2019 to 2022.

Outcomes

The given study assumed that mentoring is managed by one mentor. To purposefully develop clinical thinking and approaches to diagnosis and treatment, it is advisable for the process to be managed by one mentor. This will help to avoid contradictions in the interpretation of certain information and, as a result, errors and conflicts.

The mentors are assigned in such a way to make sure one mentor is able to provide training to 3-4 residents, while his or her work is evaluated both by the residents themselves and by the tutor /program coordinator.

The teaching staff of the department and the residency mentor are jointly responsible for the preparation of the resident as well as training results. The resident works according to the individual residency curriculum independently designed by a resident for each academic year with the assistance of the coordinator.

Residency training includes classroom work, independent clinical work under mentor's guidance (hereinafter referred to as tutorials) and the actual resident independent work (hereinafter referred to as the RIW). The classroom work makes up 10-30%, while tutorials are 60-80%, and RIW – 10% of each discipline, depending on the study course. Residency Training includes practical work in the clinic with the purpose to acquire appropriate clinical / practical experience on the basis of residency corresponding to the levels of medical care in the chosen specialty [18].

The mentor is appointed from qualified specialists working for practical health care institutions on the basis of residency, having a certificate and experience of at least 5 years in the relevant specialty.

The independent clinical work under mentor's guidance is conducted under the guidance of a mentor, and is considered to be an extracurricular type of work of a resident, which includes: participation in morning medical conferences; supervision (management) / reception of patients in accordance with clinical protocols for diagnosis and treatment and the standards of medical care; participation in medical rounds, consultations, clinical reviews, pathology conferences, conducting or assisting in manipulations; participation in additional laboratory and

instrumental studies; development of communication skills, conducting information and explanatory work among the population; working in structural subdivisions of medical organizations; participation in medical examination; participation in screenings; participation in autopsies, post-mortem examination and examination of autopsy, biopsy and surgical materials; participation in the preparation of reports on the activities conducted by health organization's departments; night duty at least 4 times at clinical sites.

Discussion

Within 2019-2022, 43 Neonatology residents were trained at the Department of Pediatrics and Neonatology of the Medical University of Karaganda. The Heads of Departments were appointed as mentors, which made it possible to work effectively, develop the right attitude to work and conduct proper monitoring and control. The effectiveness indicators for the mentor's work are: acquisition of medical skills and competencies in the relevant specialty and successful examination.

Clinical mentors have been trained in a wide variety of mentoring activities: traditional, direct (direct contacts), goal-directed, situational, individual and group, formal and informal, etc.

Informal mentoring includes buddying, in which colleagues educate each other and help to network with other colleagues for mutual interests.

Formal mentoring has clear goals when a mentor and a young specialist concluded a conditional agreement on: 1) complete trust in each other, 2) mutual interest, mutual readiness to share experience and adopt this experience, 3) aspiration, motivation for self-growth and mastery. The department and clinical mentors discuss and plan potential professional activity, skills, methods and techniques, student assessment types subject to improvement or a head start.

The literature references mention various models of mentoring, for example, supervision, mentoring, consulting, coaching, facilitation, budding, shadowing, etc. Obviously, some mixed modeling and mentoring are possible since any interaction of two or more people is of a continuously changing living nature, which is due to the mutual influence on each other [12].

Based on the mentoring experience, there were several stages of interaction singled out between the mentor and the residents. The mentor and the residents connect emotionally thus, the mentor builds relationships with residents on trust and mutual understanding. The support of a more experienced and mature person helps in difficult, stressful, conflict situations, and enables a resident student to work more efficiently with the right attitude to problems. At the very beginning of the work, it is important that a young employee is accepted by the staff members [17,18]. During this period of adaptation, the mentor becomes a so-called protector of his or her mentee and should try to navigate and properly maneuver a training and work process to avoid any conflicts and resentments. Medical knowledge and skills have always been transmitted by word of mouth, and this tradition persists to this day. It is also mandatory to receive feedback from residents [5,14].

In order to provide proper mentoring, the mentors constantly have been developing creative potential in the

pedagogical and scientific research, improving their methods of work, interpersonal communication, upgrading their qualifications in the field of psychology, pedagogy, and teaching methods with the support and assistance of the department [13,20].

In the process of daily work with residents, the mentor helps the mentees to realize their strengths and weaknesses and determine the vectors of development; offers assistance in achieving the goals and desires of the mentee, pointing out the risks and contradictions without imposing his or her own opinion and position. The mentors stimulate the development of the mentee's individual vision, help to develop applied skills, abilities and competencies and, if possible, provide the mentee with psychological support, encouraging self-growth and motivation. Learning process is delivered in different ways and case studies [3,10].

The purpose of training residents with low academic performance is to have a balance between the learning requirements and the individual abilities of the student thus, the department engaged some mentors with experience in psychological research or counseling to support those students with disabilities (language barriers, chronic diseases, students with disabilities).

The purpose of training those residents with outstanding achievements is to orient them to a career as a physician-scientist. The main objectives of such training are to introduce residents to research and promote their academic careers.

In their practice, mentors apply a new approach – an Entrustable Professional Activities (EPA) used in competence-oriented medical education. A component of professional practice that can be entrusted to a sufficiently competent student under supervision: to perform duties under direct supervision in the presence of a mentor, perform duties under indirect supervision with a mentor in a different room with a quick access to it, perform duties with a mentor accessible from a distance, to perform duties without a mentor, to manage others [4,11]. For example, the residents of the first and the second years of training are employed at the clinical sites as resident doctors on duty to supervise healthy full-term newborns from birth to discharge.

The satisfaction of clinical mentors in the quality of training of resident neonatologists was assessed against the knowledge gained in this discipline evaluated by an anonymous questionnaire, which was carried out after the study of compulsory and major disciplines in the period from 2019 to 2022.

Based on the analysis of the study, all respondents admitted that clinical mentors used a variety of mentoring types. Most of the students highlighted the high level of professionalism of the clinical mentors, who in the course of training guided them to the practical application of the knowledge gained, navigated them to apply the studied material in the professional activities, falling short of clinical cases (at the supervision, the center of practical skills). 92.6% of respondents notice that clinical mentors are interested in the success of students, respectful and at the same time demanding in the learning process. The result of the mentoring is getting a highly qualified specialist and a comprehensively developed personality

with decent morals and cultural values. The assessment results demonstrate a consistently positive trend in mastering the residency curriculum in the specialty 7R011114 Neonatology. The average score for an independent assessment in the recent years showed a total of 98.5 points in tests, 97.5 in OSCE with the overall score at 98 points.

However, it should be understood that mentoring takes time, effort and the desire to transfer knowledge acquired by the mentor. Thanks to the mentoring system, the mentor also has the opportunity to get to know a new person as closely as possible. For future managers, this is a good experience in the field and in developing communication skills. They find an individual approach to completely different employees while getting skills in negotiation and other ways how to interest and motivate residents. Mentors can confidently call themselves specialists as they constantly have to repeat information and improve their knowledge. At times, it can be difficult for mentors not to give advice or even solve a problem for their students, but they try to help the mentee to weigh the situation in the process of reflection, asking questions, solving challenges and giving feedback to enable them to come to a decision on their own [7,9]. In mentoring, it is important to reveal the potential of students and adhere to the results of training. Ethical principles must be taken into account as confidentiality is of paramount importance. The resident's activities should be constantly evaluated as this is an ongoing process [19].

The mentoring process is based on the following values and principles: equality (treating a mentee as an equal), acceptance of individual differences of students, encouraging opportunities, developing competencies, encouraging cooperation and scientific competencies, searching for new ideas, theories and knowledge, contemplating about past experiences as a key to understanding, reflection and the ability to transfer the acquired knowledge and apply it to new situations [1,12].

Findings

Mentoring is one of the promising practices of professional development for doctors since medicine requires a professional to have practical experience and high skills to ensure the safety of the patient in the process of medical activity. The most promising models in medicine are mentoring and a traditional model of classical mentoring.

The effectiveness of mentoring depends primarily on the personality of the mentor and his or her professional experience as well as on the availability of methodologically justified legal and organizational documents, which are theoretically supported by psychological and pedagogical research.

Effective development of mentoring and experience of foreign countries to prepare a mobile, creative, competitive and highly-qualified doctor is a key component to success in the clinical work of a specialist.

Mentoring is a labor and time-consuming educational process, which is psychologically complex at the same time. It contributes to the successful adaptation of residents, the qualitative mastery of the curriculum, personal professional growth as a future specialist, and requires great endurance,

experience and, most importantly, the desire to do this educational activity.

Author Contributions. All the authors took peer part in writing the article.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

Funding: This research received no external funding.

References:

1. Akinla O., Hagan P., Atiomo W. A systematic review of the literature describing the outcomes of near-peer mentoring programs for first year medical students // *BMC Med Educ.* 2018 May 8. 18(1):98. doi: 10.1186/s12909-018-
2. Alimkhanova R.S., Abatov N.T. The role of mentoring in modern medical education of resident doctors // *Medicine and ecology.* 2019. No. 3. P. 61-63. [in Russian]1195-1
3. Atkinson A., Watling C.J., Brand P.L.P. Feedback and coaching // *Eur J Pediatr.* 2022 Feb. 181(2):441-446. doi: 10.1007/s00431-021-04118-8.
4. Berenstein L.K., Markowitz S.D., Byerly S.I. Physician Coaching // *Anesthesiol Clin.* 2022 Jun. 40(2):337-348. doi: 10.1016/j.anclin.2022.01.007.
5. Deiorio N.M., Carney P.A., Kahl L.E., Bonura E.M., Juve A.M. Coaching: a new model for academic and career achievement // *Med Educ Online.* 2016. 1. 21. 33480. doi: 10.3402/meo.v21.33480.
6. Gerken A.T., Beckmann D.L., Stern T.A. Fostering Careers in Medical Education // *Psychiatr Clin North Am.* 2021 Jun. 44(2):283-294. doi: 10.1016/j.psc.2020.12.007.
7. Guckian J., Utukuri M., Asif A., Burton O. Social media in undergraduate medical education: A systematic review // *Med Educ.* 2021 Nov;55(11):1227-1241. doi: 10.1111/medu.14567
8. Improvement of students' clinical training on the basis of introduction of mentorship in clinical training of medical education organizations. Methodical recommendations. Astana. 2016. 52 p. [in Russian]
9. Jull J., Köpke S., Smith M. Decision coaching for people making healthcare decisions // *Cochrane Database Syst Rev.* 2021 Nov 8;11(11):CD013385. doi: 10.1002/14
10. Liesis N. The mentoring manifesto: Advice from a mentor // *Emerg Med Australia.* 2017. 29(3). P. 355-357. doi: 10.1111/1742-6723.12795.
11. Lovell B. What do we know about coaching in medical education? A literature review // *Med Educ.* 2018 Apr. 52(4):376-390. doi: 10.1111/medu.13482
12. Ong Y.T., Quek C.W.N., Pisupati A., Loh E.K.Y., Venkaramana V., Chiam M., Krishna L.K.R. Mentoring future mentors in undergraduate medical education // *PLoS One.* 2022. 17(9). e0273358. doi: 10.1371/journal.pone.0273358.
13. Rees E., Guckian J., Fleming S. Fostering excellence in medical education career pathways // *Educ Prim Care.* 2021. 32(2). P. 66-69. doi: 10.1080/14739879.2020.1827302.
14. Shestak N.V., Krutiy I.A. Mentoring as an aspect of continuous professional development of a doctor // *Pedagogy of professional medical education.* 2019. No. 2. P.5-25. [in Russian]
15. The Order of the Minister of Health in the Republic of Kazakhstan dated July 4, 2022 No. 63. On the approval of state obligatory standards for the levels of education in the field of healthcare. Registered with the Ministry of Justice of the Republic of Kazakhstan as of July 5, 2022 No. 28716 [in Russian].
16. Tyutenova Zh.A. To the question of mentoring in the system of health care in the Republic of Kazakhstan // *Young Scholar.* 2016. No. 14 (118). P. 241-243. [in Russian] — URL: <https://moluch.ru/archive/118/32659/> (as of 15.01.2023)
17. Tyutenova Zh.A. Analysis of modern conditions to introduce mentoring practice in medicine // *New tasks of modern medicine: materials of the IV International Science conf. (St. Petersburg, December 2016).* St. Petersburg: Svoe izdatelstvo. 2016. P. 83-85. [in Russian] — URL: <https://moluch.ru/conf/med/archive/239/11336/> (as of 15.01.2023).
18. Viney R., Mc Kimm J. Mentoring // *Br J Hosp Med (Lond).* 2010.71(2). P.106-9. doi: 10.12968/hmed.2010.71.2.46491.
19. Wolff M., Hammoud M., Santen S., Deiorio N., Fix M. Coaching in undergraduate medical education: a national survey // *Med Educ Online.* 2020. 25(1). 1699765. doi: 10.1080/10872981.2019.1699765.

Контактная информация:

Кизатова Сауле Танзиловна - профессор кафедры педиатрии и неонатологии НАО «Медицинский университет Караганды», г.Караганда, Республика Казахстан.

Почтовый индекс: Республика Казахстан, 010000, г.Караганда, ул. Гоголя 40.

e-mail: Kizatova@qmu.kz

Телефон: +7 778 520 09 94

Received: 30 October 2022 / Accepted: 16 January 2023 / Published online: 28 February 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.1.032

UDC 614.2:331.522

STUDYING THE NEEDS OF EMPLOYERS TO TAKE GLOBAL HEALTH PROFESSIONALS ON LABOR MARKET EXPECTATIONS

Lyazzat Kosherbayeva¹, Ainur B. Kumar¹, Akmaral Abikulova¹,
Laura Seyduanova¹, Yuliya S. Sidorkina ², Askhat Bralov³

¹ Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Department of Health Policy and Management, Almaty, Republic of Kazakhstan;

² National Scientific Center for Health Development named after Salidat Kairbekova, Astana, Republic of Kazakhstan;

³ Central Clinical Hospital JSC, Almaty, Republic of Kazakhstan.

