

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

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

**Ғылым жəне  
Денсаулық Сақтау  
Наука и  
Здравоохранение**



**6, 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 науки и  
высшего образования МНВО  
Республики Казахстан для публикации  
основных результатов научной  
деятельности (Приказ №303 от  
29.03.2021г.)

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

Подписной индекс 74611  
в каталоге «Казпочта»

Цена свободная

Сайт <http://newjournal.ssmu.kz>

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

Адрес редакции:

071400, г. Семей

ул. Абая Кунанбаева, 103

контактный телефон:

(7222) 56-42-09 (вн. № 1054)

факс: (7222) 56-97-55

Выпускающий редактор:

Э.Ф. Сапаргалиева

Переводчики:

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

При цитировании материалов  
ссылка на журнал обязательна.

Отпечатано в типографии

Медицинского университета Семей

Подписано в печать: 28.12.2023г.

Формат 60x90/8

Печать цифровая. Усл.п.л 35,5

Тираж 500 экз., зак.179

ISSN 2410 - 4280

# НАУКА И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

**6 (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, Проректор по науке  
и стратегическому развитию.

**Редакционный совет:**

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

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

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

Баймаханов Б.Б. (Алматы, Казахстан)

Брузати Лука Джиованни Карло (Удин, Италия)

Виджай Кумар Чатту (Торонто, Канада)

Гржибовский А.М. (Архангельск, Российская Федерация)

Гюрель Фазыл Сердар (Анкара, Турция)

Даутов Т.Б. (Нур-Султан, Казахстан)

Джерзи Крупински Белецки (Барселона, Испания)

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

Кавальчи Чемиль (Анкара, Турция)

Карпенко А.А. (Новосибирск, Российская Федерация)

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

Лесовой В.Н. (Харьков, Украина)

Лукьянов С.А. (Москва, Российская Федерация)

Мутиг К. (Шарите, Германия)

Носо Й. (Шимане, Япония)

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

Степаненко В.Ф. (Обнинск, Российская Федерация)

Тапбергенов С.О. (Семей, Казахстан)

Тринчеро Элизабетта Флора Ольга (Милан, Италия)

Хоссейни Хенгаме (Скрантон, Соединенные Штаты Америки)

Хоши М. (Хиросима, Япония)

Шейнин А. (Тель-Авив, Израиль)

The Ministry of Healthcare  
of the Republic of Kazakhstan

Publisher: NCJSC  
«Semey Medical University»  
Established in 1999

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

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

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

Subscription index in catalogue of "Kazpost" 74611

Open price.

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

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

Address of editor office and publisher:

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

Publishing editor:

E.F. Sapargaliyeva

Translators:

S.A. Zhaukenova,  
N.A. Shumskiy

Reprint of text without journal permission is forbidden.

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

Printed by printing office of Semey medical university

Signed in press on 28 December 2023

Format 60x90/8. 35,5 Digital printing.

Circulation 500 copies, ord. 179

ISSN 2410 - 4280

# SCIENCE & HEALTHCARE

PEER-REVIEWED MEDICAL JOURNAL

2023, (Volume 25) 6

«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, Vice-Rector for Science and Strategic Development

Editorial board:

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

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

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

Baimakhanov B.B. (Almaty, Kazakhstan)

Brusati Luca G. (Udine, Italy)

Vijai Kumar Chattu (Toronto, Canada)

Grijbovski A.M. (Arkhangelsk, Russian Federation)

Gurel Fazil Serdar (Ankara, Turkey)

Jerzy Krupinski Bielecki (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 Ғылым  
және жоғары білім министрлігінің  
Ғылым және жоғары білім  
саласында сапаны қамтамасыз ету  
комитеті ұсынатын ғылыми  
басылымдар тізбесіне кіреді  
(Бұйрық №303 30.03.2021ж.)

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

Каталогтағы жазылу индексі  
«Казпочта» 74611

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

Баспаның және баспагердің мекен-  
жайы:

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

Баспа редакторы:

Э.Ф. Сапарғалиева

Аудармашылар:

С.А. Жаукенова, Н.А. Шумский

Журналдың рұқсатынсыз мәтіндерді  
қайта басуға тиым салынады.

Материалдарды дәйектеу кезінде  
журналға сілтеме жасау міндетті.

Семей медицина университетінің  
баспаханасында басылған

Баспаға қол қойылды 28.12.2023.

Формат 60x90/8. Баспа сандық.

Шартты-баспа парағы 35,5

Таралуы 500 дана. Зак.179

ISSN 2410 - 4280

# ҒЫЛЫМ ЖӘНЕ ДЕНСАУЛЫҚ САҚТАУ РЕЦЕНЗИЯЛАНАТЫН МЕДИЦИНАЛЫҚ ҒЫЛЫМИ-ПРАКТИКАЛЫҚ ЖУРНАЛ

6 (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, Ғылым және стратегиялық даму жөніндегі Проректор

Редакциялық кеңес:

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

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

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

Баймаханов Б.Б. (Алматы, Қазақстан)

Брузати Лука Джиованни Карло (Удин, Италия)

Виджай Кумар Чатту (Торонто, Канада)

Гржибовский А.М. (Архангельск, Российская Федерация)

Гюрель Фазыл Сердар (Анкара, Түркия)

Джерзи Крупински Белецки (Барселона, Испания)

Даутов Т.Б. (Нұр-Сұлтан, Қазақстан)

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

Кавальчи Чемиль (Анкара, Түркия)

Карпенко А.А. (Новосибирск, Ресей Федерациясы)

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

Лесовой В.Н. (Харьков, Украина)

Лукьянов С.А. (Москва, Ресей Федерациясы)

Мутиг К. (Шарите, Германия)

Носо Й. (Шимане, Жапония)

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

Степаненко В.Ф. (Обнинск, Ресей Федерациясы)

Тапбергенов С.О. (Семей, Қазақстан)

Тринчеро Элизабетта Флора Ольга (Милан, Италия)

Хоссейни Хенгаме (Скрантон, Америка Құрама Штаттары)

Хоши М. (Хиросима, Жапония)

Шейнин А. (Тель-Авив, Израиль)



## Содержание

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Sibagatova A., Kulkayeva G., Kassiyeva B., Avdeyev A., Turar O., Albayev R., Shanazarov N., Nurgozhin T., Issabekova A.**  
Analysis of the current situation on the availability of information on ongoing clinical trials in the Republic of Kazakhstan
- Aitkaliyev A., Bekenova N., Vochshenkova T., Kassiyeva B., Alibekov S., Shanazarov N.**  
Challenges of false positive cytological results in cervical cancer screening: the future perspective of more reliable testing methods
- Игісін Н.С., Дьяков С.С., Тельманова Ж.Б., Кудайбергенова И.О., Хамидуллина З.Г., Джексенова А.М., Ажетова Ж.Р., Орозбаев С.Т., Игисина Г.С., Билялова З.А., Кожакметов С.К.**  
Рак почки в Восточно-Казахстанской области: компонентный анализ заболеваемости (2010–2019 гг.)
- Туменбаева Ж.С., Макишев А.К.**  
Оценка эффективности таргетной терапии рака легкого в Туркестанской области за 2019-2022 годы
- Казарян С.У., Базарбекова Р.Б., Досанова А.К., Джунусбекова Г.А., Абсатарова К.С., Доскулова А.О.**  
Связь острого коронарного синдрома и нарушений углеводного обмена
- Горбунова А.М., Герасименко О.Н., Шпагин И.С., Герасименко Д.А., Знахаренко Е.А., Максимов В.Н.**  
Клинико-функциональные и нутритивно-метаболические аспекты вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией
- Sharipova M.G., Tanysheva G.A., Shakhanova A.T., Khamidullina Z.G., Sharipova N.K., Zhaksylykova Z.K., Lozhkina E.Yu., Kozhakhmetova D.K., Akimzhanov K.D.**  
Frequency and association of the factors influencing fetal growth restriction in the republic of Kazakhstan
- Мусабеков А.С., Жунусов Е.Т., Тлемисов А.С., Аубакирова С.К., Проказюк А.А., Болатұлы А., Азаматов Б.Н.**  
Разработка устройства для хирургического лечения переломов проксимального отдела плечевой кости. Проведение биомеханического эксперимента
- Серикбаев А.С., Дюсупов А.А., Жуманбаева Ж.М., Ван О.Т., Смагулова Ж.И., Шарапиева А.М., Сеиткабылов А.А.**  
Табанның тайқуын, тобық сынықтарының және жілік аралық синдесмоз диастазын орнына келтіріп табанды асықты жілікке бекітуге арналған құрылғыны қолданудағы клиникалық нәтижелері
- Kairambayev Ye.M., Sidekhenov V.A., Mailybayev A.S., Bulegenov T.A., Neimark A.I., Akhmetova A.K., Urazalina Zh.M., Pivin M.R., Pivina L.M.**  
Assessment of risk factors for development of urethral strictures and bladder neck sclerosis in patients who have underwent surgery for benign prostate hyperplasia

## Table Of Contents

## ORIGINAL ARTICLES

- 7-14 **Sibagatova A., Kulkayeva G., Kassiyeva B., Avdeyev A., Turar O., Albayev R., Shanazarov N., Nurgozhin T., Issabekova A.**  
Analysis of the current situation on the availability of information on ongoing clinical trials in the Republic of Kazakhstan
- 15-21 **Aitkaliyev A., Bekenova N., Vochshenkova T., Kassiyeva B., Alibekov S., Shanazarov N.**  
Challenges of false positive cytological results in cervical cancer screening: the future perspective of more reliable testing methods
- 22-29 **Igissin N.S., Dyakov S.S., Telmanova Zh.B., Kudaibergenova I.O., Khamidullina Z.G., Jexenova A.M., Azhetova Zh.R., Orozbaev S.T., Igissinova G.S., Bilyalova Z.A., Kozhakhmetov S.K.**  
Kidney cancer in East Kazakhstan region: component analysis of incidence (2010-2019)
- 30-37 **Tumenbayeva Zh.S., Makishev A.K.**  
Evaluating the effectiveness of targeted lung cancer therapy in the Turkestan region for 2019-2022
- 38-45 **Kazaryan S.U., Bazarbekova R.B., Dosanova A.K., Dzhunusbekova G.A., Absatarova K.S., Doskulova A.O.**  
The relationship between acute coronary syndrome and carbohydrate metabolism disorders
- 46-58 **Gorbunova A.M., Gerasimenko O.N., Shpagin I.S., Gerasimenko D.A., Znakharenko E.A., Maksimov V.N.**  
Clinical-functional and nutritional-metabolic aspects of vibration disease in combination with arterial hypertension
- 59-70 **Sharipova M.G., Tanysheva G.A., Shakhanova A.T., Khamidullina Z.G., Sharipova N.K., Zhaksylykova Z.K., Lozhkina E.Yu., Kozhakhmetova D.K., Akimzhanov K.D.**  
Frequency and association of factors influencing fetal growth restriction in the Republic of Kazakhstan
- 71-76 **Mussabekov A.S., Zhunussov Ye.T., Tlemisov A.S., Aubakirova S.K., Prokazyuk A.A., Bolatuly A., Azamatov B.**  
Development of a device for the surgical treatment of the proximal humerus fractures. Conducting a biomechanical experiment
- 77-90 **Serikbaev A.S., Dyussupov A.A., Zhumanbayeva Zh.M., Van O.T., Smagulova Zh.I., Sharapiyeva A.M., Seitkabylov A.A.**  
Clinical results when using the device to eliminate foot subluxation, diastasis of the tibiofibular syndesmosis, displacement of ankle fragments and transarticular fixation of the foot to the tibia
- 91-96 **Kairambayev E.M., Sidekhenov V.A., Mailybayev A.S., Bulegenov T.A., Neimark A.I., Akhmetova A.K., Urazalina Zh.M., Pivin M.R., Pivina L.M.**  
Assessment of risk factors for development of urethral strictures and bladder neck sclerosis in patients who have undergone surgery for benign prostate hyperplasia