Abstract

Introduction. Asfendiyarov Kazakh National Medical University introduced an educational program in the specialty "7M10103 - Global Health and Healthcare" scientific and pedagogical direction in 2020 and is successfully implementing it.

Objective: In order to further improve the quality of professional training of undergraduates in the educational program "Global Health and Healthcare" of KazNMU and to determine the needs and requirements for the education of competitive world health professionals, study the opinion of employers from the field of practical health care.

Materials and methods: A social study was conducted – a survey of the heads of medical organizations, heads of regional and city public health departments in cooperation with the National Scientific Center for Health Development named after Salidat Kairbekova. 339 respondents participated.

Results and conclusions. The study showed that employers note the need to increase practice-oriented specialists. Employers' positive responses to the need to develop skills and competencies with a focus on global health, required in the workplace, show the need for development in graduates and the ability to respond quickly in non-standard situations.

Key words: global health and healthcare, educational program, KazNMU, employers, master's education.

Резюме

ИЗУЧЕНИЕ ПОТРЕБНОСТЕЙ РАБОТОДАТЕЛЕЙ С ЦЕЛЬЮ ОРИЕНТАЦИИ СПЕЦИАЛИСТОВ ГЛОБАЛЬНОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ НА ОЖИДАНИЕ РЫНКА ТРУДА

Ляззат К. Кошербаева ¹, Айнур Б. Кумар¹, Акмарал К. Абикулова¹,
Лаура Б. Сейдуанова ¹, Юлия С. Сидоркина ², Асхат З. Бралов³

¹ Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, Кафедра политики и менеджмента здравоохранения, г. Алматы, Республика Казахстан;

² Национальный научный центр развития здравоохранения имени Салидат Каирбековой, г. Астана, Республика Казахстан;

³ АО «Центральная клиническая больница», г. Алматы, Республика Казахстан.

Введение. НАО «КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова» в 2020 году внедрил и успешно реализовывает образовательную программу по специальности «7M10103 – Глобальное здоровье и здравоохранение» научно-педагогическое направление.

Цель: В целях дальнейшего повышения качества профессиональной подготовки магистрантов по образовательной программе «Глобальное здоровье и здравоохранение» КазНМУ и определения потребностей и требований к подготовке конкурентоспособных специалистов мирового здравоохранения, изучить мнения работодателей из области практического здравоохранения.

Материалы и методы: Проведено социальное исследование – анкетирование руководителей медицинских организаций, руководителей областных и городских управлений общественного здоровья в сотрудничестве с Национальным научным центром развития здравоохранения имени Салидат Каирбековой. Участвовало 339 респондентов.

Результаты и выводы. Проведенное исследование показало, что работодатели отмечают необходимость увеличения практико-ориентированных специалистов. Положительные ответы работодателей о необходимости развития навыков и компетенций с уклоном на глобальное здравоохранение, необходимых в трудовой деятельности, показывает необходимость развития у выпускников и способности к быстрому реагированию в нестандартных ситуациях.

Ключевые слова: глобальное здоровье и здравоохранение, образовательная программа, КазНМУ, работодатели, магистратура.

Түйіндеме

ЖАҢАНДЫҚ ДЕНСАУЛЫҚ САҚТАУ МАМАНДАРЫН ЕҢБЕК НАРЫҒЫНДАҒЫ ТАЛАПТАРҒА БАҒЫТТАУ МАҚСАТЫНДА ЖҰМЫС БЕРУШІЛЕРДІҢ ҚАЖЕТТІЛІКТЕРІН ЗЕРТТЕУ

Ляззат К. Кошербаева¹, Айнұр Б. Құмар¹, Акмарал К. Абикулова¹,
Лаура Б. Сейдуанова¹, Юлия С. Сидоркина², Асхат З. Бралов³

¹ Денсаулық сақтау саясаты мен менеджменті кафедрасы, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

² Салидат Қайырбекова атындағы Денсаулық сақтауды дамыту ұлттық ғылыми орталығы, Астана қ., Қазақстан Республикасы;

³ Орталық клиникалық аурухана, Алматы қ., Қазақстан Республикасы.

Кіріспе. С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті «7М10103 – Жаңандық денсаулық және денсаулық сақтау» мамандығы бойынша 2020 жылы ғылыми-педагогикалық бағыты бойынша білім беру бағдарламасын енгізіп, табысты жүзеге асыруда.

Мақсаты: ҚазҰМУ-дың «Жаңандық денсаулық сақтау және денсаулық сақтау» білім беру бағдарламасы бойынша магистранттарды кәсіби даярлау сапасын одан әрі арттыру және бәсекеге қабілетті әлемдік денсаулық сақтау мамандарын даярлауға қажеттілік пен талаптарды анықтау мақсатында, денсаулық сақтаудың практикалық саладағы жұмыс берушілерінің пікірлерін зерттеу.

Материалдар мен әдістер: Салидат Қайырбекова атындағы денсаулық сақтауды дамытудың ұлттық ғылыми орталығымен бірлесіп әлеуметтік зерттеу – медициналық ұйымдардың басшылары, облыстық және қалалық қоғамдық денсаулық сақтау басқармаларының басшылары арасында сауалнама жүргізілді. Зерттеуге 339 респондент қатысты.

Нәтижелер мен қорытындылар. Зерттеу жұмыс берушілер тәжірибеге бағытталған мамандарды көбейту қажеттілігін атап өткенін көрсетті. Жұмыс берушілердің жұмыс орнында талап етілетін жаңандық денсаулыққа назар аударатырып, дағдылар мен құзыреттерді дамыту қажеттілігіне оң жауаптары түлектердің даму қажеттілігін және стандартты емес жағдайларда жылдам әрекет ету қабілетін көрсетеді.

Түйінді сөздер: жаңандық денсаулық және денсаулық сақтау, білім беру бағдарламасы, ҚазҰМУ, жұмыс берушілер, магистратура.

Bibliographic citation:

Kosherbayeva L., Kumar A.B., Abikulova A., Seyduanova L., Sidorkina Yu.S., Bralov A. Studying the needs of employers to take global health professionals on labor market expectations // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 1, pp. 278-283. doi 10.34689/SH.2023.25.1.032

Кошербаева Л.К., Кумар А.Б., Абикулова А.К., Сейдуанова Л.Б., Сидоркина Ю.С., Бралов А.З. Изучение потребностей работодателей с целью ориентации специалистов глобального здравоохранения на ожидание рынка труда // *Наука и Здравоохранение*. 2023. 1(Т.25). С. 278-283. doi 10.34689/SH.2023.25.1.032

Кошербаева Л.К., Кумар А.Б., Абикулова А.К., Сейдуанова Л.Б., Сидоркина Ю.С., Бралов А.З. Жаңандық денсаулық сақтау мамандарын еңбек нарығындағы талаптарға бағыттау мақсатында жұмыс берушілердің қажеттіліктерін зерттеу // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2023. 1 (Т.25). Б. 278-283. doi 10.34689/SH.2023.25.1.032

Introduction

According to the Astana Declaration (on Primary Health Care), governments agreed to take bold health decisions for all pathogens and UHC sanitation. It also envisages taking action on the economic, social and environmental factors that determine health and reducing the impact on the consequences of the impact of systemic implementation, based on the inclusion of a component of health in all policies. Due to form human resources – new generation specialists in the field of global health and healthcare, Asfendiyarov Kazakh National Medical University introduced in 2020 an educational program in the specialty "7M10103 - Global Health and Healthcare" scientific and pedagogical direction and is successfully implementing it.

The educational program at KazNMU is a program of professional postgraduate education that has fundamental, educational, methodological and research training and in-depth study of disciplines in the relevant field of science, allowing you to get the highest academic degree in the specialty of the masters. Responsible for the implementation of this program is the Department of Health Policy and Management.

The educational program (EP) was developed taking into account the mission of the university and is aimed at preparing highly qualified, competitive health professionals who will contribute to the service of society, reflecting social responsibility through the prism of values and principles in the field of global health and healthcare, by conducting

research and presenting their results to hosts. solutions to ensure equal access, continuity of care and health promotion throughout the life cycle for different age groups.

EP aims to train qualified specialists who are ready to carry out the professional activities of a global health specialist and who are able to work effectively in the field of healthcare in conditions of limited resources; be guided by regulatory and legal aspects related to health at the global level; contribute to the improvement of health outcomes and systems in different countries and regions; evaluate and measure health indicators; to ensure research in the field of global health; navigate the cultural and ethical characteristics of countries in the context of global health. In the field of public health management, countries are interdependent, an example is the situation with the COVID - 19 pandemic [5]. Thus, when training undergraduates, it is necessary to pay attention to bridging the gap between the production of knowledge and its application in the decision-making process [4], which will affect the improvement of health and the achievement of health equity in Kazakhstan, Central Asia and around the world.

Since the mission of the educational program is formulated in accordance with the requirements of state education standards, the needs of the state and the market, the strategy of the university, the requests of employers and the wishes of students, is based on the study of problematic issues of theoretical and practical health care, discussions with stakeholders are held regularly. To correct and update the content of the educational program, information is systematically collected by organizing meetings and a survey is conducted to receive feedback from stakeholders after each graduation of undergraduates.

New needs for professionally trained specialists in global health is one of the key issues of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan in the field of international health. An important indicator of the level of training of a specialist is the level of his practical training, because. modern employers are reconsidering the requirements for personnel in terms of their competence. Knowledge, skills and abilities are now considered in the context of the ability and willingness to effectively apply them in practice, to meet quality standards in the provision of services.

In order to further improve the quality of professional training of undergraduates in the educational program "Global Health and Healthcare" of KazNMU and to determine the needs and requirements for the education of competitive world health professionals, studie the opinion of employers from the field of practical health care.

Materials and methods:

The study was conducted on a sample of healthcare organizers with a cross-sectional design. The study was applied according to the type of target audience, which were heads of medical organizations, heads of regional and city public health departments of the Republic of Kazakhstan.

In order to cover a large number of employers in different regions of the country, an online questionnaire survey of employers was conducted in cooperation with the National Scientific Center for Health Development named after Salidat Kairbekova. The first contact was by email to review the study. 339 respondents agreed to participate in

this research. Employers were informed that the survey should be conducted by the person in the organization who is the first manager and his immediate deputies, who best understands the requirements of the workplace and therefore can give high-quality answers; in most cases, these were deputy chief physicians and deputy heads of state organizations.

Period: February-March 2022.

Form of holding: online, on the platform google forms.

The questionnaire offered to employers was developed by the faculty of the department on the basis of international requirements for the competencies of a global health specialist. The competencies designed are in line with the global competency framework adopted by Consortium of Universities in Global Health, which was developed based on research conducted among employers, donor organizations, international organizations, program alumni and global health and healthcare workers around the world.

The questionnaire consisted of 9 items and has both open and closed questions. Open-ended questions allowed respondents to offer their own answers.

All analyses were performed using the MS Excel program. For questions with more than two answers, for the needs of further research and the research methods used, the answers were recoded into two categories. The characteristics of the questions in terms of the level of necessary competencies were assessed on a five-point scale (from "not needed at all" to "very needed"). The separation used was justified by previous analyzes by the research team.

Results.

94.7% of managers (abs. 321) believe that the healthcare system needs specialists with skills in disease prevention and public health promotion in accordance with global health programs (Fig. 1). Achieving Universal health coverage (UHC) is one of the targets set by countries when adopting the sustainable development goals [3]. Countries that make progress towards UHC will also make progress towards other goals, including those related to health.

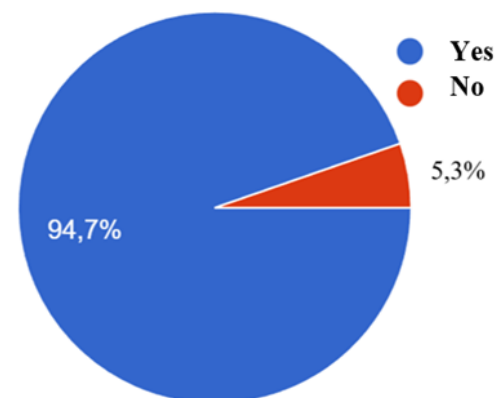


Figure 1. In your opinion, does the healthcare system need specialists with skills in disease prevention and public health promotion in accordance with global health programs (%)?

More than half - 68.1% of respondents (abs. 231) believe that the strategy of universal health coverage is applied in the country. And 31.9% (abs. 108) of employers answered that the strategy is not applied.

Perhaps the above explains the distribution of answers to the following question: "Is your organization interested in participating in international projects?", where 70.5% (abs. 239) answered positively. Participation in international projects is aimed at developing a new generation of global health researchers and preparing them for leadership in this field [4]. Participation in projects such as "Healthy Schools" provides for universal health coverage of target populations. 24.4% (abs. 83) of negative answers to the question shows the need for explanatory work on the role of international cooperation in practical healthcare. Knowledge of programs used in other countries, as well as knowledge of documents and the role of international organizations such as WHO, UNICEF, the Global Fund, etc. in the field of human health and human rights, the International Ethical Guidelines for Biomedical Research will allow us to analyze the best practices and use them in our country [7].

The pandemic has filled the entire meaning of global health with new elements that were previously more associated with the agenda of international relations, and updated the discourse of globalization from the perspective of the topic of health [1]. There was a consolidation of the existing political challenges of international relations in the space of combating the pandemic and international communications on the topic of global health. The survey revealed that in 53% (abs. 180) cases, organizations do not cooperate with international organizations of the UN system, WHO, international associations, foundations, NGOs, etc. and in 43.5% (abs. 147) they cooperate. The rest of the respondents found it difficult to answer this question.

The crisis has clearly demonstrated the invaluable role of health and social workers and the importance of

increasing investment in this area [8]. Over 18 million additional health workers need to be mobilized to meet the health workforce needs to achieve the SDGs and UHC by 2030 [9,2].

Thus, the majority of respondents - 94.8% (abs. 321) believe that the healthcare system needs specialists with skills in disease prevention and public health promotion in accordance with global global health programs.

82.8% (abs. 269) answered that they are interested in specialists with analytical competencies in the field of global health and healthcare. 17.1% (abs. 58) answered negatively and attribute this to the need to deal with their problems in health care at the republic level and the acute shortage of general staff.

According to more than a third part (37.5% - abs. 127), employers believe that the need for personnel in this specialty in the Republic of Kazakhstan is up to 50 specialists; 34.8% (abs. 118) - 100 or more specialists.

78.9% (abs. 255) of respondents believe that specialists are needed in the regions to implement the Astana Declaration. 21.1% (abs. 68) of respondents answered "No".

88.8% (abs. 285) of respondents believe that competent specialists are needed in the regions to promote universal health coverage and implement the WHO sustainable development goals; 11.2% (abs. 36) answered in the negative.

Table 1 presents answers to the question: "Specialists with what competencies in the field of health care does your organization need?", Which shows the level of need for the development of certain knowledge and competencies among specialists.

Table 1.

The level of need for the development of certain knowledge and competencies among specialists (absolute quantity).

Knowledge and competencies	Not needed at all	Not needed	Neutral	Need	Very needed
1	2	3	4	5	6
Analysis and study of data on the global burden of disease	23	63	57	81	19
Globalization of health and healthcare	25	45	59	88	17
Social determinants of health	25	43	69	72	15
Human resources in global health and healthcare	31	41	54	92	21
Multidisciplinary Collaboration and Communications in Global Health	26	41	49	97	19
Biomedical Ethics in Global Health and Public Health	24	42	64	81	15
Program Management	27	41	42	106	21
Social justice and equality in the field of health, access to medical care	36	38	42	102	27
Socio-cultural and political characteristics in global health and healthcare	27	50	59	72	16
Strategic analysis of programs and policies in regional and global health and healthcare	28	42	65	83	15

Continuation of Table 1.

1	2	3	4	5	6
External migration (near abroad) and programs in global health	26	55	69	67	14
Dealing with big data in global health and healthcare	27	45	65	82	16
Research in economics and outcomes in global health and healthcare	26	50	58	85	14
Analysis and evaluation of technologies in global health	24	44	54	96	15
Analysis of prevention programs and PHC in the field of global health and healthcare	35	33	47	103	20
Reproductive health and family planning	37	37	38	107	29
International law	32	41	47	94	21

As we can see in the table, all the competencies presented received more answers under the “need” mark. The highest number of such competencies and knowledge was gained in the areas of Reproductive health and family planning (abs. 107), Program Management (abs. 106), Analysis of prevention programs and PHC in the field of global health and healthcare (abs. 103), Multidisciplinary Collaboration and Communications in Global Health (abs. 97), Analysis and evaluation of technologies in global health (abs. 96).

Discussion

Global health implies the mutual participation of scientists, politicians and international independent experts in the discussion of how various health services should be financed and distributed in a global interaction. The introduction of the concept of global health involves the introduction of new ethical and moral values that recognize public health as the highest value. Therefore, it is proposed to involve health system managers in the implementation of educational programs in the direction of global health, to develop projects and start-ups in this area with the participation of specialists from practical and international health care [2].

In our country, a study of identifying the needs of employers to orientate global health professionals to the expectation of the labor market is being carried out for the first time. This is due to the fact that the direction of global health in Kazakhstan is relatively new trend.

The limitation of our study is the mathematical description of the process. At the same time, its mathematical model has the form of a regression equation found by statistical methods based on an experiment. However, the main advantage of this study is that it aims to explore different approaches to health care delivery at the global level, which are likely to lead to fundamental changes in the skill set and organization of health workers. Productivity gains can also be achieved through technological advances, which can reduce the overall number of health workers in demand and/or shift demand more towards other categories of health workers.

The analyzed literature data indicate that the problem of employment of young specialists in health specialties have common characteristics throughout the world. The 2019

GBD Health Human Resources (HHR) staff estimates a global physician density of 16.7 (12.6–21.6) per 10,000 population. GBD super-regions of sub-Saharan Africa, South Asia, North Africa, and the Middle East have been found to have the lowest HHR density. It is estimated that achieving an effective UHC coverage index of 80 out of 100 per 10,000 population would require at least 20.7 doctors, 70.6 nurses and midwives, 8.2 dentists and 9.4 pharmacists. In total, the national health workforce fell short of these minimum thresholds in 2019 by 6.4 million doctors, 30.6 million nurses and midwives, 3.3 million dentists and 2.9 million pharmacists [3]. Achieving high levels of effective universal health coverage requires a significant increase in the global health workforce. The gaps are greatest in low-income countries, highlighting the need for increased funding and coordination for training, recruitment and retention in the health sector of Kazakhstan.

Jenny X. Liu et. al. showed in their study opportunities to change the trajectory of the number and types of health workers that are available to meet public health goals and the growing demand for health workers in order to reduce the paradoxical phenomenon of unemployed health workers in many low-income countries [6]. However, these countries may face challenges in securing a sufficient supply of health workers to meet this demand.

The modern needs of society, the priorities of the national healthcare system, medical science and education in Kazakhstan are taken into account for the need to update or restructure the EP and the content of the disciplines. The participation of stakeholders in the evaluation of the EP, as well as the role of other stakeholders in the evaluation of the educational program and the introduction of changes that affect the improvement of its quality, are carried out at the stage of development of the EP during the meeting of the working group, representatives of employers, as well as reviewing the EP by representatives of employers.

Thus, when training undergraduates, it is necessary to pay attention to bridging the gap between the production of knowledge and its application in the decision-making process, which will affect the improvement of health and the achievement of health equity in Kazakhstan, Central Asia and around the world. The educational program will be regularly studied and evaluated annually by obtaining

feedback not only from undergraduates, teaching staff, but also from stakeholders, including employers. Improving the quality of the educational services provided and the curriculum is also ensured through strategic planning, which leads to continuous improvement.

Conclusion

The study showed that employers note the need to increase practice-oriented specialists, in general, with knowledge of industry specifics. Employers' positive responses to the need to develop skills and competencies with a focus on global health, required in the workplace, show the need for development in graduates and the ability to respond quickly in non-standard situations.

Kaz NMU will continue its activities in improving the quality of educational programs through cooperation with professional associations, which includes conducting "guest" lectures for students, holding round tables with employers on the compliance of educational programs with the needs of practical healthcare, analysis of the state compulsory education standards in the specialty with proposals for changing the content of curricula.

Authors contribution:

Kosherbayeva L.K. initiated the study.

Sidorkina Y.S. and Bralov A. collected data.

Kosherbayeva L.K. and Kumar A.B. designed the study and wrote the manuscript together.

Abikulova A.K. and Seiduanova L.B. contributed to statistical analysis. All authors read and approved the final manuscript.

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

Funding: No.

References:

1. Antonio C.T., Guevarra J.P., Medina P.N., Avelino M.D., Agbon A.G., Sepe D.C., Bardelosa D.D., Cengca M.M., Ting M.L., Lara A.B. Components of compulsory service program for health professionals in low- and middle-income countries: a scoping review // *Perspect Public Health*. 2020 Jan. 140(1):54-61. doi: 10.1177/1757913919839432. Epub 2019 May 21. PMID: 31112085.
2. Eichbaum Q.G., Adams L.V., Evert J., Ho M.J., Semali I.A., van Schalkwyk S.C. Decolonizing Global Health Education: Rethinking Institutional Partnerships and Approaches // *Acad Med*. 2021 Mar 1. 96(3):329-335. doi: 10.1097/ACM.0000000000003473. PMID: 32349015.
3. GBD 2019 Human Resources for Health Collaborators. Measuring the availability of human resources for health and its relationship to universal health coverage for 204 countries and territories from 1990 to 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 // *Lancet*. 2022 Jun 4. 399(10341):2129-2154. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00532-3. Epub 2022 May 23. PMID: 35617980; PMCID: PMC9168805.
4. Gichane M.W., Wallace D.D. Dismantling and reimagining global health education // *Glob Health Action*. 2022 Dec 31. 15(1):2131967. doi: 10.1080/16549716.2022.2131967. PMID: 36285634; PMCID: PMC9621231.
5. Jungo K.T., Anker D., Wildisen L. Astana declaration: a new pathway for primary health care // *Int J Public Health*. 2020 Jun. 65(5):511-512. doi: 10.1007/s00038-020-01368-5. Epub 2020 Apr 21. PMID: 32318780.
6. Liu J.X., Goryakin Y., Maeda A. et al. Global Health Workforce Labor Market Projections for 2030 // *Hum Resour Health*. 15, 11 (2017). <https://doi.org/10.1186/s12960-017-0187-2>
7. Okatch H., Sowicz T.J., Teng H., Ramogola-Masire D., Bottenheim A.M. Achieving public and global health competencies: A teaching case study of Botswana's cervical cancer screening program // *Public Health Nurs*. 2018 May. 35(3):238-245. doi: 10.1111/phn.12389. Epub 2018 Feb 9. PMID: 29424085.
8. Verrecchia R., Thompson R., Yates R. Universal Health Coverage and public health: a truly sustainable approach // *Lancet Public Health*. 2019 Jan. 4(1):e10-e11. doi: 10.1016/S2468-2667(18)30264-0. Epub 2018 Dec 12. PMID: 30551975.
9. Withers M., Lin H.H., Schmidt T., Delos Trinos, Kumar S. Establishing Competencies for a Global Health Workforce: Recommendations from the Association of Pacific Rim Universities // *Ann Glob Health*. 2019 Mar 26. 85(1):47. doi: 10.5334/aogh.32. PMID: 30924619; PMCID: PMC6634469.

Corresponding author:

Ainur B. Kumar, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan

Address: 40, Masanchi Street, Almaty, Kazakhstan 050012

e-mail: a.kumar@kaznmu.kz

Telephone: +7 7017774678

Received: 22 September 2022 / Accepted: 11 February 2023 / Published online: 28 February 2023

DOI 10.34689/SH.2021.24.5.033

UDC 616.9-022:595.421

VIRAL TIC-BASED ENCEPHALITIS IN A PREGNANT WOMAN. CLINICAL CASE.

Natalia V. Kleban¹, <https://orcid.org/0000-0003-1149-343X>

Dinara S. Rakhmetova¹, <https://orcid.org/0000-0002-9937-7734>

Tatyana N. Shcherbina¹, <https://orcid.org/0000-0003-1315-057X>

Aina N. Baltabekova¹, <https://orcid.org/0000-0001-8005-7194>

¹ Regional perinatal center,
Petropavlovsk s., Republic of Kazakhstan.

Summary

The course of acute infections, preeclampsia with symptoms of damage to the central or peripheral nervous system - require to be alert for infectious diseases. In doubtful cases, it is necessary to conduct a bacteriological, virological, serological study of the biomaterial, if necessary, an analysis of the cerebrospinal fluid. A timely correct clinical diagnosis based on a multidisciplinary approach to patient management has a significant impact on a positive outcome of the disease and perinatal outcome.

The article presents a case of tick-borne encephalitis, polyradiculoneuritis form, acute course. Shown on a specific example, the difficulty of diagnosing this disease.

The information presented in the article is useful for: obstetrician-gynecologists, neonatologists, general practitioners, infectiologists.

Key words: Tick-borne encephalitis, infectious diseases, damage to the central nervous system, pregnant women.

Резюме

ВИРУСНЫЙ КЛЕЩЕВОЙ ЭНЦЕФАЛИТ У БЕРЕМЕННОЙ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ.

Наталья Н. Клебан¹, <https://orcid.org/0000-0003-1149-343X>

Динара С. Рахметова¹, <https://orcid.org/0000-0002-9937-7734>

Татьяна Н. Щербина¹, <https://orcid.org/0000-0003-1315-057X>

Аина Н. Балтабекова¹, <https://orcid.org/0000-0001-8005-7194>

¹ КГП на ПХВ "Областной перинатальный центр",
г. Петропавлоск, Республика Казахстан.

Течение острых инфекций, преэклампсии с симптомами поражения центральной или периферической нервной системы – требуют быть настороженным в отношении инфекционных заболеваний. В сомнительных случаях необходимо проводить бактериологическое, вирусологическое, серологическое исследование биоматериала, при необходимости анализ спинномозговой жидкости. Своевременно поставленный правильный клинический диагноз, основанный на мультидисциплинарном подходе к тактике ведения пациентки, существенно влияет на положительный исход заболевания и перинатальный исход.

В статье представлен случай клещевого энцефалита у беременной женщины, полирадикулоневритическая форма, острое течение. Показана, на конкретном примере, трудность диагностики данного заболевания.

Информация, представленная в статье полезна для: акушер-гинекологов, неонатологов, врачей общей практики, инфекционистов.

Ключевые слова: Клещевой энцефалит, инфекционные заболевания, поражение центральной нервной системы, беременные.

Түйіндеме

ЖҮКТІ ӘЙЕЛДЕГІ ВИРУСТЫ КЕНЕ ЭНЦЕФАЛИТІ КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙ

Наталья Н. Клебан¹, <https://orcid.org/0000-0003-1149-343X>

Динара С. Рахметова¹, <https://orcid.org/0000-0002-9937-7734>

Татьяна Н. Щербина¹, <https://orcid.org/0000-0003-1315-057X>

Аина Н. Балтабекова¹, <https://orcid.org/0000-0001-8005-7194>

¹ ШЖҚ КМК "Облыстық перинаталдық орталығы",
Петропавл қ., Қазақстан Республикасы.