- Кусаинов А.З., Турсунов К.Т., Мырзахмет С.А., Куниязов Ж.К.**  
Загрудинная колоэзофагопластика у детей с некоррегируемым рубцовым стенозом после химических ожогов пищевода
- Хайдарова Ю.М., Курманова Г.М., Кулембаева А.Б., Омарова К.С.**  
Поражения опорно-двигательной системы при хроническом бруцеллезе. Результаты собственного исследования
- Tolegenova Zh.Zh., Tokanova Sh.E., Baibussinova A.Zh., Zhumanbayeva Zh.M., Kalikhanova K.E., Tokanova D.M., Sailaugalieva S.S.**  
Study and evaluation of measures on infectious safety of medical personnel and patients when providing dental care in accordance with regulatory documents
- Tulegenova I.M., Korbayeva M.T., Omarova B.A., Suleymeneva D.M., Sagatbayeva A.D.**  
Evaluation of root canal configuration of mandibular first molars in a Kazakhstan population by using cone-beam computed tomography
- Давлетов К.К., Lyons A.R.M., Глушкова Н.Е., Кулимбет М.Б., Нысанбаева К.С., Мыркасымова А.К., Салиев Т.М., Фахрадиев И.Р.**  
Создание регистра семейной гиперхолестеринемии в Республике Казахстан
- Kozykenova Zh.U., Zhumabayeva A.E., Abenov A.A., Izgutnova A.O., Zhorgatayeva N.A., Sabitova V.R., Shapikhanova A.M., Apsalikov B.A., Koshpessova G.K., Massabayeva M.R.**  
Influence of the composition of "Volcano mineral" plant and animal raw materials on humoral and cellular structure of the immune system
- Адаева А.А., Слажнева Т.И., Абдрахманова Ш.З., Каусова Г.К., Калмакова Ж.А.**  
Проблемное использование социальных сетей и психологическое благополучие городских и сельских подростков Казахстана

### COVID-19 - АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

- Ешимбетова С.З., Распопова Н.И., Рахменшеев С.К., Логачева Н.Н., Абылғазы М.А., Раманова Г.Б., Ғабитова З.Ғ., Ажгиреев М.Р., Куренкеева З.М., Ибраимова З.М., Абдибеков Ы.А., Бақбергенава Н.Е.**  
Клинические и социально-демографические характеристики пациентов с психическими и поведенческими расстройствами в постковидном периоде

### ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- Шахмарова Т.К., Жалбинова М.Р., Чамойева А.Е., Мирманова Ж.Ж., Рахимова С.Е., Андосова С.А., Бекбосынова М.С., Акильжанова А.Р.**  
Клональный гемопоз с неопределенным потенциалом и риск развития ишемической болезни сердца
- Бикташев Д.Б., Жукушева Ш.Т., Ахметова Ж.Б., Кубекова С.Ж., Садыкова Д.З.**  
Новые синдромы и паттерны острой окклюзии коронарных артерий. Обзор литературы

- 97-102 **Kusainov A., Tursunov K.T., Myrzakhmet S., Kuniyazov Zh.**  
Retrosternal coloesophagoplasty in children with uncorrected cicatricial stenosis after chemical burns of the esophagus
- 103-112 **Khaidarova Yu.M., Kurmanova G.M., Kulembaeva A.B., Omarova K.S.**  
Lesions of the musculoskeletal system in chronic brucellosis. Results of own research
- 113-121 **Төлегенова Ж.Ж., Токанова Ш.Е., Байбусинова А.Ж., Жуманбаева Ж.М., Калиханова К.Е., Токанова Д.М., Сайлаугалиева С.С.**  
Изучение и оценка мероприятий по инфекционной безопасности медицинского персонала и пациентов при оказании стоматологической помощи в соответствии с нормативными документами
- 122-127 **Тулегенова И.М., Копбаева М.Т., Омарова Б.А., Сулейменова Д.М., Сагатбаева А.Д.**  
Оценка морфологии корневых каналов первых моляров нижней челюсти в казахстанской популяции с помощью конусно-лучевой компьютерной томографии
- 128-132 **Davletov K.K., Lyons A.R.M., Glushkova N.E., Kulimbet M.B., Kulman S., Nyssanbaeva K., Myrkassymova A.K., Saliev T.M., Fakhradiyev I.R.**  
Establishing a familial hypercholesterolaemia register in the Republic Kazakhstan
- 133-139 **Козыкенова Ж.У., Жумабаева А.Е., Абенев А.А., Изгутнова А.О., Жоргатаева Н.А., Сабитова В.Р., Шапиханова А.М., Апсаликов Б.А., Кошпессова Г.К., Масабаева М.Р.**  
Влияние композиции из растительного и животного сырья «Вулкан минерал» на гуморальную и клеточную структуру иммунной системы
- 140-151 **Adayeva A.A., Slazhnyova T.I., Abdrakhmanova Sh.Z., Kausova G.K., Kalmakova Zh.A.**  
Problematic social media use and mental being of urban and rural adolescents in Kazakhstan

### COVID-19 - TOPICAL SUBJECT

- 152-160 **Eshimbetova S.Z., Raspopova N.I., Rakhmensheev S.K., Logacheva N.N., Abylgazy M.A., Ramanova G.B., Gabitova Z.G., Azhgireev M.R., Kurenkeeva Z.M., Ibraimova Z.M., Abdibekov Y.A., Baqbergenova N.E.**  
Clinical and socio-demographic characteristics of patients with mental and behavioral disorders in the post-covid period

### REVIEWS

- 161-170 **Shakhmarova T.K., Zhalbinova M.R., Chamoieva A.E., Mirmanova Zh.Z., Rakhimova S.E., Andosova S.A., Bekbosynova M.S., Akilzhanova A.R.**  
Clonal hematopoiesis with indeterminate potential and risk of coronary heart disease
- 171-180 **Biktashev D.B., Zhukusheva Sh.T., Akhmetova Zh.B., Kubekova S.Zh., Sadykova D.Z.**  
New syndromes and patterns of acute coronary artery occlusion. Review

**Parakhina V.F., Laryushina Ye.M., Ponomareva O.A.**  
Participation of biomarkers FABP4, Endocan, PAI-1 to the development of endothelial dysfunction in prediabetes condition

**Ibrayeva A.K., Latypova N.A., Kushugulova A.R., Meiramova A.M., Isilbayeva A.A., Kozhahmetov S.S.**

The role of microbiome in Rheumatoid arthritis development. A review

**Abuova A.S., Meiramova A.M., Sadykova D.Z., Akhmetova Zh.B., Rib Ye.A.**

Modern aspects of epidemiology of ankylosing spondyloarthritis. Review

**Абдрахманова Ш.З., Арингазина А.М., Адаева А.А.**

Методы оценки состояния питания детей школьного возраста: фокус на антропометрических параметрах. Обзор литературы

**Masalov A.E., Aimagambetov M.J., Omarov N.B., Abdrakhmanov S.T., Auenov M.A., Bulegenov T.A., Akhmetzhanova D.O., Orazgalieva M.T., Masalova Zh.A., Baidyusenov D.J.**

Gallstone disease and biliary pancreatitis complicated by mechanical jaundice. Review

**Тулегенова И.М., Копбаева М.Т., Алтынбеков К.Д., Ризаев Ж.А., Омарова Б.А.**

Система морфологии корневых каналов и препараты, применяемые для ирригации при хроническом апикальном периодонтите

**Хайруллаева Н.З., Токанова Ш.Е., Омарбеков Е.Д., Оспанов Е.А., Төребекова М.С.**

Вопросы организации безопасного обращения с отходами лечебно-профилактических учреждений. Обзор литературы

## **МЕДИЦИНСКОЕ ОБРАЗОВАНИЕ**

**Дюсупов А.А., Смаилова Ж.К., Узбекова С.Е., Кайрханова Ы.О., Маукаева С.Б., Оразалина А.С., Кожанова С.К., Узбеков Д.Е., Дюсенбаева А.Б.**

Анализ итоговой оценки дисциплин обучающихся Школы Медицины в 2022-2023 учебном году

## **КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ**

**Каскабаева А.Ш., Капанова Г.К., Ботабаева А.С., Бекишева А.К.**

Вариант течения болезни Стилла взрослых: клинический случай

**Горемыкина М.В., Ешмухамет М.М., Ильяс Ж.А., Берекенова А.М., Жандарбекова Б.Б.**

Гранулематозный Полиангиит (Гранулематоз Вегенера) в практике ревматолога

**181-190 Парахина В.Ф., Ларюшина Е.М., Понамарева О.А.**  
Участие биомаркеров FABP4, Endocan, PAI-1 в развитии эндотелиальной дисфункции в условиях предиабета

**191-198 Ибраева А.К., Латыпова Н.А., Кушугулова А.Р., Мейрамова А.М., Исильбаева А.А., Кожаметов С.С.**

Роль микробиома в развитии ревматоидного артрита. Обзор литературы

**199-206 Абуова А.С., Мейрамова А.М., Садыкова Д.З., Ахметова Ж.Б., Риб Е.А.**

Современные аспекты эпидемиологии анкилозирующего спондилоартрита. Обзор литературы

**207-216 Abdrakhmanova Sh.Z., Aringazina A.M., Adayeva A.A.**

Methods for school-age children nutritional status assessment: focus on anthropometric parameters. A Review

**217-234 Масалов А.Е., Аймагамбетов М.Ж., Омаров Н.Б., Абдрахманов С.Т., Эуенов М.Э., Булегенов Т.А., Ахметжанова Д.О., Оразалиева М.Т., Масалова Ж.А., Байдюсенов Д.Ж.**

Желчекаменная болезнь и билиарный панкреатит, осложненный механической желтухой. Обзор литературы

**235-245 Tulegenova I.M., Kopbayeva M.T., Altynbekov K.D., Rizayev J.A., Omarova B.A.**

Root canal morphology system and endodontic irrigants used for treatment in chronic apical periodontitis

**246-259 Khayrullaeva N.Z., Tokanova Sh.E., Omarbekov Ye.D., Ospanov E.A., Torebekova M.S.**

Issues of organizing safe management of waste from healthcare institutions. Review

## **MEDICAL EDUCATION**

**260-270 Dyusupov A.A., Smailova Zh.K., Uzbekova S.Ye., Kairkhanova Y.O., Maukayeva S.B., Orazalina A.S., Kozhanova S.K., Uzbekov D.Ye., Dyusenbayeva A.B.**

Analysis of the final assessment of disciplines of students of the School of Medicine in 2022-2023 academic year

## **CLINICAL CASE**

**271-274 Kaskabayeva A.Sh., Kapanova G.K., Botabaeva A.S., Bekisheva A.K.**

Variant of adult-onset Still's disease: case report

**275-279 Goremykina M.V., Yeshmukhamet M.M., Ilyas Zh.A., Berekenova A.M., Zhandarbekova B.B.**

Granulomatous Polyangiitis (Wegener's Granulomatosis) in the practice of a rheumatologist

Received: 15 September 2023 / Accepted: 24 October 2023 / Published online: 28 December 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.6.001

UDC 614.2(517)

## **ANALYSIS OF THE CURRENT SITUATION ON THE AVAILABILITY OF INFORMATION ON ONGOING CLINICAL TRIALS IN THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN**

**Ainur Sibagatova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6399-3810>

**Gulnara Kulkayeva**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-7883-211X>

**Balzhan Kassiyeva**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8452-7146>

**Andrey Avdeyev**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8509-6053>

**Olzhas Turar**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6378-0727>

**Rustam Albayev**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2689-2663>

**Nasrulla Shanazarov**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2976-259X>

**Talgat Nurgozhin**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8036-604X>

**Aissulu Issabekova**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8347-373X>

<sup>1</sup> Medical Center Hospital of the President's Affairs Administration of the Republic of Kazakhstan, Astana, Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup> Salidat Kairbekova National Research Center for Health Development, Astana, Republic of Kazakhstan.

### **Abstract**

Availability of information about clinical trials (CTs) in the country is an important condition for sufficient transparency and quality of CTs. The purpose of this study was to analyze the availability of information about CTs in Kazakhstan. The main method was searching among publicly available sources on the internet. Data from four sources were found and analyzed: two Russian-language ones – the National Database of CTs of the National Center for Expertise of Medicines and Medical Devices and the Russian Federation Register “State Register of Medicines” with data on CTs in Kazakhstan; two English-language ones - the International Clinical Trials Database of the US National Library of Medicine ClinicalTrials.gov and the WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). Data from local ethical commissions were also taken into account. Based on the results of the analysis, the following main conclusions were made: English-language databases were more accessible and informative; the amount of information and its content was different in all four resources; all four resources had missing data. Based on this analysis, some recommendations were made to improve the availability of information about CTs in Kazakhstan.

*Keywords:* clinical trial, Kazakhstan, clinical trial registration, data availability.