Жедел ағымды инфекциялар, орталық немесе перифериялық жүйке жүйесінің зақымдануымен жүретін преэклампсия-жұқпалы аурулардан сақ болуды талап етеді. Күмәнді жағдайларда биоматериалды бактериологиялық, вирусологиялық, серологиялық зерттеу, қажет болған жағдайда ми-жұлын сұйықтығын талдау қажет. Пациентті басқару тактикасына көпсалалы тәсілге негізделген уақтылы дұрыс клиникалық диагноз қойылуы аурудың оң нәтижесіне және перинаталдық нәтижеге айтарлықтай әсер етеді.

Мақалада жедел ағымды кене энцефалиті, полирадикулоневритикалық түрі туралы жағдай келтірілген. Бұл ауруды диагностикалаудың қиындығы нақты мысалда көрсетілген.

Мақалада келтірілген ақпарат пайдалы: акушер-гинекологтарға, неонатологтарға, жалпы тәжірибе дәрігерлерге, инфекционистерге.

Түйінді сөздер: кене энцефалиті, жұқпалы аурулар, орталық жүйке жүйесінің зақымдануы, жүкті әйелдер.

Библиографическая ссылка:

Kleban N.V., Rakhmetova D.S., Shcherbina T.N., Baltabekova A.N. Viral tic-based encephalitis in a pregnant woman. Clinical case // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 1, pp. 284-288. doi 10.34689/SH.2023.25.1.033

Клебан Н.Н., Рахметова Д.С., Щербина Т.Н., Балтабекова А.Н. Вирусный клещевой энцефалит у беременной. Клинический случай // *Наука и Здравоохранение*. 2023. 1(Т.25). С. 284-288. doi 10.34689/SH.2023.25.1.033

Клебан Н.Н., Рахметова Д.С., Щербина Т.Н., Балтабекова А.Н. Жүкті әйелдегі вирусты кене энцефалиті клиникалық жағдай // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2023. 1 (Т.25). Б. 284-288. doi 10.34689/SH.2023.25.1.033

Introduction

Cases of tick-borne encephalitis often have atypical symptoms and are difficult to diagnose. Misdiagnosis in pregnant women can have fatal consequences for the mother and fetus. At the same time, conventional laboratory and instrumental research methods and high-tech neuroimaging methods may be ineffective in diagnosing the disease [4].

Tick-borne encephalitis (TBE) is an acute infectious disease of viral etiology, with transmissible transmission, occurring in various clinical forms, with a predominant lesion of the central and peripheral nervous system. The causative agent is an arbovirus of the Flaviviridae family [3].

TBE in Kazakhstan is characterized by sporadism and a pronounced seasonality associated with the dynamics of tick activity. The peak of activity is observed in May-July, it can last until October. You can become infected with TBE not only by a tick bite, but also by drinking raw goat (cow, sheep) milk. Natural foci belong to the mountain forest belt of the Tien-Shan, Dzungarian and Zailiysky Alatau, Tarbagatai, the valleys of the Aksu, Tentek, Irtysh, Ulba and Bukhtarma rivers, which are distinguished by lush vegetation. Ticks *Ixodes persulcatus*, *D. pictus*, *D. marginatus*. Infection of ticks in natural foci is 0.5-10%. Once infected, the tick retains the virus forever, passing it on to offspring [1].

Of the total number of patients with TBE, up to 70% of patients are residents of rural areas, but more and more often, tick attacks occur in the city. So, for example, at the peak of the epidemiological season (April-May-June) in 2021 in 5 regions - Akmola, Almaty, East Kazakhstan, North Kazakhstan and Almaty - 6,947 people applied for tick bites. In the North Kazakhstan region, more than 30 residents were affected. Among all the victims, 9 cases of infection with tick-borne encephalitis and one case of tick-borne borreliosis were registered. For the same period in 2020, there were 14 cases of TBE [1].

An acute onset of the disease is characteristic: a sudden rise in body temperature to 38-39 °C, after a prodromal period of 1-2 days: weakness, malaise, weakness, myalgia, headache. Fever (viremia) in TBE has a two-wave character: short-term primary viremia, and then repeated, coinciding in time with the reproduction of the virus in the internal organs and its appearance in the central nervous system [2].

The following forms of the disease are distinguished: asymptomatic, general infectious, meningeal, meningoencephalitic, meningoencephalopolyomyelitis, polyradiculoneuritis. The ratio of clinical and asymptomatic forms ranges from 1:300 - 1:1000.

- The general infectious form is characterized by a favorable course with a quick recovery. The duration of the

fever is 3-5 days. The main manifestations are toxic-infectious: headache, weakness, nausea with mild neurological symptoms. CSF parameters without deviation from the norm.

- Meningeal form. The cephalgic syndrome dominates. Characterized by vestibular and dyspeptic (nausea, single or repeated vomiting) disorders, pain when moving the eyes, photophobia, stunning. Rigidity of the neck muscles, symptoms of Kernig and Brudzinsky are determined. Meningeal symptoms persist throughout the febrile period. In the cerebrospinal fluid, a moderate increase in the content of lymphocytes, an increase in protein concentration is determined. Increased intracranial pressure. The duration of the fever is 7-14 days. The outcome is favorable.

- The meningoencephalitic form is severe. The clinical picture is dominated by impaired consciousness, cephalgic and meningeal syndromes. Rigidity of the occipital muscles, symptoms of Kernig and Brudzinsky are expressed. Often there are delusions, hallucinations, psychomotor agitation with loss of orientation in place and time, epileptiform seizures. Characterized by the appearance of hemiparesis, subcortical hyperkinesia, stem disorders, as well as focal lesions of the cranial nerves: III, IV, V, VI, VII, IX, X, XI and XII pairs. In the study of cerebrospinal fluid in the acute period, lymphocytosis and an increased protein content are noted. CNS lesions are detected against the background of cerebral and toxic-infectious manifestations. The recovery period lasts up to 2 years. The frolicking atrophic paralysis of the muscles is partially restored.

- The meningoencephalomyelitic form is characterized by the early development of flaccid symmetrical paresis of the muscles of the neck, trunk, and upper limbs on the 3-4th day of the disease against the background of general toxic and meningeal phenomena. Less commonly, the intercostal muscles, muscles of the diaphragm and lower extremities are involved in the process. The patient is not able to keep his head in a vertical position, there are no movements in his hands. In the future, a pronounced atrophy of individual muscle groups of the shoulder girdle, chest, and limbs develops [7].

In Kazakhstan, febrile (40.3%) and meningeal (37.8%) forms are predominantly recorded. Other forms are less common: meningoencephalitic (18.5%), meningoencephalopolyomyelitis (0.8%) and mixed (2.5%) forms [1].

List of main diagnostic measures: general blood test, general urine test, acid-base state, blood electrolytes, examination of cerebrospinal fluid (for meningeal and meningoencephalitic forms), ELISA: determination of antibodies of the IgM, IgG class to the tick-borne encephalitis virus, PCR RNA TBEV (blood and cerebrospinal fluid), ECG, R-graphy thorax, MRT of the brain [5].

Special temporary inpatient treatment is the most effective and helps to avoid conflicts. The main thing in the treatment is etiotropic therapy with specific human immunoglobulin against tick-borne encephalitis (at the rate of 0.1 ml / kg of body weight). Preventive vaccination of the population in endemic regions is required [8].

It is necessary to strictly adhere to the algorithm for tick bites in regions endemic for tick-borne encephalitis:

immediately contacting the victim to the emergency room, examining the tick for infection with TBE in the parasitological laboratory of sanitary and epidemiological examination, seroprophylaxis with immunoglobulin against TBE of the victim (including pregnant women from the 2nd trimester), if the tick is contagious or the study was not conducted [6].

Description of the clinical case

The authors of the article share with colleagues the experience of treating a pregnant woman with a diagnosis of Tick-borne encephalitis, polyradiculoneuritis form, acute course (Ig M against TBE were detected). The presented clinical cases of tick-borne encephalitis proceeded under the guise of gestational pyelonephritis, intrahepatic cholestasis and severe preeclampsia.

Pregnant N., 33 years old, was delivered to the Petropavlovsk RC from a multidisciplinary regional hospital on May 16, 2021 at 18:15 with complaints of an increase in body temperature to 38.2 0C, severe weakness, drowsiness during the day, insomnia at night, poor appetite, dry mouth.

Anamnesis of the disease: from 05.12.21, the pregnant woman developed weakness, malaise, chills, dry mouth, an increase in body temperature to 38.0 C. She took tab. paracetamol 0.5 g 2 times a day with a short effect. Hyperthermia persisted at the previous figures, weakness and drowsiness increased. In connection with the deterioration of health called the ambulance team. Hospitalized in the department of pathology of pregnancy MRD with a preliminary diagnosis: 2-Pregnancy 37 weeks. ARI. Gestational pyelonephritis. Rhesus negative blood factor. Antibacterial cefazolin 1.0 *3 r IV, antiviral therapy Nomides 75 mg* 2 r, paracetamol 0.5 g* 3 r, infusion therapy 800 ml IV per day. During treatment, hyperthermia persisted up to 38 0C with heavy sweat and chills, weakness, lethargy, sleep disturbance increased, and a decrease in the amount of urine excreted was noted. According to laboratory data: decrease in Hb to mild anemia Hb-98g / l, thrombocytopenia up to 150 * 109, proteinuria from 0.1 to 5 g / l, leukocyturia, urobilin, bilirubin, ketone bodies +++ in urine, hypoproteinemia up to 54 g/l, elevated transaminases ALT-330U/L, AST-184U/L, Coombs test positive (+++). Exhibited clinical diagnosis: 2-Pregnancy 37 weeks 3 days. Severe preeclampsia. SARS moderate. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. Anemia is moderate. Moderate thrombocytopenia. Rhesus negative blood factor. Angiopathy of the retina OU. Moderate low water. Taking into account severe preeclampsia, the pregnant woman was transferred to the Regional Perinatal Center of Pavlodar for delivery.

Epidemiological history: According to the pregnant woman, on April 2, 21 (40 days before seeking help), she found a live tick on her body. In the right armpit, a patch of reddening of the skin was noted for several days. I removed the tick myself. She did not seek medical help. The tick was submitted by relatives to the sanitary and epidemiological examination laboratory for research and a conclusion was obtained that the tick is not contagious. About a week later, for several days, I was bothered by sweating and itching at night. Then the condition returned to normal and until 12.05.21, the state of health did not suffer. On 12.05.21, the above complaints appeared. After hospitalization in the PC, when clarifying the facts of the anamnesis, it was found that

the tick was found not on 02.04.21 but on 24.04.21 (18 days before treatment), the tick was not examined.

Objectively

General condition is severe due to intoxication, neurological symptoms. Body temperature - 36.4 gr. Neurological status: Consciousness - GCS 14-15 points. Oriented in space and time. Reluctant to make contact. Depletes quickly. Pupils S=D. There is no nystagmus. The face is symmetrical. Tongue in the midline. The speech is clear. Swallowing is not disturbed. Tendon reflexes S=D, live. Muscle strength in the limbs 4-5 points. Muscle tone is preserved. Sensitivity saved. There are no meningeal or pathological signs. CP is doing it right. Symptoms of tension (symptom of Lasegue on 2 sides). Normosthenic physique, moderate nutrition. The skin is pink, of normal humidity, at the sites of intravenous injection of hematoma. The mucous membrane on the lips is dry with cracks. Scleras are light. There are no peripheral edemas. Tongue coated with past plaque, dry. There are no catarrhal phenomena from the nose and oral cavity.

On the part of the organs of the chest, abdominal cavity deviations from the norm were not revealed. RR - 24 in 1 min. Heart rate - 98-110 rpm 1 min. BP - 120/80 mm Hg. Diuresis is reduced. Obstetric status corresponds to a gestational age of 37 weeks. The condition of the fetus is satisfactory.

According to the laboratory data of the GBT: anemia, moderate Hb-89g / l, moderate thrombocytopenia - platelets - 152 * 109. GUT: proteinuria 1 g/l, leukocyturia up to 16 p/c. HD: hypoproteinemia - 42.7 g/l, increased transaminases ALT-200 U/L, AST-152 U/L, increased alkaline phosphatase - 225 U/L, increased lactate dehydrogenase -557U/L, increased CRP-90 mg/l, ferritin-184 ng/ml, Coombs test positive (+++). Procalcitonin is normal. According to acid-base balance: mixed alkalosis, hypokalemia.

Instrumental examination:

- ECG 05.17.2021: sinus tachycardia 102.
- X-ray of the chest 17.05.2021: Signs of chronic bronchitis.
- Ultrasound of the hepatobiliopancreatic region on 17.05.2021: Hepatomegaly, diffuse structural changes in the liver parenchyma, congestion of the contents of the gallbladder.
- Ultrasound of the kidneys on 17.05.2021 signs: hydronephrosis on the left, hydronephrosis on the right, nephromegaly on both sides, diffuse structural changes in the renal sinus, kidney parenchyma.
- MRI of the brain with contrast on 21.05.21: macrostructural changes in the brain and areas of pathological deposition of paramagnetic in the substance and membranes of the brain were not detected.

Exposed preliminary diagnosis: Pregnancy 37 weeks 3 days. Fever of unknown origin. Intoxication Syndrome. Encephalopathy. Gestational pyelonephritis. Hepatitis? Intrahepatic cholestasis of pregnancy? Anemia is moderate. Moderate thrombocytopenia. Angiopathy of the retina OU. Rhesus negative blood factor without antibody titer. Moderate low water.

Received treatment: Antibacterial therapy was adjusted, taking into account the deterioration due to increasing intoxication - meropenem 1 g IV every 8 hours, antipyretics,

hepatoprotective therapy - Heptral 100 mg per day IV, ursodeoxycholic acid 1 caps 3 r, nephroprotectors, antianemic therapy Cosmofer 2.0 IV, infusion therapy, correction of water and electrolyte disorders with sterofundin 1000 ml per day, magnesium therapy, albumin transfusion 20% - 100 ml, B vitamins 4 ml IV, ascorbic acid 1000 mg.

On the background of treatment, the condition of the pregnant woman remained severe with deterioration due to neurological symptoms, intoxication with fibrillary fever, despite the absence of respiratory tract infection and minimal symptoms of gestational pyelonephritis (Nechiporenko analysis, leukocytes 6500, negative urine culture) disproportionate to the severity of intoxication. Episodes of limb tremors, visual hallucinations, sensations of "difficulty swallowing", and choking were added. Throughout the course of the disease, blood pressure was within the normal range.

The following diseases are included in the differential series according to the leading cause of intoxication and damage to the nervous system: tick-borne encephalitis, borreliosis, severe preeclampsia, dysmetabolic encephalopathy against the background of intoxication caused by urinary tract infection and liver damage, cerebrovascular accidents and focal CNS damage.

17.05.21 the results of a specific examination for tick-borne encephalitis immunoglobulins were received: ELISA for tick-borne encephalitis from 17.05.21: Ig M- detected, Ig G - detected. PCR for tick-borne encephalitis - not detected. ELISA for borreliosis-negative.

17.05.21 specific therapy was started: Human immunoglobulin against tick-borne encephalitis (at the rate of 0.1 ml/kg of body weight) at a dosage of 8 ml *2 times a day IM for 5 days.

17.05.21 according to fetal CTG monitoring, a threatened state of the fetus was recorded. 17.05.21 at 16:30 a pregnant woman was delivered on an emergency basis by a caesarean section in the lower uterine segment. Anesthesia - total intravenous with mechanical ventilation. The total blood loss was 700 ml. A live full-term boy was born with a body weight of 3244 g, a height of -52 cm, with an Apgar score of 7-9 points. The state of the newborn of moderate severity due to neurological symptoms.

From the 2nd day from the start of specific therapy, an improvement in the condition of the puerperal was noted - a persistent regression of all symptoms of the disease began - intoxication, MODS, normalization of all laboratory parameters began, restoration of the vital functions of the puerperal. On the 3rd day, the body temperature returned to normal. On the 5th day, normalization of the neuropsychic status without residual changes. The postoperative postpartum period proceeded against the background of subinvolution of the uterus. Treatment continued: antibiotic therapy up to 10 days, uterotonics, symptomatic therapy. Dynamic observation of a neuropathologist and an infectious disease specialist. Breastfeeding of the newborn was not carried out, given the risks of infection of the newborn. The newborn and mother were discharged from the hospital on the 21st day of illness.

Results

The presented case is exclusive in the practice of PCMOS. The following points complicated the timely

diagnosis and choice of rational tactics of pregnancy management:

- Low incidence of the disease in the region. Lack of accumulated experience in relation to sick pregnant women
- Inaccurate facts of the anamnesis provided to the pregnant woman during the initial visit (the date of detection of the tick outside the incubation period was not correctly named), which made it possible to exclude TBE.
- Lack of alertness for infectious diseases and delayed examination by an infectious disease specialist.
- Incorrect interpretation of the symptoms of a severe form of TE, as the phenomena of intoxication for acute respiratory viral infections and acute pyelonephritis, and the phenomena of multiple organ failure in the form of damage to the kidneys, liver, encephalopathy - due to complications of pregnancy (severe preeclampsia, intrahepatic cholestasis of pregnant women).
- Untimely diagnosis and late appointment of specific therapy, on the 5th day from the onset of symptoms, led to the development of a severe form of the disease with symptoms of multiple organ failure, deterioration of the pregnant woman, threatened fetal condition and emergency operative delivery.
- After verification of the diagnosis, adequate therapy led to a complete recovery.

Author Contributions. All the authors took peer part in writing the article.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

Funding: This research received no external funding.

Литература:

1. Егембердиева Р.А., Дуйсенова А.К., Дмитровский А.М. и др. Клинические формы клещевого энцефалита в Казахстане // Карантинные и зоонозные инфекции в Казахстане. 2013. №1 (27). С.10-13.
2. Елисеева Ю.Ю. Полный справочник инфекциониста. Москва. Издательство М.: – «Эксмо». 2007. 544с.
3. Иерусалимский А.П. Клещевой энцефалит: руководство для врачей. - Новосибирск, 2011. 359 с.
4. Карпов И.А. и соавт. Энцефалиты в клинической практике // Клиническая микробиология и

антимикробная химиотерапия/ 2011, Том 13, № 2 с-104-134.

5. Лобзина Ю.В. Руководство по инфекционным болезням. Санкт – Петербург «Фолиант», 2003, с-429-440

6. Лобзина Ю.В., Руководство по инфекционным болезням. Санкт – Петербург: «Фолиант», 2000, С. 483-491.

7. Шаповал А.Н. Клещевой энцефаломиелит. Л.: Медицина, 1980, 206 с.

8. Ющука Н.Д., Венгерова Ю.Я. Инфекционные болезни. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009, 547с.

References: [1-8]

1. Egemberdieva R.A., Dujsenova A.K., Dmitrovskij A.M. et al. Klinicheskie formy kleshhevoogo entsefalita v Kazakhstane [Clinical forms of tick-borne encephalitis in Kazakhstan]. *Karantinnye i zoonoznye infektsii v Kazakhstane* [Quarantine and zoonotic infections in Kazakhstan]. 2013. №1 (27). pp.10-13 [in Russian].
2. Eliseeva Ju.Ju. *Polnyj spravochnik infektsionista* [The Complete Infectionist's Handbook]. Moskva. Izdatel'stvo M.: – «Eksmo». 2007. 544 p. [in Russian].
3. Ierusalimskij A.P. *Kleshhevoi entsefalit: rukovodstvo dlya vrachei* [Tick-borne encephalitis: a guide for doctors]. - Novosibirsk, 2011. 359 p. [in Russian].
4. Karpov I.A. et al. Entsefalit v klinicheskoi praktike [Encephalitis in clinical practice]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya* [Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy]. 2011. V 13, № 2. pp.104-134 [in Russian].
5. Lobzina Ju.V. *Rukovodstvo po infektsionnym boleznyam* [Guide to Infectious Diseases]. Sankt – Peterburg «Foliant», 2003, pp. 429-440 [in Russian].
6. Lobzina Ju.V., *Rukovodstvo po infektsionnym boleznyam* [Guide to Infectious Diseases]. Sankt – Peterburg: «Foliant», 2000, pp. 483-491 [in Russian].
7. Shapoval A.N. *Kleshhevoi entsefalomielit* [Tick-borne encephalomyelitis]. L.: Meditsina, 1980, 206 p. [in Russian].
8. Jushhuka N.D., Vengerova Ju.Ja. *Infektsionnye bolezni* [infectious diseases]. Natsional'noe rukovodstvo [National leadership]. M.: GEOTAR-Media, 2009, 547 p. [in Russian].

Контактная информация:

Балтабекова Аина Нурлановна - врач акушер-гинеколог "Перинатальный центр" КГП на ПХВ МОБ КГУ УЗ акимата Северо-Казахстанской области, г. Петропавловск.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 150000, г. Петропавловск ул. Казахстанской Правды 233

e-mail: aina_07aina_07@mail.ru

Тел.: 87757723444

КАРАЖАНОВА ЛЮДМИЛА КУСАИНОВНА**к 80 – летию со дня рождения!!!**

Медицинский университет города Семей, за свою многолетнюю историю, воспитал немало выдающихся личностей, талантливых организаторов здравоохранения, блистательных ученых, прекрасных педагогов, одаренных врачей самых разных направлений медицины.

Особое место в этой знаменательной плеяде занимает доктор медицинских наук, профессор, член – корреспондент Академии Медицинских наук Республики Казахстан, известный ученый в Казахстане и за его пределами Людмила Кусаиновна Каражанова.

В этом году Людмила Кусаиновна отмечает особую дату – свой 80-летний день рождения!



Людмила Кусаиновна для всего медицинского сообщества, коллег – врачей, ученых и педагогов является ярким примером трудолюбия, упорства, неиссякаемого стремления к знаниям. И сегодня она продолжает трудиться, во благо нашей страны, занимается любимым делом и делится накопленным опытом с новым поколением врачей.

К слову об опыте – Людмила Кусаиновна имеет блестящую биографию, жизненный и трудовой путь, заслуживающий восхищения и уважения. Родилась Людмила Кусаиновна в селе Аксуат Семипалатинской области в самый разгар Великой Отечественной войны - 6 января 1943 года. В 1960-м году с золотой медалью окончила Бегеневскую среднюю школу и поступила в Семипалатинский государственный медицинский институт, который также окончила с отличием.

Начав свой трудовой путь врачом терапевтом в Успенской районной больнице Павлодарской области, будучи молодым одаренным специалистом, проявляла себя как многогранная личность, став в дальнейшем депутатом Успенского Райсовета Павлодарской области.

После блестящего окончания аспирантуры в Алма-Атинском Государственном медицинском институте по специальности «Внутренние болезни», защитив под руководством доктора медицинских наук, профессора, Заслуженного деятеля науки Сатпаевой Райхан Абикеевны кандидатскую диссертацию на тему «Динамика некоторых показателей системы свертывания крови у больных гипертонической болезнью», Людмила Кусаиновна продолжила свой трудовой путь в родной Альма-матер в качестве ассистента кафедры госпитальной терапии. Через четыре года ей заслуженно присвоено ученое звание доцента медицины, утвержденное ВАК при Совете Министров СССР.

В 1984 году Людмила Кусаиновна становится доцентом кафедры госпитальной терапии нашего университета, а 10 лет спустя уже возглавила данную кафедру. Трудолюбие и профессионализм Людмилы Кусаиновны позволили ей успешно защитить докторскую диссертацию на тему «Клинико-функциональная, иммуногенетическая характеристика хронического гломерулонефрита с артериальной гипертензией и его дифференцированная терапия». В 1995 году присвоена ученая степень доктора медицинских наук, а год спустя - ученое звание профессора медицины. За свои выдающиеся заслуги профессор кафедры, врач-терапевт высшей квалификационной категории Каражанова Л.К. была награждена Нагрудным знаком «Отличник здравоохранения СССР», Почвальной грамотой Министра здравоохранения РК.

И вновь демонстрируя свою многогранность, Людмила Кусаиновна блестяще показывает себя в самых разных направлениях, и как депутат Областного Совета Семипалатинской области, член-корреспондент АМН РК, в течение 20 лет - Президент Ассоциации терапевтов г. Семей.

С 1996 по 2003 годы проректор по научной работе СГМА и заведующая кафедрой внутренних болезней, Людмила Кусаиновна продолжает традиции нашего университета, поддерживая и укрепляя научный потенциал Альма-Матер, а с 2009 по 2017 годы - заведующая кафедрой интернатуры по терапии. Под руководством Людмилы Кусаиновны кафедра в течение ряда лет занимала первые места в номинации «Лучшая кафедра», а сама была награждена номинацией «Лучший заведующий кафедрой». Благодаря своему педагогическому таланту стала обладателем гранта Министерства образования и науки Республики Казахстан «Лучший преподаватель ВУЗа», следует отметить, что подобной награды Людмила Кусаиновна будет удостоена еще не раз.

Отдельного внимания заслуживает научная работа, благодаря которой Людмила Кусаиновна стала победителем Республиканского конкурса достижений в области изобретательства в номинации «Женщина-изобретатель». Она является основателем Научно-клинической школы «Научные основы совершенствования лечебно-диагностической и профилактической помощи больным кардиологического и терапевтического профиля». Неустанный интерес и стремление к новаторству, расширили аспекты научно-исследовательской работы, проводившейся по следующим направлениям: кардиология и нефрология, пульмонология, гематология, эндокринология. Именно под ее руководством была изучена распространенность, патогенетические механизмы, совершенствование лечебно-профилактической помощи при сердечно-сосудистых и некоторых терапевтических заболеваниях. Л.К. Каражанова является основателем нефрологической школы в Восточном регионе Казахстана. На протяжении ряда лет кафедра изучает патогенетические механизмы прогрессирования гипертонических форм гломерулонефрита и диабетической нефропатии, впервые исследовав в Восточном регионе Казахстана иммуногенетические аспекты хронического гломерулонефрита. Разработана скрининг-программа выявления нефропатии в зоне экологического неблагополучия.

Одним из наиболее значительных этапов работы профессора Л.К. Каражановой является выполнение научных исследований, посвященных изучению патогенетических и терапевтических аспектов артериальной гипертонии. Под руководством профессора Л.К. Каражановой в 2003г. впервые на базе БСМП была создана «Школа артериальной гипертонии».

В течение ряда лет кафедра разрабатывала вопросы оптимизации лечения больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Впервые на большом клиническом материале были изучены диагностические и прогностические значения компьютерного анализа показателей variability сердечного ритма в динамике у больных инфарктом миокарда и нестабильной стенокардией, осложненными нарушениями ритма. На основе комплексной оценки клинико-лабораторных показателей с определением агрегационной активности тромбоцитов установлены независимые предикторы развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, а также почечной дисфункции у пациентов с острым коронарным синдромом после реваскуляризации миокарда.

Значительное место в исследованиях кафедры заняли вопросы иммуномодулирующей терапии у больных ИБС. Продолжались исследования по антифосфолипидному синдрому в кардиологической и акушерской практике.