### **Абстракт**

## **АНАЛИЗ ТЕКУЩЕЙ СИТУАЦИИ ДОСТУПНОСТИ ИНФОРМАЦИИ О ПРОВОДИМЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЯХ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН**

**Айнур Сибагатова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6399-3810>

**Гульнара Кулкаева**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-7883-211X>

**Балжан Касиева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8452-7146>

**Андрей Авдеев**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8509-6053>

**Олжас Турар**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6378-0727>

**Рустам Албаев**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2689-2663>

**Насрулла Шаназаров**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2976-259X>

**Талгат Нургожин**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8036-604X>

**Айсулу Исабекова**<sup>2</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-8347-373X>

<sup>1</sup> Больница Медицинского центра Управления Делами Президента Республики Казахстан, г. Астана, Республика Казахстан;

<sup>2</sup> Национальный научный центр развития здравоохранения им.С. Каирбековой, г. Астана, Республика Казахстан.

Доступность информации о клинических исследованиях (КИ) в стране является важным условием достаточной прозрачности и качества проводимых КИ. Целью настоящего исследования стал анализ доступности информации о

КИ в Казахстане. Основным методом стал поиск информации о КИ среди общедоступных источников в сети интернет. Были найдены и проанализированы данные четырех ресурсов: двух русскоязычных – Национальная база КИ Национального центра экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий, Российский регистр «Государственный реестр лекарственных средств» с данными о КИ в Казахстане; двух англоязычных – Международная база КИ национальной медицинской библиотеки США ClinicalTrials.gov и Международная платформы регистра клинических исследований ВОЗ International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). Также были учтены данные локальных этических комиссий. По результатам анализа были сделаны следующие основные выводы: англоязычные базы оказались более доступными и информативными; количество информации и ее содержание оказалось разным; на всех ресурсах наблюдались пропущенные данные. На основании данного анализа были даны некоторые рекомендации для повышения доступности информации о КИ в Казахстане.

**Ключевые слова:** клинические исследования, Казахстан, регистрация клинических исследований, доступность данных.

Түйіндеме

## ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНДА ҚАЗІРГІ УАҚЫТТА ЖҮРГІЗІЛЕТІН КЛИНИКАЛЫҚ СЫНАҚТАР ТУРАЛЫ АҚПАРАТТЫҢ ҚОЛЖЕТІМДІЛІГІН АНЫҚТАЙТЫН ТАЛДАУ

**Айнур Сибгатовна<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-6399-3810>

**Гульнара Кулкаева<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-7883-211X>

**Балжан Касиева<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-8452-7146>

**Андрей Авдеев<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-8509-6053>

**Олжас Турар<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-6378-0727>

**Рустам. Албаев<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-2689-2663>

**Насрулла Шаназаров<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-2976-259X>

**Талгат Нургожин<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-8036-604X>

**Айсулу Исабекова<sup>2</sup>**, <http://orcid.org/0000-0002-8347-373X>

<sup>1</sup> Қазақстан Республикасы Президентінің Іс басқармасы Медициналық орталығының ауруханасы, Астана қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup> Салидат Қайырбекова атындағы Ұлттық ғылыми денсаулық сақтауды дамыту орталығы, Астана қ., Қазақстан Республикасы.

Елдегі клиникалық зерттеулер (КЗ) туралы ақпараттың қолжетімділігі жеткілікті ашықтықтың және жүргізілетін КЗ сапасының маңызды шарты болып табылады. Осы зерттеудің мақсаты Қазақстанда КЗ туралы ақпараттың қолжетімділігін талдау болды. Негізгі әдісті интернетте жалпыға қол жетімді дереккөздермен іздеу болып табылады. Төрт дереккөз бойынша мәліметтер табылып талданды: екі орыс тілді-дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығының КЗ ұлттық базасы, Қазақстандағы КЗ туралы деректермен бірге "дәрілік заттардың мемлекеттік тізілімі" ресейлік тіркелімі; екеуі ағылшын тілінде- ClinicalTrials.gov АҚШ Ұлттық медицина кітапханасының халықаралық базасы және ДДҰ International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) клиникалық зерттеулер тізілімінің халықаралық платформасы. Сондай-ақ, жергілікті этикалық комиссиялардың деректері ескерілді. Талдау нәтижелері бойынша келесі негізгі тұжырымдар жасалды: ағылшын тіліндегі мәліметтер базасы қол жетімді және ақпараттар толық берілген; ақпарат мөлшері мен оның мазмұны әр түрлі; барлық ресурстарда мәліметтер аса жеткіліксіз. Осындай талдаулар негізінде Қазақстанда КЗ туралы ақпараттың қолжетімділігін арттыру үшін кейбір ұсыныстар берілді.

**Түйін сөздер:** клиникалық зерттеу, Қазақстан, клиникалық зерттеуді тіркеу, деректердің қолжетімділігі.

### **Bibliographic citation:**

Sibgatova A., Kulkayeva G., Kassiyeva B., Avdeyev A., Turar O., Albayev R., Shanazarov N., Nurgozhin T., Issabekova A. Analysis of the current situation on the availability of information on ongoing clinical trials in the Republic of Kazakhstan // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 6, pp. 7-14. doi 10.34689/SH.2023.25.6.001

Сибгатовна А., Кулкаева Г., Касиева Б., Авдеев А., Турар О., Албаев Р., Шаназаров Н., Нургожин Т., Исабекова А. Анализ текущей ситуации доступности информации о проводимых клинических испытаниях в Республике Казахстан // *Наука и Здравоохранение*. 2023. 6(Т.25). С. 7-14. doi 10.34689/SH.2023.25.6.001

Сибгатовна А., Кулкаева Г., Касиева Б., Авдеев А., Турар О., Албаев Р., Шаназаров Н., Нургожин Т., Исабекова А. Қазақстан Республикасында қазіргі уақытта жүргізілетін клиникалық сынақтар туралы ақпараттың қолжетімділігін анықтайтын талдау // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2023. 6 (Т.25). Б. 7-14. doi 10.34689/SH.2023.25.6.001

### Introduction

Clinical research (CT) is an important part of medical science. CTs are a key stage in the transition of theoretical knowledge into practice, so their importance is difficult to overestimate. Therefore, the quality of clinical trials, which depends on transparency, is ensured, among other things, by registration of clinical trials.

WHO calls for registration of all clinical trials for reasons such as

- “There is a need to ensure that decisions about health care are informed by all of the available evidence
- It is difficult to make informed decisions if publication bias and selective reporting are present
- The Declaration of Helsinki states, “Every clinical trial must be registered in a publicly accessible database before recruitment of the first subject”.
- Improving awareness of similar or identical trials will make it possible for researchers and funding agencies to avoid unnecessary duplication
- Describing clinical trials in progress can make it easier to identify gaps in clinical trials research
- Making researchers and potential participants aware of recruiting trials may facilitate recruitment
- Enabling researchers and health care practitioners to identify trials in which they may have an interest could result in more effective collaboration among researchers. The type of collaboration may include prospective meta-analysis
- Registries checking data as part of the registration process may lead to improvements in the quality of clinical trials by making it possible to identify potential problems (such as problematic randomization methods) early in the research process” [12].

CTs in Kazakhstan are carried out in relatively small numbers. Thus, according to WHO, only 243 CTs were registered in Kazakhstan, which is more than in other Central Asian regions (in Uzbekistan - 65, Kyrgyzstan - 68), but much less than in some other post-Soviet countries like Ukraine (5279 CTs), Belarus (773 CTs) or Georgia (1277 CTs) [11]. V. Koikov et al. discuss the reasons for the relatively small number of CTs in Kazakhstan, highlighting insufficient legislative regulation, bureaucratic barriers and low staff motivation. In addition, the authors of this publication mentioned unsatisfactory transparency or limited access to information about conducted CTs due to the lack of an open register [8].

In this study, we made an attempt to understand whether the situation with the transparency of data on CTs has changed and to analyze the current situation regarding the availability of information on ongoing studies in Kazakhstan.

### Materials and methods

Internet data was used to search for information; using the Google search engine, several databases containing information about CTs registered in Kazakhstan were found in the public domain. The search was carried out in Kazakh, Russian and English using the queries: “clinical trials Kazakhstan”, “registration of clinical trials”. The following databases with data on Cts were found:

1. International CT database of the U.S. National Library of Medicine ClinicalTrials.gov (CT.gov) <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=&cntry=KZ&state=&city=&dist=>

2. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) (WHO platform) <https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform>

3. National CT database of the National Center for Expertise of Medicines and Medical Devices (NCEMMD register) [https://www.ndda.kz/category/reestr\\_KI\\_LS](https://www.ndda.kz/category/reestr_KI_LS)

4. Russian Federation register “State Register of Medicines” with data on clinical trials in Kazakhstan (RF register) (<https://grlsbase.ru/clinicaltrials/clintrailsskz/>)

Data from the clinical trial database were analyzed using descriptive statistics.

To fulfill the purpose of the study, the authors attempted to answer the following questions:

1. How easy it was to find this database;
2. In what language is the CT base;
3. When was the last update;
4. Is it possible to download CT data;
5. How many studies are included in it;
6. How many of them are active;
7. What date was the first and last CT entered;
8. How many CTs have published the results and is there information about this;
9. How many studies were registered prospectively (before the start of recruitment of trial participants);
10. Compare the available registries of CTs, whether there are any matches, and vice versa;
11. What data is collected in each of the databases.

Since in the Republic of Kazakhstan, coordination of the activities of local ethics commissions (LEC) and assessment of compliance of their activities with standards is carried out by the Central Commission on Bioethics (CCB), which is an independent expert body under the authorized body that conducts bioethical examination of documents related to biomedical research, at the planning stage, during execution and after completion in order to ensure the safety and protection of the rights of participants in biomedical research.

[1] We searched for information about CTs on the official websites of the CCB and LEC, which received an opinion based on the results of an ethical review.

### Results

When comparing the databases, it was discovered that the indicators used in the English-language databases are larger in number (23 indicators each) and, accordingly, can provide more information. Thus, the English-language CT.gov and the WHO platform reflect more information on the study design, include the CT identifier, and provide information about the results of the study, both interim and final. The indicators of the Russian-language databases (NCEMMD register- 12 indicators and the RF register - 10 indicators) are almost identical to each other and contain similar information (Table 1).

Table 2 shows the data obtained from a subsequent comparison of four databases of clinical trials conducted or currently being conducted in Kazakhstan. The number of studies at the time of analysis of the relevant databases (August 2023) is different: in CT.gov - 176 CTs, on the WHO platform – 280 CTs, in the NCEMMD register - 95, in the RF register - 96. At the same time, the WHO platform contains all studies registered in CT.gov. There are also 91 CTs in Russian-language databases, the data of which is present in both databases - the RF register and the NCEMMD register.

Table 1.

## Indicators of the CT databases.

| Nd | CT.gov                               | WHO platform                                  | NCEMMD register                              | RF registry                      |
|----|--------------------------------------|---|--|----------------------------------|
| 1  | Status                               | Primary Registry and Trial Identifying Number | Date   | Date                             |
| 2  | States                               | Date of Registration in Primary Registry      | Drug/ medical device                         | International non-propriety name |
| 3  | Interventions                        | Secondary Identifying Numbers                 | Name of the drug/medicine sample under study | A drug                           |
| 4  | Type of study                        | Source(s) of Monetary or Material Support     | International non-propriety name             | Drug form                        |
| 5  | Phase                                | Primary Sponsor                               | Drug form                                    | Dosage                           |
| 6  | Sponsor / collaborators              | Secondary Sponsor(s)                          | Dosage                                       | Manufacturer                     |
| 7  | Type of financing                    | Contact for Public Queries                    | Manufacturer, country                        | Applicant                        |
| 8  | Study design                         | Contact for Scientific Queries                | Applicant, country                           | Sponsor                          |
| 9  | Outcome/Outcome Measurements         | Public Title                                  | Sponsor, country                             | Phase                            |
| 10 | Number of participants               | Scientific Title                              | Name of CT                                   | Study title                      |
| 11 | Gender                               | Countries of Recruitment                      | CT phase                                     |                                  |
| 12 | Age                                  | Health Condition(s) or Problem(s) Studied     | Status                                       |                                  |
| 13 | Registration number (NCT Number)     | Intervention(s)                               |  |                                  |
| 14 | Other identifiers                    | Key Inclusion and Exclusion Criteria          |  |                                  |
| 15 | Name abbreviation                    | Study Type                                    |  |                                  |
| 16 | Beginning of CT                      | Date of First Enrollment                      |  |                                  |
| 17 | Preliminary result                   | Sample Size                                   |  |                                  |
| 18 | Completion of the study              | Recruitment Status                            |  |                                  |
| 19 | First publication about CT           | Primary Outcome(s)                            |  |                                  |
| 20 | Latest published update              | Key Secondary Outcomes                        |  |                                  |
| 21 | Results published for the first time | Ethics Review                                 |  |                                  |
| 22 | Locations                            | Completion date                               |  |                                  |
| 23 | Research documents                   | Summary Results                               |  |                                  |

Results on the ease of finding data on CT conducted in Kazakhstan showed that on the Internet, databases in English appear in the first lines of search results, while the register of drugs of the Russian Federation appears on the third page of the search. The NCEMMD database is not reflected when asked in the Google search engine, but on the NCEMMD website it is located in the "Register of Clinical Trials of the Republic of Kazakhstan" section and is reflected when you click "искать" in the Russian version of the site and "іздей" in the Kazakh version of the site.