По инициативе Л.К. Каражановой впервые в 1996г. в Восточном регионе Казахстана был открыт «Астма-Центр», что позволило провести ряд исследований по проблеме хронических обструктивных болезней легких, бронхиальной астме. Разработаны современные методы диагностики и лечения тяжелых (гормонозависимых) форм бронхиальной астмы, ХОБЛ и острых пневмоний, что позволило значительно снизить заболеваемость и смертность в регионе.

На кафедре проведено комплексное исследование показателей окислительного гомеостаза и антиоксидантной защиты, клеточных и гуморальных факторов иммунитета и ферментов пуринергической системы при бронхиальной астме различной степени тяжести

Результаты изучения клинических, патогенетических аспектов острых пневмоний на фоне ХОБЛ позволили предложить новые подходы к терапии. Медико-социальная значимость бронхиальной астмы общеизвестна, обуславливающая у подавляющего большинства случаев развитие стойкой нетрудоспособности. В 2006г. на кафедре впервые осуществлено определение показателей динамики инвалидизации больных бронхиальной астмой за период 1997-2004 гг.

Самым приоритетным направлением научных разработок является изучение молекулярно-генетических аспектов мультифакториальных заболеваний.

Следует отметить, что высокий талант и профессионализм Людмилы Кусаиновны открыли дорогу в науку сотням молодых ученых и исследователей. За вклад в развитие науки Казахстана блестящий ученый стала обладателем многих почетных наград, среди которых «Ақ жүрек», Государственная научная стипендия МОН РК, национальная премия общественного признания достижений женщин Казахстана «Ажар» и номинации «Золотой стетоскоп», «Лучший ученый года», «Лучший преподаватель ВУЗа РК», награждена Медалью «Ерен еңбегі үшін». За передовую профессиональную деятельность в области здравоохранения Европейской научно-промышленной палатой Каражанова Л.К. была награждена «Золотой медалью».

Под руководством Каражановой Л.К. защищены 6 докторских, 35 кандидатских, 6 магистерских диссертаций. По результатам исследований опубликованы более 1100 научных трудов, получены 77 патентов на изобретение и авторских свидетельств.

Людмила Кусаиновна, разделив неугасаемое стремление к совершенству со своим супругом - известным, выдающимся хирургом, Чиныбаевым Абилбеком Игасымовичем, создали, самое главное – крепкую семью, ставшую фундаментом для будущей новой врачебной династии; две дочери, последовав благородному примеру родителей, также выбрали для себя самую гуманную профессию: Чиныбаева Лейла Абилбековна - доктор медицинских наук, Чиныбаева Асель Абилбековна - доктор PhD.

В заключении, нам хотелось бы поздравить нашего Учителя самыми искренними словами и пожеланиями: «...Людмила Кусаиновна, для всех нас – Вы, без преувеличения, легендарная личность, пример стремления к знаниям, яркого таланта, невероятного ума и трудолюбия! Пусть Ваш творческий порыв и дальше ведет Вас к большим успехам, открытиям и достижениям! Крепкого здоровья Вам, долгих лет жизни, благополучия и счастья в кругу родных и близких! Спасибо и низкий Вам поклон!»

***Коллектив кафедры терапии,
НАО «Медицинский университет Семей»***

РАХЫПБЕКОВ ТОЛЕБАЙ КОСИЯБЕКОВИЧ

к 70 – летию со дня рождения!!!



Рахыпбеков Тoleбай Косиябекович - легендарная личность, известный ученый, незаурядный организатор здравоохранения и общественный деятель, который являясь консолидатором медицинского образования, науки и практического здравоохранения Казахстана, внёс значительный вклад не только в общественное здоровье и здравоохранение страны, но и в формирование личности и раскрытие творческого потенциала друзей, коллег, соратников, учеников и последователей! Тoleбай Косиябекович является инноватором во внедрении экспериментальных реформ здравоохранения, программ целевого финансирования, проектного управления в практическом здравоохранении, социально-ориентированного ПМСП (Центров лучших практик), которое в дальнейшем было распространено для 53 стран Европейского региона в партнёрстве с ВОЗ, в модернизации медицинской науки, в подготовке медицинских кадров и многого другого.

Краткая биография и основные вехи профессиональной деятельности

В данное время является Председателем Совета директоров НАО ЗКМУ им. М. Оспанова, Президент ОИП и ЮЛ «Национальная Ассоциация «Primary Health Care», доктор медицинских наук, профессор, PhD (Япония), Член-корреспондент НАН РК, эксперт ВОЗ

Родился 13 февраля 1953 года в Тарбагатайском районе Восточно-Казахстанской области, село Карасу.

Образование:

- 1976 г. Семипалатинский Государственный медицинский институт (Врач, специальность «Лечебное дело»);
- 1994 г. Казахский Национальный Государственный университет им.Аль-Фараби (Юрист-правовед);
- 2000 г. Жезказганский Университет им. О.А. Байконурова (Экономист-менеджер);
- 2009 г. Казахский Гуманитарный юридический инновационный университет (Бакалавр педагогики и психологии)

С 15.06.2018 года Основатель и Президент Объединения индивидуальных предпринимателей и юридических лиц «Национальная Ассоциация «Primary Health Care»:

- *отдалённый офис ВОЗ по ПМСП отмечает успешную интеграцию медицинских и социальных услуг и создание эффективной мультидисциплинарной команды семейного врача в составе трёх медсестёр, социального работника и психолога;*
- *созданы проекты «Саламатты аул» в двух населённых пунктах Жамбылской области;*
- *в 14 школах внедряется проект ВОЗ «Школы, укрепляющие здоровье / доброжелательное отношение к ребёнку» с акцентом на здоровье мальчиков и девочек подростков;*
- **впервые в мире разработан и реализуется проект «МУЖСКОЕ ДОЛГОЛЕТИЕ»;**
- *«Ответы ПМСП на вызовы COVID» (из всех предложений 63% приняты МЗ РК, например, организация лучших практик ПМСП, мобильные бригады для обслуживания пациентов с COVID на дому, организация стационаров на дому с 5 бесплатными лекарствами, онлайн приёмы пациентов, онлайн переадресация вызовов скорой помощи, внедрённые в Енбекшиказахской многопрофильной сельской больнице в период самых высоких показателей по заболеваемости COVID, за счёт онлайн переадресации вызовов были сутки гед не было ни одного выезда бригады скорой помощи, сформирован состав бригады, организована конференция совместно с МЗ, ВОЗ в Караганде, где опыт Казахстана был признан заслуживающим внимания для стран Европы, участие в пересмотре протоколов лечения;*
- *о партнёрстве с медицинскими организациями, местными исполнительными органами и при поддержке МЗ и ВОЗ – отдалённого офиса по ПМСП созданы лучшие практики в Алматинской и Жамбылской областях, комплексность и системность инновационных изменений позволила ВОЗ признать Енбекшиказахскую многопрофильную сельскую больницу первой в мире демонстрационной платформой лучших центров практик ПМСП для 53 стран Европы;*
- *МЗ РК признало демонстрационной площадкой для всего Казахстана Меркенскую ЦРБ;*

- **внедрён проект МИОМОС:** общественное доверие населения к медицинским организациям, то есть дополнительное звено мониторинга медицинских организаций. **Проект МИОМОС признан Всемирным банком как самый успешный проект в 2021 году и был снят фильм для демонстрации всему миру;**

- руководство деятельностью Ассоциации, председательство на Общих собраниях членов Ассоциации, Правления Ассоциации и представление интересов Ассоциации, осуществление взаимодействия с государственными органами и иными организациями.

Январь 2021 - Ноябрь 2022, Член Совета Директоров НАО КазНМУ им. Асфендиярова, Председатель комитета по стратегическому развитию:

- работа по текущему плану;
- обучение и продвижение инновационному менеджменту и проектному управлению.

Июнь 2020 - январь 2021, Советник генерального директора Республиканского центра развития здравоохранения имени С.З.Каирбекова:

- разработана методическая рекомендация Инновации в ПМСП;
- предложения «Ответы ПМПС на вызовы COVID»;
- участие в подготовке Национального доклада по ПМСП в РК.

Июнь 2017 – июнь 2020, Председатель Совета Директоров АО «Медицинский университет Астана»:

- организация и обеспечение эффективной работы Совета директоров, в том числе созыв заседания Совета директоров и председательствование на них;
- осуществление должностных функций в соответствии с законодательством Республики Казахстан, Уставом Общества и внутренними нормативными документами Общества.

Март 2007 – Июнь 2017, Ректор Государственного медицинского университета города Семей:

- совместно с 5 странами реализован проект «Беспрецедентное мультицентровое исследование влияния ионизирующего излучения на живой организм с запуском нейтронного ускорителя в городе Курчатове». За результат многолетнего сотрудничества и научных исследований **награждён императором Японии орденом Восходящего солнца;**

- впервые в мире проведён съезд родителей с маркетинговой целью (в 56% на выбор профессии влияют родители);

- продолжено обучение групп с английским и казахским языком обучения с мотивацией студентов и ППС с расширением до 3-х факультетов;

- руководящая деятельность в подготовке квалифицированных медицинских кадров (проект «Umit»);
- разработка и внедрение Концепции развития медицинского и фармацевтического образования РК;
- внедрение инновационных образовательных технологий в учебный процесс;

- создание учебно-клинического центра;

- развитие медицинской науки (открыты факультеты магистратуры и докторантуры);

- благодаря проекту «Продвижение журнала «Наука и здравоохранение» в мировые базы цитирования» журнал рекомендован Перечнем КОКСОН и индексируется в 15 наукометрических и библиографических базах данных ближнего и дальнего зарубежья. Самый высокий Импакт фактор среди медицинских журналов в РК и первый по цитируемости в рейтинге Science Index РИНЦ;

- подготовка более **200 докторов и кандидатов медицинских наук и докторов PhD и т.д.**

- по **56 видам спорта команда университета заняла 5 и 3 места в студенческой спартакиаде Казахстана среди 148 ВУЗов**, в том числе среди 35 с физкультурным факультетами, команда борцов «Қазақ күресі» дважды становилась чемпионом Казахстана, двести детей из города Семей бесплатно тренировались на 4-5 секциях;

- являясь Президентом Национальной студенческой ассоциации в 2013 году привёл Сборную Казахстана на всемирной Универсиаде в Казани к завоеванию 2 серебрянных и 2 бронзовых медалей;

- **подготовлены 3 чемпиона мира, 5 чемпионов Азии «КАЗАХСТАН БАРЫСЫ»**

- 100% учебных комнат оснащены мультимедийными установками;

- **открытие кардиохирургического центра**, что позволило спасти тысячи жизней;

- впервые прохождение процедуры институциональной аккредитации с участием экспертов Всемирной Федерации Медицинского образования, основателей ВФМО Лайф Кристенсен Йорган Нуструп и признание университета как ВУЗа, соответствующего стандартам ВФМО;

- внедрение проектного управления в менеджмент университета;

- **создание консорциума «Зерде»** - тесное взаимодействие с практическим здравоохранением;

- повышение роли студенческого самоуправления и внедрение принципов студентцентрированного обучения;

- **создание кадрового резерва «Надежда»;**

- открытие комнат мира и согласия, индийской, японской;

- организация помощи сиротам и малоимущим через Ассоциацию выпускников Альма Матер.

Июль 2002 – Март 2007, Начальник Управления по социальной работе Акционерного общества «Национальная компания «Қазақстан темір жолы»:

- развитие стратегии социальной защиты работников АО «Национальная компания «Қазақстан темір жолы»;

- за счёт научных исследований по инициативе Т.К. Рахыпбекова **внедрён выход на пенсию машинистов локомотивов в 59 лет с доплатой к средней зарплате до достижения пенсионного возраста**, три женских профессий возвращены в список профессий с вредными условиями труда, вся социальная сфера (школы, интернаты, медорганизации) переданы на местный бюджет, что было необходимо для снижения тарифов;

- участвовал в организации поездов здоровья;
- помогал развитию первой женской футбольной команды;
- другая плановая работа.

Март 2000 – Май 2002, Советник Премьер-Министра Республики Казахстан:

- аналитическая работа и выработка рекомендаций в здравоохранении и социальной сфере для правительства, Премьер-министра К.К.Токаева.

Июль 1998 – Декабрь 1999, Председатель Комитета здравоохранения в статусе Министра Министерства здравоохранения, образования и спорта Республики Казахстан, г. Астана:

- **глубокие комплексные реформы здравоохранения с приоритетом развития ПМСП и семейной медицины;**

- реализация программы «Здоровье народа, успешные проекты «Чистая питьевая вода» и борьба с туберкулёзом;

- открыты **факультеты семейной медицины**, учебно-модульные семейные амбулатории при 6 медицинских ВУЗах страны;

- **разработка и внедрение новых механизмов финансирования здравоохранения**, применяемых до сих пор;

- **создано 1420 семейных врачебных амбулаторий;**

- организация интеграции медицинских и социальных услуг ПМСП.

Июль 1997 – Июль 1998, Заместитель начальника управления здравоохранения Карагандинской области:

- имплементация Жезказганских реформ здравоохранения в Карагандинской области;

- участие в ликвидации эпидемии СПИДа в Темиртау

Декабрь 1994 – Июль 1997, Начальник Департамента здравоохранения Жезказганской области:

- впервые внедрение ФОМС в РК;

- **экспериментальные реформы здравоохранения;**

- механизм вовлечения населения в процесс охраны здоровья;

- разработка первой в стране информационной системы здравоохранения с персонализированным учетом;

- организация и развитие частной медицины, впервые на территории бывшего СССР население получило право бесплатного лечения в частных клиниках все сегодняшние госзаказы, соцзаказы оттуда);

- совместно с Ассоциацией стоматологов РК (О.Мырзабеков) разработан механизм приватизации стоматологических поликлиник, где преимущество получили коллективы;

- впервые внедрена программа целевого финансирования в таких проектах как Борьба с туберкулёзом, Снижение смертности от БСК.

Март 1994 – Декабрь 1994, Начальник Главного управления экстремальных и медико-биологических проблем Министерства здравоохранения Республики Казахстан, г.Алматы:

- по инициативе и непосредственном участии **открыт научно-практический центр «Медицины катастроф»;**

- обеспечена организация оставшихся клиник от Министерства атомной промышленности СССР (Актау 1000 коек, Степногорск 1000 коек и Усть-Каменогорска).

Апрель 1990 – Март 1994, Заместитель председателя Комитета Верховного Совета Республики Казахстан по охране здоровья народа и его социальной защите, депутат Верховного Совета Республики Казахстан, г.Алматы:

- участие в разработке **56 законов РК**, в том числе Закон об охране здоровья, Закон о санитарно-эпидемиологическом благополучии населения, о социальной защите граждан, пострадавших вследствие ядерных испытаний на Семипалатинском испытательном ядерном полигоне, Закон об охране труда, Закон о потребительском бюджете и минимальной заработной плате, Закон о профсоюзах, Закон о физкультуре и спорте и т.д.;

- заместитель председателя Комиссии по правам человека и социальной политике межпарламентской ассамблеи СНГ, г. Санкт-Петербург;

- по инициативе Т.К.Рахыпбекова **снижен возраст выхода на пенсию штукатуров-маляров с 55 до 50 лет;**

- в законе об охране труда заложено его предвыборное обещание шахтёрам **об единовременной выплате 10 годовых зарплат в случае смерти от производственных травм**, до сих пор данная норма сохранена во многих отраслевых соглашениях крупных предприятий, (например, были выплачены компенсации в Казахмыс, Арселор Миттал и др);

- по научно обоснованной инициативе Рахыпбекова Лениногорский дом отдыха реорганизован в санаторий «Мать и дитя»;

- подняты выплаты по потере кормильца обучающимся в ВУЗах и колледжах с 18 до 21 года;

- как член Радикальной трансконтинентальной Итальянской партии участвовал в учреждении Гаагского трибунала над общечеловеческими преступлениями за что имеет поздравительное письмо от Председателя партии г. Марко Понело;

- выступил с докладом о Состоянии младенческой и материнской смертности в СССР на съезде Народных депутатов СССР.

Ноябрь 1981 – Ноябрь 1989, Заместитель главного врача по поликлинике медсанчасти треста «ЛСС», г. Лениногорск Восточно-Казахстанской области:

- внедрение нового хозяйственного механизма в здравоохранении;
- участие в реализации приказа МЗ СССР о всеобщей диспансеризации населения;
- за счёт экспериментального внедрения эндоскопии в профосмотры снижена временная нетрудоспособность строителей, за эффективность данного проекта МСЧ «Лениногорсксвицецстрой» награждён переходящим красным знаменем ЦК профсоюза строителей СССР.

Сентябрь 1978 – Ноябрь 1981, Цеховой терапевт медсанчасти треста «ЛСС», г. Лениногорск Восточно-Казахстанской области:

- организация врачебно-инженерных бригад на предприятии, разработка и реализация мероприятий по профилактике профессиональных заболеваний.

Август 1977 – Июль 1978, Врач-ординатор медсанчасти треста «ЛСС», г. Лениногорск Восточно-Казахстанской области:

- лечебная практика.

Август 1976 – Июнь 1977, Врач-интерн медсанчасти Лениногорского полиметаллического комбината Восточно-Казахстанской области:

- обучение врачеванию.

Выборные должности, депутатство:

1. Депутат Верховного Совета Республики Казахстан 12 созыва по Лениногорскому территориальному округу №55 1990-1994 гг., Заместитель Председателя Комитета Верховного Совета РК по охране здоровья народа и его социальной защите;

2. Зам. Председателя Комиссии по социальной политике и правам человека Межпарламентской Ассамблеи СНГ 1992-1993 гг.;

3. Председатель ревизионной комиссии Республиканского Фонда содействия занятости 1991-1994 гг.

4. С 2007 г. по 2019 год - Депутат Восточно-Казахстанского областного маслихата трёх созывов.

Награды и звания:

- Награжден юбилейными медалями «Қазақстан Республикасының тәуелсіздігіне 10 жыл», «Қазақстан Республикасының тәуелсіздігіне 20 жыл», «100 лет железной дороге Казахстана», «10-летие Парламента РК» и др. юбилейными медалями,

- отмечен знаком Министерства туризма и спорта «За особые заслуги в развитии туризма и спорта»,

- «Почетный гражданин Восточно-Казахстанской области»,

- «Почетный гражданин Тарбагатайского района»,

- Почетным знаком Национального олимпийского комитета РК,

- нагрудным знаком «Денсаулық сақтау ісіне қосқан үлесі үшін».

- Указом президента от 5 декабря 2011г. присвоено почетное звание «Қазақстанның еңбек сіңірген қайраткері».

- В 2016 году награжден Орденом «Парасат».

- В 2018 году награждён Орденом Восходящего солнца, Золотые лучи с шейной лентой (The Order of the Rising Sun, Gold Rays with Neck Ribbon) за выдающиеся заслуги за вклад в углубление научных отношений и дружбы между Японией и Казахстаном

- С 2016 года Заслуженный тренер: Қазақ күресінен Қазақстан республикасының еңбек сіңірген жатықтырушысы

Членство в профессиональных ассоциациях и публикации:

- С июня 2018 года по настоящее время Президент Национальной ассоциации «Primary Health Care»;

- С июня 2019 года по настоящее время Председатель подкомитета по развитию человеческого капитала Комитета фармацевтической, медицинской промышленности и медицинских услуг Национальной палаты предпринимателей РК «Атамекен»;

- Доктор медицинских наук с 2001 года, в 2008 году присвоено ученое звание профессора.

- Автор более 170 печатных публикаций, из них: 6 монографий, 5 учебных пособий, 17 методических рекомендаций. Книга «New Challenges for Healthcare Policy and Finance in Transition Economics» выпущена издательством Великобритании и продается во всемирной сети Амазон.

- Является научным руководителем 6 докторов, 19 кандидатов медицинских наук и 5 докторов PhD. Индекс Хирша 7. Профессор клинической медицины Университета Шимане, Японии (Professor of Clinical Medicine at the University of Shimane) с четырехкратным подтверждением.

- Визитинг профессор Манна Университета (Индия).

Коллектив НАО «Медицинский университет Семей»

Содержание

COVID-19 - АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

Абильбаева А.А., Тарабаева А.С., Битанова Э.Ж., Идрисова Г.М., Садыкова М.Б., Сахадин У.К., Абаева К.А.
Сравнительный анализ факторов, ассоциированных с тяжелым течением COVID-19 в возрастных группах до 60 лет и старше 60 лет

Рахимжанова Р.И., Кожаметова Ж.Ж., Озерман А.
Оценка факторов риска возникновения тромбоза у реанимационных пациентов с COVID-19

Omarbekov Ye.D., Tokanova Sh.E., Baibussinova A.Zh., Ospanov E.A., Krykpaeva A.S.

Analysis of epidemiological features of COVID-19 in Pavlodar region

Игісін Н.С., Тоғузбаева А.Я., Байбусунова А.Ж., Тельманова Ж.Б., Игисина Г.С., Билялова З.А., Байбосынов Д.М., Ажетова Ж.Р., Орозбаев С.Т., Кулаев К.Т., Куандықов Е.К.

Влияние COVID-19 на показатели онкологической службы при раке молочной железы в Казахстане

Токтасынова Г.Б., Токанова Ш.Е., Оспанов Е.А., Шаханова А.Т.

Вакцинопрофилактика COVID-19 в системе противозидемических и профилактических мероприятий. Обзор литературы

Акпанова Т.Ж., Рахыпбеков Т.К.
Опыт стран по внедрению принципов «Единое здоровье» (сравнительный обзор)

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Zhalbinova M.R., Rakhimova S.E., Andosova S.A., Akilzhanova G.A., Bekbosynova M.S., Akilzhanova A.R.
Estimation of the warfarin dose in heart failure patients with implanted mechanical circulatory support device

Шаханова А.Т., Жумадилова З.К., Каскабаева А.Ш., Шаханов Т.Е., Жылкыбаева К.Ш., Муздубаев Д.К.
Оценка распространенности неалкогольной жировой болезни печени в виде фиброза печени у пациентов с хроническим панкреатитом с помощью индекса NAFLD Fibrosis Score

Engin M., Kavalci C., Celik K., Tekten B.-O.
Clinical characteristics and cost analysis of geriatric traumatic patients

Kosherbayeva L., Samambayeva A., Akhtaeva N., Tolganbayeva K., Imamatinova A.
Treatable mortality in genitourinary system disease

Saussakova S.B., Turgambayeva A.K., Nakipov Zh., Dauletova G., Tebenova K.
Retrospective analysis of characteristics of patients with chronic hepatitis B

Shinalieva K.A., Kasenova A.S., Zhumabayev M.B., Abdрахманова М.Г., Бекенова А.О., Мадирова С.Е.
Obstructive sleep apnea and cognitive function with type 2 diabetes mellitus: a hospital-based case-control study

Ashzhanov R., Mamurov D., Syzdykbayev M., Noso Yo., Tashtemirova O., Ashzhanova A., Sheinin A.
Transversus abdominis plane block after laparoscopic surgery and laparotomy compared with opioid analgesia

Нуспекова Д., Джумабеков А., Доскалиев А., Кемелханов Н., Артыкбаев А.
Применение PRP терапии в оптимизации заживления ран после геморроидэктомии

Мазмұны

COVID-19 - ӨЗЕКТІ ТАҚЫРЫП

7-15 Абильбаева А.А., Тарабаева А.С., Битанова Э.Ж., Идрисова Г.М., Садыкова М.Б., Сахадин У.К., Абаева К.А.
60 жасқа дейінгі және 60 жастан асқан жас топтарындағы COVID-19 ауыр ағымына байланысты факторлардың салыстырмалы талдауы

16-25 Рахимжанова Р.И., Кожаметова Ж.Ж., Озерман А.
COVID-19 жұқтырған қарқынды терапия бөлім науқастарында тромбоздың қауіп факторларын бағалау

26-32 Омарбеков Е.Д., Токанова Ш.Е., Байбусунова А.Ж., Оспанов Е.А., Крыкпаева А.С.

Павлодар облысындағы COVID-19 эпидемиологиялық ерекшеліктерін талдау

33-41 Игісін Н.С., Тоғузбаева А.Я., Байбусунова А.Ж., Тельманова Ж.Б., Игисина Г.С., Билялова З.А., Байбосынов Д.М., Ажетова Ж.Р., Орозбаев С.Т., Кулаев К.Т., Куандықов Е.К.

Қазақстандағы сүт безі обыры кезіндегі онкологиялық қызмет көрсеткіштеріне COVID-19 әсері

42-49 Токтасынова Г.Б., Токанова Ш.Е., Оспанов Е.А., Шаханова А.Т.

Эпидемияға қарсы және алдын алу шаралары жүйесіндегі COVID-19 вакцинопрофилактикасы. Әдеби шолу

50-58 Ақпанова Т.Ж., Рахыпбеков Т.К.
«Бірыңғай денсаулық» қағидаттарын енгізу бойынша елдердің тәжірибесі. Салыстырмалы талдау

БІРТУМА ЗЕРТТЕУЛЕР

59-66 Жалбинова М.Р., Рахимова С.Е., Андосова С.А., Акильжанова Г.А., Бекбосынова М.С., Акильжанова А.Р.
Механикалық қан айналымын қолдайтын құрылғысы имплантацияланған жүрек жеткіліксіздігі бар науқастарда варфарин дозасын есептеу

67-73 Шаханова А.Т., Жумадилова З.К., Каскабаева А.Ш., Шаханов Т.Е., Жылкыбаева К.Ш., Муздубаев Д.К.
NAFLD Fibrosis Score индексі көмегімен сүлелі панкреатиті бар науқас адамдарда бауыр стеатозы таралуын бағалау

74-78 Энгин М., Кавальчи Ч., Челик К., Тектен Б.-О.
Гериятриялық науқастардағы травматологиялық көмектің клиникалық сипаттамасы және жүргізілген емнің құнын талдау

79-85 Кошербаева Л., Самамбаева А., Ахтаева Н., Толганбаева К., Имаматдинова А.
Емдеуге келетін несеп-жыныс жүйесінің ауруларынан туындалған өлім-жітім деңгейін зерттеу

86-93 Саусакова С.Б., Тургамбаева А.К., Накипов Ж., Даулетова Г., Тебенова К.С.
Созылмалы В гепатиті бар науқастардың сипаттамаларын ретроспективті талдау

94-99 Шиналиева К.А., Касенова А.С., Жумабаев М.Б., Абдрахманова М.Г., Бекенова А.О., Мадирова С.Е.
Обструктивты ұйқы апноэ синдромының және когнитивты функциясы 2 қант диабет түрінде: ауруханалық кейс-бақылау

100-105 Ашжанов Р., Мамыров Д., Сыздықбаев М., Носо Ио., Таштемирова О., Ашжанова А., Шейнин А.
Опиоидті анальгезиямен салыстырғанда лапароскопиялық операциядан және лапаротомиядан кейін іштің көлденең жазықтығының блокадасы

106-114 Нуспекова Д., Джумабеков А., Доскалиев А., Кемелханов Н., Артыкбаев А.
Геморроидэктомиядан кейін жараларды емдеуді оңтайландыруда PRP терапиясын қолдану