In Russian-language databases it is not indicated whether the results of the CTs are published; in the English-language databases this information is present in 22 (12.5%) of 176 CTs in the CT.gov database and in 32 (11.4%) of 280 CTs on the WHO platform.

Data on whether CTs were registered before the start of recruiting participants is available in English-language databases. There are 134 (76.1%) such studies in the CT.gov database, and 209 (74.6%) on the WHO platform.

Table 2.

## Description of the main CT databases.

| Indicators                             | CT.gov  | WHO platform  | NCEMMD register   | RF register                        |
|--|---|---|---|------------------------------------|
| 1                                      | 2   | 3   | 4   | 5                                  |
| <b>Accessibility (ease of finding)</b> | When requested in English it appears in the top lines | When requested in English it appears in the top lines | Does not appear as a search result in any of the three languages examined. It is located on the NCEMMD website in the section "Register of CTs of the Republic of Kazakhstan" and is reflected when you click "искать" in the Russian version of the site and "іздей" in the Kazakh version of the site | Available on the third search page |
| <b>Language of information</b>         | English   | English   | Russian   | Russian                            |



Continuation of Table 2.

| 1   | 2  | 3  | 4  | 5   |
|---|--|--|--|---|
| Update information  | Yes  | Yes  | No   | No  |
| Is it possible to download as a file?   | Yes  | Yes  | No   | Yes, only after using the filter  |
| Number of CIs as of 08/02/2023  | 176  | 280  | 95   | 96  |
| Start and end date of the first CI  | August 2006 - March 2011   | March 5, 1998 - November 18, 2016                            | 07.28.2015 – no information  | April 22, 2014 – no information   |
| Start date of last CI   | August 2023  | 2023-07-11   | 07/09/2021   | May 15, 2023  |
| Number of CTs matched   | 176 in English-language databases  |  | 91 Russian-language databases  |   |
| Number of unique CTs  | 0  | 104  | 4  | 5   |
| Number of trials with published results   | 22 (12.5%)<br>19.3% (for completed 114 CTs)  | 32 (11.4%)   | No data  | No data   |
| Number of CTs registered prospectively (before the start of recruitment of CT participants) | 134 (76.1%)  | 209 (74.6%)  | No data  | No data   |
| CT status   | Active, not recruiting – 11<br>Completed – 114<br>Not yet recruiting) – 4<br>Recruiting – 23<br>Suspended – 1<br>Terminated – 4<br>Unknown – 17<br>Withdrawn - 2 | Authorized – 14<br>Not recruiting – 214<br>Recruiting - 52 _ | Completed – 45<br>Discontinued – 2<br>Suspended – 1<br>Ongoing – 31<br>No information – 16 | Completed – 41<br>Discontinued – 2<br>Ongoing – 31<br>No information - 22 |

Based on the results of a study of information on the CCB website, there is data on registered 29 LEC of scientific organizations and educational organizations, as well as 5 LEC of medical colleges and other organizations. Information about the bioethical examinations carried out for conducting CTs and biomedical research was collected from the official websites of the organizations (Supplementary Table 1). There is no information on the examinations carried out on the official page of the CCB. Of the 29 LEC of scientific and educational organizations, only 8 have annual reports on the examinations carried out in the public domain with the data on the name of the study,

source of funding, name of the organization, status of approval and disapproval of the study. But there is no such information on the websites of LEC medical colleges and other organizations.

There is publicly available information about the examinations carried out at the LEC from 2013 to 2022 for 300 CTs. Thus, information on permission to conduct CTs based on the results of examinations of the LEC coincides with the NCEMMD register in only 5 applications (5.3%). There were 9 matches out of 176 CTs (5.11%) with the CT.gov register and the WHO platform. In the RF registry, 5 applications out of 96 registered coincided (5.2%).

Table 3.

The studies according to LEC data.

| Type of study  | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 | 2021 | 2022 |
|--|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| CT   | 3    | 4    | 3    | 1    | 8    | 14   | 2    | 2    | 3    | 2    |
| Biomedical research  |      | 11   | 14   | 11   | 5    | 6    | 36   | 2    | 17   |      |
| Biomedical research using biospecimens                     |      |      |      |      | 1    | 3    | 10   | 19   | 3    |      |
| Research involving humans                                  |      |      |      |      | 9    |      | 1    | 1    |      |      |
| Research involving animals                                 |      |      | 4    | 8    | 29   |      | 12   | 37   |      | 6    |
| Research using biospecimens and research involving animals |      |      |      |      |      |      | 2    | 5    |      | 1    |
| Biomedical research involving people and animals           |      |      |      |      | 5    |      |      |      |      |      |
| TOTAL  | 3    | 15   | 21   | 20   | 57   | 23   | 63   | 66   | 23   | 9    |

## Discussion

The main conclusions of this study were the following:

1. Availability of English-language databases and limitations of Russian-language databases
2. Discrepancy between the amount of information and its content in the four databases
3. Incomplete data

Each of these findings has been discussed below.

### 1. Availability of English-language databases and limitations of Russian-language databases

To find information about CTs in English, the least amount of effort was spent; the data was obtained by requesting registered CTs; both platforms (CT.gov and the WHO platform) showed results for Kazakhstan immediately when applying the appropriate filter. Data from both resources can be downloaded as a file that can be easily converted to Excel format. However, it is worth noting that the prevalence of English proficiency in Kazakhstan is unknown to the authors. There is a report from the Education First organization, which conducts annual tests of English language proficiency in more than a hundred countries around the world, and according to their data, Kazakhstan has Very Low Proficiency of the English language. [5] Low English language proficiency likely poses some limitations in the availability of these data to the general public.

Data from Russian-language sources are reflected much later, as in the case of the RF Register, which was found only on the third page of Google results, or are located on the NCEMMD website in the section with the CT register in which it is logical to enter search parameters, but in order to see the data of all available CTs you need to click on the “search / izdeu” icon without entering any search parameters, which seems to the authors not the most obvious way to search. In addition, the data could not be downloaded as a single file, which requires additional manipulations to save the data as a file. Thus, to find aggregated information about CTs conducted in Kazakhstan, it is better to search in English, as well as directly on the NCEMMD website.

### 2. Discrepancy between the amount of information and its content in the four databases

At this point, we also see differences in Russian-language sources and English-language ones. Both English-language sites provide preliminary information about how their CT databases were formed, based on what requirements, what reasons are behind the collection of CT data, etc. Thus, the WHO platform accepts data on CTs from other primary registries and, accordingly, sets a number of requirements for them, such as a list of indicators that must be included in the register, accessibility, clear identification of CTs, data management etc. (<https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform/network/registry-criteria>). In total, the WHO platform has 17 primary data sources, which include both international and national CT registries (<https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform/network/primary-registries>), including the CT.gov, which explains the presence of all CT register data on the WHO platform, as well as their uniformity in content.

Unfortunately, the authors were unable to find information on how the data gets into the CT registers of the

Republic of Kazakhstan and the Russian Federation. However, it is logical to assume that since NCEMMD (on which website the register of CT of the Republic of Kazakhstan is posted) is responsible for conducting the examination of CTs of drugs, which is a mandatory step in obtaining permission to conduct CTs from the authorized body of the Committee for Medical and Pharmaceutical Control of the Ministry of Health, it has information about all submitted applications for conducting CTs in Kazakhstan and, accordingly, has the opportunity to create a register of CTs in the Republic of Kazakhstan. However, the final decision on permission is issued by the authorized body on the basis, inter alia, of the examination of materials from CTs of medicinal products, carried out by the National Center for Drug Control, and the ethical examination carried out by the CCB, in accordance with the current legislation of the Republic of Kazakhstan. [2]

### 3. Incomplete data

In addition, the registers of the Republic of Kazakhstan and the Russian Federation do not contain such important information as study results, contact person, the study design, inclusion/exclusion criteria, number of planned participants, etc. All this information is critical for transparency and improving the quality of CTs. According to many international requirements, registration of a CT must be carried out before the first participant in a CT is recruited, which is a prerequisite for publishing the results of a CT in many peer-reviewed journals. However, such information is not available in the registers of the Republic of Kazakhstan and the Russian Federation. According to the WHO platform and CT.gov registry, about three quarters of all CTs conducted in the Republic of Kazakhstan were registered before the start of recruitment of study participants. These results are consistent with data obtained from the register by the CT.gov study team Lamberink HJ et al., which demonstrates that 72.6% (69 of 95) in 2016 were registered before the start of recruitment of study participants [9]. Slightly different data were obtained by Mustafa Al-Durra et al, namely, 71.2% of published articles on the results of CT indicated the identifier of the registered CT and only 41.7% registered the CT prospectively. [3]

Also, only 12.5% (19.3%) and 11.4% of Kazakhstani CTs have data on published results according to the CT.gov registry and the WHO platform, respectively. This is much less compared to publications in other countries. For example, according to a study conducted in New Zealand, 88.6% of the results of CTs performed from 1999 to 2017 were disseminated [7], in Hungary 24.1% of studies did not have published results [11], in the Netherlands 77% of CTs had published results [6], which makes the share of CT with published results in Kazakhstan very small. All of the above studies stipulate that publication as an article in a scientific journal takes some time, however the primary registries of the WHO platform allow preliminary and final results to be published directly on these platforms so that the interested public can have access to information about what was studied and what the results were received.

Many international and academic requirements (<https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/manage-recs/background>) require that investigators, authors, sponsors, editors, and publishers have ethical obligations regarding the publication and dissemination of research

results. [4] Researchers are obliged to publish the results of their studies on people and are responsible for the completeness and accuracy of their reports to the CCB and/or LEC, but based on the results of searching for information about obtaining a positive decision from the ethical commission, it suggests that in only 23.5 % of websites of officially registered LEC contain information about applications that have received approval. Thus, the availability of information about CTs in the Republic of Kazakhstan on the websites of the LEC and the CCB is limited. In the vast majority of cases, the general public does not know which applications have been approved by ethical commissions, whether the implementation of the principles of safety, justice and benefit for research participants is monitored by ethical commissions; theoretically, such information could be useful for potential participants in CTs, other ethical commissions and clinics as potential bases for CTs. However, given the voluntary nature of the work of ethical commissions, probably the best solution would be to introduce reporting on the results of the examination and monitoring of ethical commissions into the CT register, as is done on the resources of the WHO platform (<https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform/network/registry-criteria>) without obliging liability to LEC.

### Conclusion

The analysis of the current situation on the availability of information on CTs in Kazakhstan demonstrated that the Kazakhstani Russian-language register exists, but finding it requires knowledge of the procedures for obtaining permission to conduct CT, and therefore the existence of the NCEMMD website. More accessible sources of information are the English-language WHO platform and the CT.gov registry. However, all the sources found by the authors have a significant proportion of incomplete or missing data on important indicators such as the presence of published results, prospective registration of CTs, details of the study design and the planned number of participants in Russian-language registers.

Thus, to improve the quality of data on CTs conducted in Kazakhstan, to increase the transparency and quality of CTs, to increase the availability of information about CTs both for potential participants and their close ones, for researchers, for potential sponsors, we offer the following:

1. Make the Kazakhstan register available when searching on Google
2. Make register data available in Kazakh and English languages
3. Add indicators as standard ones for primary registers of the WHO platform
4. Strive for the Kazakh registry to become the primary registry of the WHO platform and/or register Kazakhstani CTs in the primary WHO registries
5. Oblige research teams to register CTs in the Kazakhstan registry with regular updates of information as the research progresses
6. Creation of a legal basis for ensuring the operation of the register, that is, ensuring that measures are taken, if necessary, based on the register data or lack of it.
7. Ensure openness and accessibility on the websites of the LEC and the CCB about the passage of ethical examination to ensure biosafety for conducting CTs, as well

as the results of ongoing and final monitoring of CTs carried out by LEC.

### Funding

The Science Committee of the Ministry of Science and Higher Education of the Republic of Kazakhstan Grant №BR18574198 received for the scientific and technical program «New approaches to the organization and conduct of clinical trials in Kazakhstan fund this research. Creation of a system for clinical trials coordination».

**Authors contributed.** All authors contributed equally.

**Conflict of Interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Publication details:** This material has not been published in other publications and is not pending review by other publishers.

### Literature:

1. Об утверждении Положения по Центральной комиссии по биоэтике Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан. 2020. <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2000021512> (Дата обращения: 10.07.2023)
2. Об утверждении правил проведения клинических исследований лекарственных средств и медицинских изделий для диагностики вне живого организма (in vitro) и требования к клиническим базам и оказания государственной услуги "Выдача разрешения на проведение клинического исследования и (или) испытания фармакологических и лекарственных средств, медицинских изделий" <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2000021772> (Дата обращения: 10.07.2023)
3. Al-Durra M., Nolan R.P., Seto E., Cafazzo J.A. Prospective registration and reporting of trial number in randomised clinical trials: global cross sectional study of the adoption of ICMJE and Declaration of Helsinki recommendations // *Bmj*, 2020. 369, m982. <https://doi.org/10.1136/bmj.m982> (Дата обращения: 10.07.2023)
4. *Declaration of Helsinki – Ethical principles for medical research involving human subjects*, 2013. <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/> (Дата обращения: 10.07.2023)
5. *Epi E.F.* EF English Proficiency Index A Ranking of 112 Countries and Regions by English Skills. 2021. <https://www.ef.com/assetscdn/WIBlwq6RdJvcD9bc8RMd/c/efcom-epi-site/reports/2021/ef-epi-2021-english.pdf> (Дата обращения: 10.07.2023)
6. *Huiskens J., Kool B.R., Bakker J.M., Bruns E.R., de Jonge S.W., Olthof P.B., van Rosmalen B.V., van Gulik T.M., Hooft L., Punt C.J.* From registration to publication: A study on Dutch academic randomized controlled trials // *Res Synth Methods*, 2020. 11(2), 218-226. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1379> (Дата обращения: 09.08.2023)
7. *Jull A., Walker N.* Trial registration and time to publication in a retrospective cohort of publicly funded randomised controlled trials in New Zealand 1999-2017 // *BMJ Open*, 2022. 12(10), e065050. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-065050> (Дата обращения: 10.07.2023)
8. *Koikov V., Abduazhitova A. et al.* Creation of motivational mechanisms for the development of the clinical

trials market in the Republic of Kazakhstan: Policy Brief // Journal of Health Development, 2019. 34 (Special Issue), 4-15. <https://doi.org/https://doi.org/10.32921/2225-9929-9929-2019-34-4-15> (Дата обращения: 10.09.2023)

9. Lamberink H.J., Vinkers C.H., Lancee M., Damen J.A., Bouter L.M., Otte W.M., Tijdink J.K. Clinical Trial Registration Patterns and Changes in Primary Outcomes of Randomized Clinical Trials From 2002 to 2017 // JAMA Intern Med, 2022. 182(7), 779-782. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2022.1551> (Дата обращения: 10.10.2023)

10. Sándor-Bajusz K.A., Kraut A., Baasan O., Márovics G., Berényi K., Lohner S. Publication of clinical trials on medicinal products: follow-up on trials authorized in Hungary // Trials, 2022. 23(1), 330. <https://doi.org/10.1186/s13063-022-06268-y> (Дата обращения: 10.10.2023)

11. World Health Organization. Number of trials by country or area. Retrieved 10.09. From <https://www.who.int/observatories/global-observatory-on-health-research-and-development/monitoring/number-of-clinical-trials-by-year-country-who-region-and-income-group> (Дата обращения: 4.07.2023)

12. World Health Organization. Trial registration. Retrieved 10.09 from <https://www.who.int/clinical-trials->

registry-platform/network/trial-registration (Дата обращения: 5.07.2023)

#### References: [1-2]

1. Ob utverzhdenii Polozheniya po Tsentral'noi komissii po bioetike Prikaz Ministra zdravookhraneniya Respubliki Kazakhstan [Order on approval of the Regulations on the Central Commission on Bioethics] (2020). <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2000021512> (accessed: 10.07.2023) [in Russian]

2. Ob utverzhdenii pravil provedeniya klinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv i meditsinskikh izdelii dlya diagnostiki vne zhivogo organizma (in vitro) i trebovaniya k klinicheskim bazam i okazaniya gosudarstvennoi usluzhi "Vydacha razresheniya na provedenie klinicheskogo issledovaniya i (ili) ispytaniya farmakologicheskikh i lekarstvennykh sredstv, meditsinskikh izdelii" [On approval of the rules for conducting clinical trials of medicines and medical devices for diagnostics outside a living organism (in vitro) and the requirements for clinical sites and the provision of the state service "Issue of permission to conduct a clinical trial and (or) test of pharmacological and medicinal products, medical devices"] <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2000021772> (accessed: 10.07.2023) [in Russian]

#### Corresponding author:

**Ainur Sibagatova**, Master of Health Administration, Medical Centre Hospital of President's Affairs Administration of the Republic of Kazakhstan;

**Address:** Kazakhstan Astana, Mangilik El str. 80.

**E-mail:** Sibagatova.ainur@gmail.com, Sibagatova@bmc.mcupd.kz,

**Phone:** +7 707 996 9464, +7(7172) 70-81-02

Received: 29 August 2023 / Accepted: 24 October 2023 / Published online: 28 December 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.6.002

UDC 618.146-006

## CHALLENGES OF FALSE POSITIVE CYTOLOGICAL RESULTS IN CERVICAL CANCER SCREENING: THE FUTURE PERSPECTIVE OF MORE RELIABLE TESTING METHODS

**Alisher Aitkaliyev**<sup>1\*</sup>, <http://orcid.org/0009-0002-9624-2663>

**Nazira Bekenova**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-3312-3299>

**Tamara Vochshenkova**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-0935-6217>

**Balzhан Kassiyeva**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-8452-7146>

**Serik Alibekov**<sup>1</sup>

**Nasrulla Shanazarov**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-2976-259X>

<sup>1</sup> Medical Centre Hospital of President's Affairs Administration of the Republic of Kazakhstan, Science and gerontology Department, Astana, Republic of Kazakhstan.

### Summary

**Introduction:** Cervical dysplasia caused by human papillomavirus is a significant public health concern that might lead to cervical cancer, particularly in the developing world. The cervical cancer preventative screening program in Kazakhstan needs more sophisticated screening methods for improving early detection and management, which can ultimately reduce the burden of this disease on women's health.

**Aim:** The aim of this study was to elicit false positive results as a major shortcoming of a current screening method and to recommend more accurate testing algorithms.

**Materials and Methods:** Study design: Modelling study, encompassing a period between 2016-2023 in The Medical Centre Hospital of President's Affairs Administration of the Republic of Kazakhstan, Astana, Kazakhstan. The diagnoses of cervical dysplasia based upon cytological and human papillomavirus (HPV) DNA tests were collected in a hospital database (Infomed) and further analysed through GraphPad software.

**Results and discussions:** HPV-negative tests occurred in 30.43% (2016), 45.45% (2017), 28.20% (2018), 42.5% (2019), 35.71% (2020), 32.14% (2021), 21.15% (2022), and 54.45% (2023) of the total amount of patients. Nevertheless, they were diagnosed with mild dysplasia. While screening saves lives, it's important to acknowledge that false positives are inevitable without optimisations, and excessive testing can lead to substantial harm, including unnecessary treatments and a burden on the healthcare system.

**Conclusion:** Improvements in specificity might lead to a reduction in false positive results and an increase in the accuracy of referrals for colposcopy. The utilization of dual-staining with p16/Ki-67 cytology appears promising as a biomarker-based method for determining further steps in cervical cancer screening.

**Keywords:** Cervical dysplasia, cervical cancer screening, human papillomavirus, HPV genotype, p16/Ki-67 cytology

### Резюме

## ВЫЗОВЫ ЛОЖНОПОЛОЖИТЕЛЬНЫХ ЦИТОЛОГИЧЕСКИХ РЕЗУЛЬТАТОВ В СКРИНИНГЕ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ: ПЕРСПЕКТИВЫ БОЛЕЕ НАДЕЖНЫХ МЕТОДОВ ТЕСТИРОВАНИЯ

**Алишер Айткалиев**<sup>1\*</sup>, <http://orcid.org/0009-0002-9624-2663>

**Назира Бекенова**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-3312-3299>

**Тамара Вочшенкова**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-0935-6217>

**Балжан Касиева**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-8452-7146>

**Серик Алибеков**<sup>1</sup>

**Насрулла Шаназаров**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-2976-259X>

<sup>1</sup> Больница Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан, Отдел науки и геронтологии, г. Астана, Республика Казахстан.

**Введение:** Дисплазия шейки матки, вызванная вирусом папилломы человека, представляет собой значительную проблему для общественного здоровья, которая может привести к раку шейки матки, особенно в развивающихся странах. Программа скрининга для предотвращения рака шейки матки в Казахстане требует более совершенных методов скрининга для улучшения ранней диагностики и управления, что в итоге может снизить бремя этого заболевания для здоровья женщин.

**Цель:** целью данного исследования было выявление ложноположительных результатов как основного недостатка текущего метода скрининга и рекомендация более точных алгоритмов тестирования.

**Материалы и методы:** Дизайн исследования: Моделированное исследование, охватывающее период с 2016 по 2023 год в Больнице Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан, Астана, Казахстан. Диагноз дисплазии шейки матки, основанный на цитологических и молекулярно-генетических тестах на вирус папилломы человека (HPV), был собран в базе данных больницы (InfoMed) и дополнительно проанализирован с использованием программного обеспечения GraphPad.

**Результаты и обсуждение:** Отрицательные результаты HPV выявлены у 30,43% (2016), 45,45% (2017), 28,20% (2018), 42,5% (2019), 35,71% (2020), 32,14% (2021), 21,15% (2022), 54,45% (2023) от общего числа пациентов. Тем не менее, у них была диагностирована легкая дисплазия. Несмотря на то, что скрининг спасает жизни, важно признать, что ложноположительные результаты неизбежны без оптимизации, и избыточное тестирование может привести к значительному вреду, включая необоснованные лечения и нагрузку на систему здравоохранения.

**Вывод:** Улучшение специфичности может привести к уменьшению ложноположительных результатов и повышению точности направлений на колпоскопию. Использование двойной окраски с цитологией p16/Ki-67 кажется перспективным методом на основе биомаркеров для определения дальнейших шагов в скрининге рака шейки матки.

**Ключевые слова:** дисплазия шейки матки, скрининг рака шейки матки, вирус папилломы человека, генотип ВПЧ, цитология p16/Ki-67.

Түйіндеме

## **ЖАТЫР МОЙНЫ ОБЫРЫНЫҢ СКРИНИНГІНДЕГІ ЖАЛҒАН ПОЗИТИВТІ ЦИТОЛОГИЯ НӘТИЖЕЛЕРІНІҢ ҚИЫНДЫҚТАРЫ: СЕНІМДІРЕК ТЕСТІЛЕУ ӘДІСТЕРІНІҢ ПЕРСПЕКТИВАЛАРЫ**

**Алишер Айткалиев**<sup>1\*</sup>, <http://orcid.org/0009-0002-9624-2663>

**Назира Бекенова**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-3312-3299>

**Тамара Вочшенкова**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-0935-6217>

**Балжан Касиева**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-8452-7146>

**Серик Алибеков**<sup>1</sup>

**Насрулла Шаназаров**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-2976-259X>

<sup>1</sup> Қазақстан Республикасы Президентінің Іс басқармасы Медициналық орталығының ауруханасы, Отдел науки и геронтологии, Астана қ., Қазақстан Республикасы.

**Кіріспе:** Дамушы мемлекеттерде адам папилломавирусынан туындаған жатыр мойнының дисплазиясы жатыр мойны обырына әкелуі мүмкін денсаулық сақтаудың маңызды проблемасы болып табылады. Қазақстандағы жатыр мойны обырының алдын алу бойынша скринингтік бағдарлама ерте диагностика мен басқаруды жақсарту үшін скринингтік тексеру әдістерін жетілдіруді талап етеді.