- Тельманова Ж.Б., Байбусунова А.Ж., Игисина Г.С., Билялова З.А., Кожаметова Ж.Ж., Ажетова Ж.Р., Оразбаев С.Т., Кулаев К.Т., Куандыков Е.К., Игісін Н.С.**
Қазақстандағы жатыр денесінің қатерлі ісігі сырқаттанушылығының географиялық вариабелдігі
Iskakova N.S., Khismetova Z.A., Sarsenbayeva G.Zh., Dzhusupov K.O., Serikova-Esengeldina D.S., Sadibekova Zh.U.
Awareness assessment of East Kazakhstan region population on the antibiotics use
- Abildina A., Turgambayeva A., Nakipov Zh., Dauletova G., Saurbayeva G.**
Adaptation of the COSI methodology to the conditions of the school environment as a method for assessing the effectiveness of measures within the framework of the World Health Organization that Health-promoting schools
- Нурмадиева Г.Т., Кыдырмолдина А.Ш., Токешева Г.М., Мусаханова А.Е., Крыкпаева А.С., Амралинов Е.Т., Кармен А.К., Жетписбаев Б.А.**
Сочетанное влияние облучения в малых дозах и тяжелых металлов на оксидативный статус в органах иммуногенеза и его коррекция в эксперименте
Кайрханова Ы.О., Амантаева Г.К., Советов Б.С., Малик М.М., Рахимжанова Ф.С., Кайрханова А.О., Крыкпаева А.С.
Иондаушы сәуленің жедел және алшақ кезеңде егеуқұйрықтардың жіңішке ішек микрофлорасына әсері
- 115-122** Тельманова Ж.Б., Байбусунова А.Ж., Игисина Г.С., Билялова З.А., Кожаметова Ж.Ж., Ажетова Ж.Р., Оразбаев С.Т., Кулаев К.Т., Куандыков Е.К., Игісін Н.С.
Географическая вариабельность заболеваемости раком тела матки в Казахстане В
- 137-142** Исакова Н.С., Хисметова З.А., Сарсенбаева Г.Ж., Джусупов К.О., Серикова-Есengельдина Д.С., Садибекова Ж.У.
Шығыс Қазақстан облысы тұрғындарының антибиотиктерді қолдану туралы ақпараттануын бағалау
- 130-139** Абиљдина А., Турғамбаева А., Накипов Ж., Даулетова Г., Саурбаева Г.
Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының денсаулықты нығайтуға ықпал ететін мектептер тұжырымдамасы шеңберіндегі шаралардың тиімділігін бағалау әдісі ретінде COSI әдістемесін мектеп ортасының жағдайына бейімдеу
- 140-151** Нурмадиева Г.Т., Кыдырмолдина А.Ш., Токешева Г.М., Мусаханова А.Е., Крыкпаева А.С., Амралинов Е.Т., Кармен А.К., Жетписбаев Б.А.
Шағын дозалы сәулеленудің және ауыр металдардың иммуногенез ағзаларындағы алмасу үрдісіне бірлескен әсері және оны эксперименттік түзету
- 152-159** Кайрханова Ы.О., Амантаева Г.К., Советов Б.С., Малик М.М., Рахимжанова Ф.С., Кайрханова А.О., Крыкпаева А.С.
Влияние ионизирующего излучения на микрофлору тонкого кишечника крыс в остром и отдаленном периоде
- ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**
- Землянский В.В., Землянская Н.С., Султаналиев Т.А., Даутов Т.Б., Кожаметов С.К., Опенько В.Г.**
Интервенционные методы предупреждения осложнений после эндоваскулярного протезирования аневризм инфраренальной аорты: обзор литературы
Токенов Д.С., Ығиев Г.Ж., Добрынин Г.В., Фамутдинова Н.С., Манарбеков Е.М., Пак Л.А., Касым Л.Т., Акимжанов К.Д., Юрковская О.А., Рахымжанова Н.М., Беркембаев Д.Н., Нурғалиев О.С.
Клиническое применение Дексмедетомидина (Дексдор) при делириях и психозах в отделении анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии. Обзор литературы
Абишева С.Т., Батырхан Т.Е., Винник Т.В.
Факторы риска вторичной гиперурикемии при артериальной гипертензии. Обзор литературы
Досан А., Джумабеков А., Доскалиев А., Нурмаганов С.
Эстетическая верхняя блефаропластика: возможные функциональные осложнения. Обзор литературы
Абдалиев С.С., Естай Д.Ж., Жолдыбаева Е.В., Сериков С.Ж., Оспанова С.Р., Батпен А.Н., Раманкулов Е.М.
Генетические факторы, обуславливающие развитие идиопатического сколиоза. Обзор литературы
Алиева С.А., Никитин И.Г., Дедов Е.И., Эттингер О.А., Пак Л.А., Касым Л.Т., Жабагин К.Т., Крыкпаева А.С., Махатова А.Р., Жұматай А.Б., Какытаева А.Э.
Особенности генетического полиморфизма неалкогольной жировой болезни печени
Забродина Ю.В., Ахмедьянова Г.У., Хамидуллина З.Г.
Влияние толщины эндометрия на исход программ вспомогательных репродуктивных технологий. Обзор литературы
Мейрманова З.Қ., Моренко М.А., Шнайдер К.В., Токтабаева Б.Ж., Кожаметов С.С., Захарова И.Н., Дүйсебаева А.Қ., Гатауова М.Р.
Современное состояние проблемы становления и динамики микробиоты у младенцев. Обзор литературы
- 160-172** Землянский В.В., Землянская Н.С., Султаналиев Т.А., Даутов Т.Б., Кожаметов С.К., Опенько В.Г.
Инфраренальды қолқаның аневризмасын эндоваскулярлық протездеуден кейінгі асқынулардың алдын алудың интервенциялық әдістері: әдебиеттерге шолу
- 173-181** Токенов Д.С., Ығиев Г.Ж., Добрынин Г.В., Фамутдинова Н.С., Манарбеков Е.М., Пак Л.А., Касым Л.Т., Акимжанов К.Д., Юрковская О.А., Рахымжанова Н.М., Беркембаев Д.Н., Нурғалиев О.С.
Дексмедетомидинді (дексдор) анестезиология, реаниматология және интенсивті терапия бөлімшесінде делирий және психозда клиникалық қолдану. Әдеби шолу
- 182-189** Абишева С.Т., Батырхан Т.Е., Винник Т.В.
Артериалды гипертензия кезінде екіншілікті гиперурикемияға әкеліп соқтыратын қауіп факторлары. Әдеби шолу
- 190-197** Досан А., Джумабеков А., Доскалиев А., Нурмаганов С.
Эстетикалық жоғарғы блефаропластика: ықтимал функционалды асқынулары. Әдебиеттік шолу
- 198-208** Абдалиев С.С., Естай Д.Ж., Жолдыбаева Е.В., Сериков С.Ж., Оспанова С.Р., Бәтпен А.Н., Раманқұлов Е.М.
Идиопатиялық сколиоздың дамуын шарттаған генетикалық факторлар. Әдеби шолу
- 209-222** Алиева С.А., Никитин И.Г., Дедов Е.И., Эттингер О.А., Пак Л.А., Касым Л.Т., Жабагин К.Т., Крыкпаева А.С., Махатова А.Р., Жұматай А.Б., Какытаева А.Э.
Бауырдың алкогольсіз майлы ауруларының генетикалық полиморфизмінің ерекшеліктері
- 223-231** Забродина Ю.В., Ахмедьянова Г.У., Хамидуллина З.Г.
Эндометрия қалыңдығының қосалқы репродуктивті технологиялар бағдарламаларының нәтижесіне әсері. Әдебиетке шолу
- 232-242** Мейрманова З.Қ., Моренко М.А., Шнайдер К.В., Токтабаева Б.Ж., Кожаметов С.С., Захарова И.Н., Дүйсебаева А.Қ., Гатауова М.Р.
Нәрестелердегі микробиотаның қалыптасуы мен динамикасы мәселесінің қазіргі жағдайы. Әдебиеттік шолу

Калиева А.Ж., Тургамбаева А.К., Акимжанов К.Д., Юрковская О.А., Адильгожина С.М., Пак Л.А., Пивин М.Р., Накипов Ж., Даулетова Г., Саурбаева Г. Стратегии мониторинга отдаленных последствий онкологических заболеваний, перенесенных в детском возрасте, и организация ухода за пациентами
Толлеутаева Д.М., Шалгумбаева Г.М., Жабагин К.Т., Жабагина А.С., Байсалбаева А.С., Толлеутаев Т.А., Фаизова Р.И., Мигина Л.Е.

Использование различных инструментов оценки качества жизни у пациентов с колоректальным раком: обзор литературы

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

Review of antimicrobial properties of honey chemical constituents - part I

МЕДИЦИНСКОЕ ОБРАЗОВАНИЕ

Kizatova S.T., Dilmuradova K.R., Panibratets L.G., Vinogradskaya Ye.V., Yasnaya L.M., Yerimbetova N.A., Kiryanova T.A.

On the role of clinical mentors in the contemporary medical education of medical residents

Kosherbayeva L., Kumar A.B., Abikulova A., Seyduanova L., Sidorkina Yu.S., Bralov A.

Studying the needs of employers to take global health professionals on labor market expectations

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Kleban N.V., Rakhmetova D.S., Shcherbina T.N., Baltabekova A.N.

Viral tic-based encephalitis in a pregnant woman. Clinical case

ЮБИЛЕЙ

Қаражанова Людмила Қусаиновна – к 80–летию со дня рождения!!!

Рахыпбеков Төлебай Қосиябекович – к 70–летию со дня рождения!!!

243-252 Калиева А.Ж., Тургамбаева А.К., Акимжанов К.Д., Юрковская О.А., Адильгожина С.М., Пак Л.А., Пивин М.Р., Накипов Ж., Даулетова Г., Саурбаева Г. Бала шатындағы онкологиялық аурулардың ұзақ мерзімді салдарын бақылау және науқасы күтімді ұйымдастырудың стратегиялары

253-261 Толлеутаева Д.М., Шалгумбаева Г.М., Жабагин К.Т., Жабагина А.С., Байсалбаева А.С., Толлеутаев Т.А., Фаизова Р.И., Мигина Л.Е.

Колоректальды қатерлі ісікпен ауыратын науқастардың өмір сүру сапасын бағалайтын әр түрлі құралдарды қолдану: әдеби шолу

262-270 Касым Л.Т., Қусаинова А.А., Адильгожина С.М., Қожахметова Д.К., Жокебаева М.С., Жагипарова Ж.А., Дербисалина Г.А.

Балдың химиялық құрамандарының микробқа қарсы қасиеттеріне әдебиет шолу - I бөлім

МЕДИЦИНАЛЫҚ БІЛІМБЕРУ

271-277 Кизатова С.Т., Дильмурадова К.Р., Панибратец Л.Г., Виноградская Е.В., Ясная Л.М., Еримбетова Н.А., Кирьянова Т.А.

Резидент дәрігерлердің заманауи медициналық біліміндегі клиникалық тәлімгердің рөлі

278-283 Кошербаева Л.К., Кумар А.Б., Абикулова А.К., Сейдуанова Л.Б., Сидоркина Ю.С., Бралов А.З.

Жаһандық денсаулық сақтау мамандарын еңбек нарығындағы талаптарға бағыттау мақсатында жұмыс берушілердің қажеттіліктерін зерттеу

КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙ

284-288 Клебан Н.Н., Рахметова Д.С., Щербина Т.Н., Балтабекова А.Н.

Жүкті әйелдегі вирусты кене энцефалиті клиникалық жағдай

МЕРЕЙТОЙ

289-291 Қаражанова Людмила Құсайынқызы – 80 жасқа толуына орай!!!

292-295 Рахыпбеков Төлебай Қосиябеқұлы - 70 жасқа толуына орай!!!

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

Редакция журнала надеется, что строгое соблюдение этих требований авторами рукописей поможет существенно повысить качество журнала и его цитируемость отечественными и зарубежными исследователями.

Рукописи, не соответствующие данным требованиям, редакцией журнала рассматриваться не будут.

Все статьи, поступившие в редакцию, подвергаются тщательному рецензированию. Журнал практикует двойное слепое рецензирование, при котором рецензенту неизвестно имя автора, а авторам неизвестно имя рецензента. Рукопись, содержащая статистические данные, направляется помимо рецензента по специальности также и рецензенту по статистике. Если у рецензентов возникают вопросы, статья возвращается авторам на доработку. Редакция имеет право запросить исходную базу данных, на основании которой производились расчеты в случаях, когда возникают вопросы о качестве статистической обработки. Редакция также оставляет за собой право внесения редакторских изменений в текст, не искажающих смысла статьи.

Импакт-фактор по РИНЦ (Российская Федерация) – 0,321

Импакт-фактор по КАЗ БЦ (Республика Казахстан) – 0,161

С ЕДИНЫМИ ТРЕБОВАНИЯМИ К РУКОПИСЯМ, ПРЕДСТАВЛЯЕМЫМ В ЖУРНАЛ «НАУКА И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ» можно ознакомиться на сайте <http://newjournal.ssmu.kz>

Отклоненные статьи не возвращаются.

Информацию о стоимости публикации статей можно узнать в редакции журнала и на официальном сайте.

Адрес редакции:

Республика Казахстан, 071400, г. Семей, ул. Абая, 103. НАО «Медицинский университет Семей», редакция журнала «Наука и Здравоохранение», каб. 212.

Телефон редакции:

+7(7222) 56-42-09 (вн. №1054), факс: +7(7222) 56-97-55;

E-mail:

selnura@mail.ru, elnura.sapargaliyeva@nao-mus.kz

НАО «Медицинский университет Семей»
Министерство здравоохранения Республики Казахстан
Редакционно-издательский отдел.
071400, г. Семей, ул. Абая Кунанбаева, 103.
Подписано в печать 28.02.2023 г.
Формат 60x90/8. Печать цифровая.
Усл. п. л. 37,4.
Тираж 500 экз.