**Материалдар мен тәсілдер.** Зерттеу дизайны: Қазақстан Республикасы Президенті Әкімшілігінің Медициналық орталығының ауруханасында 2016 жылдан 2023 жылға дейінгі кезеңді қамтитын модельдік зерттеу, Астана, Қазақстан. Бұл зерттеудің мақсаты қазіргі скрининг әдісінің негізгі кемшілігі ретінде жалған-оң нәтижелерді анықтау және дәлірек тестілеу алгоритмдерін ұсыну болып табылады.

**Әдістері:** Жатыр мойны дисплазиясының диагностикасы адам папилломавирусына (HPV) цитологиялық және молекулярлық-генетикалық сынақтар негізінде аурухананың дерекқорынан (InfoMed) жиналды және GraphPad бағдарламалық құралының көмегімен әрі қарай талданды.

**Нәтижелер және талқылау:** HPV теріс нәтижелері науқастардың жалпы санынан 30,43% (2016), 45,45% (2017), 28,20% (2018), 42,5% (2019), 35,71% (2020), 32,14% (2021), 21,1% (2022), 54,45% (2023) екені анықталды. Алайда оларға жеңіл дисплазия диагнозы қойылды. Скрининг өмірді сақтап қалса да, оңтайландырусыз жалған оң нәтижелер болмай қоймайтынын мойындау маңызды, ал артық тестілеу денсаулық сақтау жүйесіне артық ауыртпалықты қоса, қажетсіз ем елеулі зиянға әкелуі мүмкін.

**Қорытынды:** Жақсартылған спецификалық жалған-оң нәтижелердің төмендеуіне және кольпоскопияға сілтемелердің дәлдігінің жоғарылауына әкелуі мүмкін. p16/Ki-67 цитологиясымен қосарланған бояуды пайдалану жатыр мойны обырын скринингтің келесі қадамдарын бағыттау үшін биомаркер негізіндегі перспективалы әдіс болып көрінеді.

**Негізгі сөздер:** жатыр мойны дисплазиясы, жатыр мойны обырының скринингі, адам папилломавирусы, HPV генотипі, p16/Ki-67 цитологиясы.

**Bibliographic citation:**

Aitkaliyev A., Bekenova N., Vochshenkova T., Kassiyeva B., Alibekov S., Shanazarov N. Challenges of false positive cytological results in cervical cancer screening: the future perspective of more reliable testing methods // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 6, pp. 15-21. doi 10.34689/SH.2023.25.6.002

Айтқалиев А., Бекенова Н., Вочшенкова Т., Касиева Б., Алибеков С., Шаназаров Н. Вызовы ложноположительных цитологических результатов в скрининге рака шейки матки: перспективы более надежных методов тестирования // *Наука и Здравоохранение*. 2023. 6(Т.25). С. 15-21. doi 10.34689/SH.2023.25.6.002

Айтқалиев А., Бекенова Н., Вочшенкова Т., Касиева Б., Алибеков С., Шаназаров Н. Жатыр мойны обырының скринингіндегі жалған позитивті цитология нәтижелерінің қиындықтары: сенімдірек тестілеу әдістерінің перспективалары // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2023. 6 (Т.25). Б.15-21. doi 10.34689/SH.2023.25.6.002

**Introduction**

Most human papillomavirus (HPV) infections are temporary and become undetectable within 12 to 24 months (10). However, in some women where the infections persist, there is a significant risk of developing precancerous conditions. Numerous studies have affirmed that persistent infection with an oncogenic HPV type is the primary risk factor for the development of cervical intraepithelial neoplasia (CIN), which can vary in severity from CIN1 to CIN3, and ultimately, cancer (25, 18, 2, 14).

The natural progression of CIN lesions differs based on their grade. CIN1 is categorized as a low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL). Statistical data indicates that over 70–80% of CIN1 lesions either spontaneously regress without treatment or become undetectable (10, 15). Consequently, CIN1 is often considered more of a state of infection than an advanced stage of disease. Detecting CIN1 following an HPV infection does not necessarily signify disease progression, and observed clearance rates may be due to the inability to detect the infection (18). Therefore, caution is advised when interpreting clearance rates.

In contrast, CIN2 and CIN3 are designated as high-grade dysplasia or high-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL). CIN2 exhibits two distinct pathways: the annual regression rate for CIN2 in adult women is estimated to fall between 15% and 23%, with up to 55% experiencing regression within 4–6 years (15, 21). Approximately 2% of CIN2 lesions advance to CIN3 within the same timeframe. CIN3 is recognized as a genuine precancerous stage with the potential to progress to invasive cancer, occurring at a rate of 0.2% to 4% within 12 months (15, 7).

Untreated CIN3 carries a 30% probability of evolving into invasive cancer over a span of 30 years. However, when appropriately treated, only about 1% of CIN3 cases progress to invasive cancer (15, 7, 25). Adenocarcinoma of the cervix, distinct from squamous cell carcinoma, originates from the glandular epithelium of the endocervical canal, with its immediate precursor being adenocarcinoma in situ (19).

The introduction of organized cervical cancer screening programs has played a role in reducing cervical cancer incidence and mortality in various Western countries. The program to reduce mortality from cervical cancer in Kazakhstan is based on three main principles (1):

1. Primary Prevention: Promoting a healthy lifestyle and eliminating potential risk factors, as well as vaccinating specific population groups.

2. Secondary Prevention: Implementing high-quality and well-organized screening for women in the population.

3. Standardizing the diagnosis and treatment protocols for invasive cervical cancer and providing palliative care, following uniform guidelines for all.

The primary screening involves collecting material for cytological examination from the cervix –conventional and liquid-based cytology using the Papanicolaou method (Pap test), performed once every 5 years (1).

Medical Centre Hospital of the President's Affairs Administration of the Republic of Kazakhstan is one of the leading hospitals in Kazakhstan with its state-of-the-art technology and high-profile health professionals. Such a combination can guarantee that the hospital is among the first adapters of national screening programs while many other hospitals throughout Kazakhstan might not be as successful due to the lack of health professionals, finances, facilities, and laboratories. The hospital can serve as a marker for how national screening programs to fight cervical cancer are being implemented and what results are being acquired.

Based on a database of patients who have gone through cytology and HPV co-testing screening from 2016 and 2023, it has been observed an increasing number of women with abnormal Pap smears (cervical dysplasia), – from ASCUS (Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance) to LSIL or HSIL with or without positive HPV. This raises the question of the possibility of false positive results, as cervical dysplasia cannot appear without the existence of HPV in the body.

This study aimed to elicit the possibility of a false positive screening result within an organized cervical cancer screening program due to the design of the screening program itself, – taking cytology tests (Pap test) as a primary testing method instead of HPV molecular test as a primary testing step during screenings. The relevance of our report might be taken into consideration in order to reduce over-treatment, patient anxiety and adherence to multiple screenings due to false positive results, and an overall reduction of healthcare system burden.

**Methods****Cytological and PCR testing**

Samples from the cervix are collected by experienced gynecologists using FLOQSwabs in eNAT medium (Copan, Besozzo, Italy) for the detection of HPV DNA.

Samples for the Thin Prep Pap test were obtained by inserting a cytobrush into the endocervical canal, which were then immediately placed in containers with Thin Prep transport medium containing methanol. The samples were stored at a temperature of 15 to 20°C and delivered to the laboratory within 4 hours of collection.



On the Thin Prep 2000 processor (Cytoc Corporation, USA), preparations were made and stained with the Papanicolaou stain. Cervical cytology samples were classified based on the Bethesda System terminology (TBS): Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance (ASCUS), Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion (L-SIL), High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion (H-SIL). The histological grading of the severity of the lesion depends on the quantity and location of immature undifferentiated cells within the epithelial layer - its stratification. CIN I - undifferentiated cells occupy the lower third of the epithelial layer. CIN II - immature cells occupy the lower two-thirds of the epithelial thickness; CIN III (including severe dysplasia and preinvasive cancer) - abnormal immature cells occupy more than two-thirds of the epithelial thickness or the entire thickness, but there is no invasion into the underlying stroma.

#### HPV PCR DNA testing

Since 2015, the Hospital has been using PCR test kits with amplifiers "iQ5 iCycler," "CFX96," and the "RealBest Diagnostics" program for HPV PCR testing. A segment of the purified DNA initially used for HPV PCR detection, underwent genotyping. Subsequently, 10 µL of template DNA was subjected to amplification. This program automates all the operations for analysis, rejection, and result calculations. Samples were processed on the DX-Real-Time System PCR analyzer.

#### Diagnosis

There are varying degrees of dysplasia in cervical lesions. According to the Lower Anogenital Squamous Terminology (LAST) project, pathologists categorized these specimens as either low-grade squamous intraepithelial lesions (LSIL) or high-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL). LSIL, which was traditionally known as CIN1 or mild dysplasia, typically does not necessitate immediate treatment and should be managed conservatively. Patients diagnosed with LSIL are typically advised to return for follow-up in one year, which involves a repeat Pap smear along with HPV molecular testing. This approach is taken because a majority of LSIL lesions tend to regress on their own.

In contrast, HSIL, traditionally referred to as CIN2/3 or CIS typically requires a more proactive approach to treatment. Patients diagnosed with HSIL often undergo an excisional procedure to address the condition effectively.

#### Data sourcing

The Medical Center Hospital of the President's Affairs Administration of the Republic of Kazakhstan (The Hospital) has a well-organized cohort of women over the age of 18, with a population of over 10,000 individuals. Since 2016, as part of the mandatory preventive examination, all women have undergone gynecological examinations, including liquid-based cytological analysis of cervical smears stained with the Papanicolaou method. In case of atypical results, PCR detection and quantitative determination of DNA from high-risk human papillomaviruses 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, and 59 genotypes are conducted, and if the test is positive, colposcopy is performed. The hospital maintains control over timely screening, operates a notification and tracking system for abnormal results, and actively invites individuals for screening, making screening a top priority. The team of specialists is highly qualified at all stages of screening.

The study involves a retrospective analysis of real-time PCR and liquid cytology findings obtained in the Hospital laboratory during the periods of December 2016, 2017, 2018, 2019, 2020, 2021, and 2022. The examined results were obtained from women in the Kazakh population aged 18 and above who visited the hospital for routine cervical cancer screening. Results from women with a known diagnosis of cervical cancer were included in a separate group.

#### Data Sources:

"Report on Malignant Diseases" (form No. 7) for the Republic of Kazakhstan for the years 2016 and 2022.

Data from the National Center for Healthy Lifestyle Formation on the results of screening examinations of target population groups in Kazakhstan for the years 2016 and 2022.

Data from the hospital's laboratory service on the results of cytological examination of cervical smears stained with the Papanicolaou method and real-time PCR for the detection of high-risk human papillomavirus DNA (12 genotypes).

Data from the hospital's "InfoMed" information database: demographic, clinical, and laboratory data.

#### Ethics

The study was conducted in accordance with the Helsinki Declaration and was approved by the Local Ethics Committee (Protocol No. 3, dated 9.08.2022). Informed consent from patients was not required for this study because all the data used were obtained as part of routine comprehensive preventive examinations from the laboratory without the inclusion of personal data. Furthermore, each patient at the hospital provides consent for their data to be entered into the hospital's information system, "InfoMed" and for their data to be used in scientific research.

#### Results and Discussion

In 2016 and 2017, 23 and 22 women (ages ranging between 25 (min) and 69 (max), and an average being 42.89 and 42.36 years old, respectively) were diagnosed with cervical neoplasia. 9 women in 2016 were diagnosed with less aggressive mild dysplasia (CIN1) while the rest were diagnosed with severe dysplasia (CIN2 and CIN3) (n=14), which is almost inversely to 2017 where the majority were diagnosed with mild dysplasia (n=16). However, HPV testing performed on all women elicited negative results in 7 out of 23 women in 2016, and 10 out of 22 women in 2017.

In 2018, 39 women were diagnosed with cervical dysplasia, the youngest being 23 and the oldest 71 years old, with the average being 40.89 years old. Cytological examination of cervical smears stained with Papanicolaou staining showed that 2 patients were displaying abnormal cytologic changes that are suggestive of dysplasia, 26 patients with mild dysplasia, and 11 with severe dysplasia. Contrastingly, PCR tests showed no HPV in 17 women.

Similarly, 40 and 42 women were diagnosed with cervical dysplasia in 2019 and 2020, respectively. The average age for 2019 was 41.42 (min/max=22/68), and 37.35 (min/max=23/68) for 2020. But during performing subsequent tests for HPVs, 17 out of 40 women in 2019 and 15 out of 42 women in 2020 showed negative results. Nonetheless, 25 and 33 women were diagnosed with CIN1 in 2019 and 2020, respectively, while others were diagnosed with CIN2-3.

2021 wasn't much of an exception among other years, with 28 women with ages ranging between 23 and 62 (average=41.42) diagnosed with cervical dysplasia, and 25 of them were diagnosed with mild dysplasia, though 9 patients out of total tested negative for HPVs.

In 2022 and 2023 the respective 52 and 101 women were registered with cervical neoplasia (the vast majority were diagnosed with CIN1 (47 in 2022, 98 in 2023)). The average age for both years was 38 years, (min/max=24/73 and =21/59 in 2022 and 2023, respectively). 11 women out of 52 tested negatives for the HPV PCR test in 2022, and a half (55 out of 101) tested negative in 2023.

The average age range of women diagnosed with cervical dysplasia between 2016 and 2023 is on par with the global statistical results, – for instance, annually approximately 250,000 to 1 million women aged between 25 and 35 years in the United States receive a diagnosis of cervical dysplasia (5).

Cervical neoplasia is the term used to describe the abnormal growth of cells in the cervix, the lower part of the uterus that connects to the vagina. Numerous studies have consistently affirmed that persistent infection with high-risk types of human papillomavirus (HPV) is the primary contributing factor to the development of cervical intraepithelial neoplasia (CIN), which encompasses CIN1 to CIN3 and the potential for cancer progression (18, 25, 14). Specifically, the VIVIANE study has identified HPV33 and HPV16 as having the strongest associations with the risk of CIN development, followed by HPV18, HPV31, and HPV45 (18). Moreover, it is supported by other statistical analyses which concluded that HPVs are responsible for the development of 99.7% of cervical cancer in women as a result of untreated cervical dysplasia (13, 17). All these findings state that HPV is essential for the development of cervical dysplasia. However, as shown from our results, HPV-negative tests occurred in 30.43% (2016), 45.45% (2017), 28.20% (2018), 42.5% (2019), 35.71% (2020), 32.14% (2021), 21.15% (2022), 54.45% (2023) of the total amount of patients diagnosed with cervical dysplasia. This raises a concern revolving around the significant number of false-positive results for women who participate in cervical screening programs in the hospital. Screenings for women for gynaecological abnormalities first involve liquid-based cytology (LBC), and if abnormalities are found then molecular testing for HPV infection is performed. However, HPV DNA testing as a screening tool has already proven to be more effective in detecting cervical dysplasia than cytology tests (20). Our results can be also supported by the recent study that stated primary LBC screening approach results in approximately 95 false-positive results, with a confidence interval of 93% to 97% (8). Additionally, this screening misses approximately 4.9 cases of CIN grade 2/3 per 1000 women (95% Confidence Interval (CI) ranging from 3.5 to 6.7).

Screening tests themselves, while valuable, are not without their limitations when it comes to adequately identifying CIN. According to figures from a Koliopoulos review (12), out of every 1000 women screened, 20 will be diagnosed with CIN of grades 2 or 3 (CIN2/3). Cytology alone can detect 15 of these women, while screening with HPV testing would identify an additional 3 who might have been missed with cytology. This heightened sensitivity of

HPV testing, however, does come at the cost of reduced specificity compared to LBC.

The increased confidence in primary HPV testing, as opposed to undergoing cytology testing alone (performed at the same frequency), is due to the heightened sensitivity of the HPV test (22, 9). It correlates with the Cochrane database of systematic reviews that concluded a negative HPV test could be more reassuring (12). Recent multicentre studies have provided evidence that HPV-based screening offers greater protection against invasive cervical carcinomas compared to cytology-based screening (11, 20). In these studies, the recorded cumulative incidence of cervical cancer was lower than 5.5 years after receiving a negative HPV test result compared to 3.5 years after a negative cytology result. This empirical evidence suggests that 5-year screening intervals for HPV are safer and more effective than the 3-year intervals typically used for cytology-based screening.

As a result, Western Countries have already implemented primary HPV screening in their national programs (23,24). An updated cervical cancer screening guideline from the American Cancer Society (ACS) recommend starting screening at age 25 with an HPV test and retesting every 5 years till the age of 65. However, co-testing with an HPV/Pap every 5 years or with a Pap test every 3 years still holds its relevance (6).

However, it's important to note that if primary HPV screening is not implemented optimally, it can lead to a higher number of referrals for colposcopy (8). It becomes crucial to establish what level of false positive is deemed acceptable within our screening programs. Cervical screening undoubtedly saves lives, but it must be applied thoughtfully to achieve its maximum benefits while minimizing the consequences of over-treatment in cases of false positives. Moreover, the choice of which screening method to employ is not solely a scientific matter but also a question of effectively allocating scarce public health resources, which is apparent in Kazakhstan.

There are still major limitations of HPV testing as a primary testing. While this capability is clinically interesting and potentially valuable, it may not always be clinically relevant, especially considering that most HPV infections (about 80%) will naturally clear within two years. Furthermore, the lifetime risk of encountering HPV is quite high, estimated at around 90%.

Given the inability to predict which infections will persist, the focus lies on detecting persistent infections. Women who have a persistent infection are at an elevated risk of developing cervical neoplasia. Typically, in screening programs, women with an ASCUS cytology result are called back for repeat cytology after six months if HPV testing is not performed. Meanwhile, women with an LSIL result are referred for colposcopy-directed biopsy.

Referring all women who test positive for HPV or have an LSIL smear result for additional investigations, such as repeat smears, colposcopy, and biopsy, could potentially increase the sensitivity of cancer screening. However, it also comes with the risk of increasing morbidity. Additionally, the prospect of repeat tests may discourage women from participating in screening, potentially leading to reduced screening rates. This underscores the need to strike a careful balance between enhancing sensitivity and

minimizing the potential harms and drawbacks of over-testing and over diagnosis.

In cervical cancer screening, it's not only important to increase sensitivity but also specificity to effectively detect cancers and precancers while reducing overall morbidity. To achieve this, there's a need to triage HPV-positive women or women with slightly abnormal smear results (LSIL) to reduce the number of false positives.

One potential triage system for these cases could involve additional staining with p16/Ki-67. p16 is a protein involved in regulating the cell cycle, typically causing cell cycle arrest under normal conditions (4, 27). Ki-67, on the other hand, is a marker for cell proliferation. In normal circumstances, p16 and Ki-67 are seldom seen together. However, the overexpression of both p16 and Ki-67 suggests a cell cycle deregulation due to HPV and indicates a high-grade lesion (28, 16, 3). This concept of dual-stain cytology, often referred to as the CINtec1 PLUS Cytology test, represents a morphology-independent biomarker approach. It could be more accurately described as "diagnostic" cytology, offering a promising approach to improving specificity in cervical cancer screening. In a screening population in Belgium covering individuals aged 25 to 65 years, dual-stain cytology exhibited significantly higher sensitivity at 66% while maintaining a slightly lower specificity at 1.0% (26). Improved sensitivity means that less disease is missed, while enhanced specificity means fewer false-positive results. The latter aspect provides the potential to reduce morbidity by minimizing the need for additional examinations, such as repeat cytology, colposcopy, and biopsies. Additionally, this can lead to a decrease in the number of women who discontinue their participation in cervical cancer screening programs.

#### Conclusion and Future Perspectives

Cervical neoplasia poses a significant concern in women's health, as it has the potential to progress into full-blown cervical cancer if not addressed. Timely detection and appropriate treatment can effectively prevent the development of invasive cervical cancer and greatly improve women's overall health. Thus, it is crucial for women to undergo regular cervical cancer screening to detect and manage cervical neoplasia at an early stage using Pap smears or HPV testing. However, our study reports that cytology tests might result in false positive results, as HPV tests show negative results of HPV. Cervical screening, regardless of the testing method used, inherently carries a degree of uncertainty. While this study provides valuable insights into optimal screening strategies, it's essential to acknowledge that screening, while lifesaving, cannot attain perfection.

There exists an inherent trade-off in strategies aimed at increasing detection rates. These strategies often lead to a disproportionate increase in false positives, resulting in unnecessary over-treatment. This trade-off becomes particularly relevant in Kazakhstan, where most hospitals are under-financed, and under-equipped with sophisticated lab facilities, up-to-date equipment and testing tools, and healthcare professionals. Such a requirement is unattainable, and as our report illustrates, striving to approach this standard might do more harm than good. The current approach of doing the PEP smear test as a primary step for screening is not conducive to public health,

sustainability, or fostering a clear understanding of screening's capabilities and limitations among the public. Screening is a critical endeavor for reducing cervical cancer mortality, and its strengths and limitations must be viewed in context to maximize its benefits.

The findings of this analysis should prove valuable in optimizing screening approaches and highlighting the complexities of different implementations, allowing for informed decision-making.

Another effective preventive measure against cervical neoplasia is HPV vaccination, as it can provide protection against high-risk HPV types that are linked to the development of cervical abnormalities and cancer. Looking ahead to the future of cervical screening, it's crucial to consider the remarkable international success of the HPV vaccine. Countries with high rates of HPV vaccine uptake are already witnessing a significant decline in rates of precancerous and abnormal cervical cells.

While screening is an extraordinary lifesaving measure, it's equally important to comprehend its inherent limitations and intricacies. This understanding ensures that national programs yield the maximum benefit while minimizing misunderstandings.

**Funding.** *This research was funded as a scientific and technical project for program-targeted funding by the Ministry of Science and Higher Education of the Republic of Kazakhstan, Grant Number BR 18574160 from 25.01.2023.*

**Authors contributed.** *All authors contributed equally.*

**Conflict of Interest.** *The authors declare no conflict of interest.*

**Publication details:** *This material has not been published in other publications and is not pending review by other publishers.*

#### Literature:

1. Панферова Е.В. et al. Ранняя диагностика рака шейки матки на уровне первичной медико-санитарной помощи. Цитологический скрининг. 2016. P. 80-81
2. Brianti P. et al. Review of HPV-related diseases and cancers // *New Microbiol.* 2017. 40(2): 80-85.
3. Byun S.W. et al. Immunostaining of p16INK4a/Ki-67 and L1 capsid protein on liquid-based cytology specimens obtained from ASC-H and LSIL-H cases // *International Journal of Medical Sciences*, 2013. 10(12): 1602.
4. Cuschieri K., Wentzensen N. Human papillomavirus mRNA and p16 detection as biomarkers for the improved diagnosis of cervical neoplasia // *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention.* 2008. 17(10): 2536-2545.
5. Dominguez-Bali A. et al. (067) False Positive Pap Smear as The First Sign of Genitourinary Syndrome of Menopause" // *The Journal of Sexual Medicine* 20 (Supplement\_2): qdad061.063. 2023. pp 061-063
6. Fontham E.T. et al. Cervical cancer screening for individuals at average risk: 2020 guideline update from the American Cancer Society // *CA: a cancer journal for clinicians.* 2020. 70(5): 321-346.
7. Gravitt P.E. et al. A cohort effect of the sexual revolution may be masking an increase in human papillomavirus detection at menopause in the United States // *The Journal of infectious diseases.* 2013. 207(2): 272-280.

8. *Grimes D.R. et al.* Challenges of false positive and negative results in cervical cancer screening." medRxiv: 2020. pp. 2020-23
9. *Huh W.K. et al.* Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: interim clinical guidance. Elsevier. 2015. 136: 178-182.
10. *Insinga R.P. et al.* Epidemiologic natural history and clinical management of Human Papillomavirus (HPV) Disease: a critical and systematic review of the literature in the development of an HPV dynamic transmission model // *BMC infectious diseases* 2009. 9(1): 1-26.
11. *Isidean S.D., Franco E.L.* Embracing a new era in cervical cancer screening // *The Lancet*. 2014. 383(9916): 493-494.
12. *Koliopoulos G. et al.* Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population // *Cochrane database of systematic reviews*. 2017. (8). p. 1-102
13. *McLaughlin-Drubin M.E., Munger K.* Viruses associated with human cancer // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*. 2008. 1782(3): 127-150.
14. *Mirabello L. et al.* The intersection of HPV epidemiology, genomics and mechanistic studies of HPV-mediated carcinogenesis, MDPI. 2018. Стр?
15. *Moscicki A.B. et al.* Rate of and risks for regression of CIN-2 in adolescents and young women // *Obstetrics and gynecology*. 2010. 116(6): 1373.
16. *Petry K. U., et al.* (2011). "Triaging Pap cytology negative, HPV positive cervical cancer screening results with p16/Ki-67 Dual-stained cytology." *Gynecologic oncology* 121(3): 505-509.
17. *Plummer M. et al.* Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis // *The Lancet Global Health*. 2016. 4(9): e609-e616.
18. *Rachel Skinner S. et al.* Progression of HPV infection to detectable cervical lesions or clearance in adult women: Analysis of the control arm of the VIVIANE study // *International journal of cancer*. 2016. 138(10): 2428-2438.
19. *Rodríguez A.C. et al.* Rapid clearance of human papillomavirus and implications for clinical focus on persistent infections // *Journal of the National Cancer Institute*. 2008. 100(7): 513-517.
20. *Ronco G. et al.* Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials // *The Lancet*. 2014. 383(9916): 524-532.
21. *Rositch A.F. et al.* Contributions of recent and past sexual partnerships on incident human papillomavirus detection: acquisition and reactivation in older women *Cancer research*. 2012. 72(23): 6183-6190.
22. *Schiffman M. et al.* Relative performance of HPV and cytology components of cotesting in cervical screening // *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2018. 110(5): 501-508.
23. *Smith M., Canfell K.* Impact of the Australian National Cervical Screening Program in women of different ages // *Medical Journal of Australia*. 2016. 205(8): 359-364.
24. *Smith M.A. et al.* Impact of the National Cervical Screening Programme in New Zealand by age: analysis of cervical cancer trends 1985–2013 in all women and in Māori women // *Cancer Causes & Control*. 2017. 28: 1393-1404.
25. *Stanley M.* Pathology and epidemiology of HPV infection in females // *Gynecologic oncology*. 2010. 117(2): S5-S10.
26. *Tjalma W.A. et al.* The impact on women's health and the cervical cancer screening budget of primary HPV screening with dual-stain cytology triage in Belgium // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2017. 212: 171-181.
27. *von Knebel Doeberitz M.* New markers for cervical dysplasia to visualise the genomic chaos created by aberrant oncogenic papillomavirus infections // *European journal of cancer*. 2002. 38(17): 2229-2242.
28. *Ziemke P., Marquardt K.* Immunocytochemistry of p16 INK4a and Ki-67 as adjunctive method for routine gynecological cytology of mild and moderate dysplasia // *Der Pathologe*. 2013. 34: 323-328.

#### References: [1]

1. Panferova E.V. et al. *Rannaya diagnostika raka sheiki matki na urovne pervichnoi mediko-sanitarnoi pomoshchi. Tsitologicheskii skrining* [Early diagnosis of cervical cancer at the primary health care level. Cytological screening]. 2016. Pp.80-81

#### Corresponding author:

**Aitkaliyev Alisher** \* - Master of Biotech, Gerontology Center, Medical Centre Hospital of President's Affairs Administration of the Republic of Kazakhstan, Astana City, Kazakhstan;

**Address:** Kazakhstan, 010000, Astana City, Mangilik El str. 80.

**E-mail:** aitkaliyev1998@gmail.com,

**Phone:** +7 778 296 8405

Получена: 29 августа 2023 / Принята: 24 Октября 2023 / Опубликовано online: 28 декабря 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.6.003

УДК 616.61-006.6 (574)

## РАК ПОЧКИ В ВОСТОЧНО-КАЗАХСТАНСКОЙ ОБЛАСТИ: КОМПОНЕНТНЫЙ АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ (2010–2019 гг.)

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

Сергей С. Дьяков<sup>4,2,5</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7566-7094>

Жансая Б. Тельманова<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2364-6520>

Индира О. Кудайбергенова<sup>5,3</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3007-8127>

Зайтуна Г. Хамидуллина<sup>6</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5324-8486>

Ақжүніс М. Джексенова<sup>6</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9771-0882>

Жанерке Р. Ажетова<sup>6,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8266-1720>

Серикбай Т. Орозбаев<sup>6,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3895-0426>

Гульнур С. Игисина<sup>7,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6881-2257>

Зарина А. Билялова<sup>2,3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0066-235X>

Сакен К. Кожахметов<sup>6</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0075-0376>

<sup>1</sup> Исследовательский институт науки о жизни и здоровье, Высшая школа медицины, Кокшетауский университет имени Ш. Уалиханова, г. Кокшетау, Республика Казахстан;

<sup>2</sup> Central Asian Institute for Medical Research, г. Астана, Республика Казахстан;

<sup>3</sup> Asian Pacific Organization for Cancer Prevention, г. Бишкек, Кыргызская Республика;

<sup>4</sup> Национальный научный Центр Травматологии и Ортопедии имени академика Батпенова Н.Д. Министерства Здравоохранения Республики Казахстан, г. Астана, Республика Казахстан;

<sup>5</sup> Кыргызская государственная медицинская академия им. Ахунбаева, г. Бишкек, Кыргызская Республика;

<sup>6</sup> НАО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан;

<sup>7</sup> НАО «Каззахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, Республика Казахстан.

### Резюме

**Введение.** В мире каждый год диагностируется около 430 тысяч новых случаев рака почек (РП). РП является одним из наиболее важных видов рака, отчасти из-за того, что он продолжает налагать существенное экономическое бремя на систему здравоохранения. Изучение заболеваемости раком почек имеет большое научно-практическое значение в плане выявления факторов риска, мониторинга и оценки профилактических мероприятий и разработки новых методов диагностики и лечения.

**Цель исследования:** оценить заболеваемость раком почек в Восточно-Казахстанской области с помощью компонентного анализа.

**Материалы и методы.** В ретроспективном исследовании данных Министерства здравоохранения Республики Казахстан о новых случаях РП в Восточно-Казахстанской области, полученных из формы №7, использовались описательные и аналитические методы эпидемиологии. Для анализа динамики заболеваемости на основе количества случаев заболевания с 2010 по 2019 год был использован компонентный анализ.

**Результаты.** За исследуемый период (2010–2019 годы) в Восточно-Казахстанской области (ВКО) было зарегистрировано 1 279 новых случаев РП. Среднегодовая заболеваемость РП в ВКО составила  $9,2 \pm 0,4$  (95%ДИ=8,4–10,1) на 100 000 населения. Общий прирост заболеваемости у мужского населения составил  $+5,74^{0/0000}$ , а у женского населения  $+3,21^{0/0000}$ . Заболеваемость РП у оба пола увеличивается. Общее увеличение составило  $+4,42^{0/0000}$  и зависело от изменений в возрастной структуре населения ( $\sum \Delta_A = +1,11^{0/0000}$ ), риска заболеть ( $\sum \Delta_R = +3,13^{0/0000}$ ) и совокупного влияния возрастной структуры и риска заболеть ( $\sum \Delta_{AR} = +0,18^{0/0000}$ ). Согласно расчетам компонентного анализа, в 2019 году ожидалось 118 пациента. Вместо этого число пациентов увеличилось и составило 163. Таким образом, РП характеризуется увеличением случаев, в основном, из-за изменения риска заболеть (+42,0% от общего увеличения на +56,7%).

**Выводы.** Наше исследование показывает, что прирост числа больных связан с факторами риска, с изменениями возрастной структуры населения области, которые связаны с изменением возрастного типа населения в сторону регрессивного. Улучшение политики в области здравоохранения и осведомленность о профилактике заболеваний могут сыграть важную роль в снижении бремени рака.

**Ключевые слова:** рак почки, заболеваемость, тренды, компонентный анализ.

## Summary

**KIDNEY CANCER IN EAST KAZAKHSTAN REGION:  
COMPONENT ANALYSIS OF INCIDENCE (2010-2019)****Nurbek S. Igissin**<sup>1,2,3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2517-6315>**Sergey S. Dyakov**<sup>4,2,5</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7566-7094>**Zhansaya B. Telmanova**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2364-6520>**Indira O. Kudaibergenova**<sup>5,3</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3007-8127>**Zaituna G. Khamidullina**<sup>6</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5324-8486>**Akzhunis M. Jexenova**<sup>6</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9771-0882>**Zhanerke R. Azhetova**<sup>6,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8266-1720>**Serikbay T. Orozbaev**<sup>6,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3895-0426>**Gulnur S. Igissinova**<sup>7,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6881-2257>**Zarina A. Bilyalova**<sup>2,3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0066-235X>**Saken K. Kozhakhmetov**<sup>6</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0075-0376>

<sup>1</sup> Research Institute of Life and Health Sciences, Higher School of Medicine, Kokshetau University named after Sh. Ualikhanov, Kokshetau, Kazakhstan;

<sup>2</sup> Central Asian Institute for Medical Research, Astana, the Republic of Kazakhstan;

<sup>3</sup> Asian Pacific Organization for Cancer Prevention, Bishkek, the Kyrgyz Republic;

<sup>4</sup> National Scientific Center of Traumatology and Orthopedics named after Academician Batpenov N.D. of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan, Astana, the Republic of Kazakhstan;

<sup>5</sup> Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, Bishkek, the Kyrgyz Republic;

<sup>6</sup> NCJSC «Astana Medical University», Astana, the Republic of Kazakhstan;

<sup>7</sup> NCJSC «Asfendiyarov Kazakh National Medical University», Almaty, the Republic of Kazakhstan.

**Introduction.** In the world, about 430 thousand new cases of kidney cancer (KC) are diagnosed every year. KC is one of the most important types of cancer, partly because it continues to impose a significant economic burden on the health care system. The study of the incidence of KC has great scientific and practical significance in terms of identifying risk factors, monitoring and evaluating preventive measures and developing new methods of diagnosis and treatment.

**The aim of the study** is to evaluate the incidence of KC in East Kazakhstan region using component analysis.

**Material and research methods.** In a retrospective study of the data of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan on new cases of KC in the East Kazakhstan region, obtained from Form No.7, descriptive and analytical methods of epidemiology were used. To analyze the dynamics of incidence based on the number of cases from 2010 to 2019, a component analysis was used.

**Results.** During the study period (2010-2019), 1,279 new cases of KC were registered in the East Kazakhstan region. The average annual incidence of KC in East Kazakhstan region was  $9.2 \pm 0.4$  (95%CI=8.4-10.1) per 100,000 population. The overall increase in incidence in the male population was  $+5.74\%$ , and in the female population  $+3.21\%$ . The incidence of KC in both sexes is increasing. The overall increase was  $+4.42\%$  and depended on changes in the age structure of the population ( $\sum \Delta_A = +1.11\%$ ), the risk of getting sick ( $\sum \Delta_R = +3.13\%$ ) and the cumulative effect of the age structure and the risk of getting sick ( $\sum \Delta_{AR} = +0.18\%$ ). According to the calculations of the component analysis, 118 patients were expected in 2019. Instead, the number of patients increased to 163. Thus, KC is characterized by an increase in cases, mainly due to a change in the risk of getting sick ( $+42.0\%$  of the total increase by  $+56.7\%$ ).

**Conclusions.** Our study shows that the increase in the number of patients is associated with risk factors, with changes in the age structure of the population of the region, which are associated with a change in the age type of the population towards regressive. Improved health policy and awareness of disease prevention can play an important role in reducing the burden of cancer.

**Key words:** kidney cancer, incidence, trends, component analysis.

## Түйіндеме

**ШЫҒЫС ҚАЗАҚСТАН ОБЛЫСЫНДАҒЫ БҮЙРЕК ОБЫРЫ:  
СЫРҚАТТАНУШЫЛЫҚТЫ КОМПОНЕНТТІК ТАЛДАУ (2010–2019ж.)****Нұрбек С. Игісін**<sup>1,2,3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2517-6315>**Сергей С. Дьяков**<sup>4,2,5</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7566-7094>**Жансая Б. Тельманова**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2364-6520>**Индира О. Кудайбергенова**<sup>5,3</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3007-8127>**Зайтуна Г. Хамидуллина**<sup>6</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5324-8486>**Ақжүніс М. Джексенова**<sup>6</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9771-0882>

**Жанерке Р. Ажетова**<sup>6,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8266-1720>

**Серикбай Т. Орозбаев**<sup>6,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3895-0426>

**Гульнур С. Игисина**<sup>7,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6881-2257>

**Зарина А. Билялова**<sup>2,3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0066-235X>

**Сакен К. Кожаметов**<sup>6</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0075-0376>

<sup>1</sup> Өмір және денсаулық ғылымының зерттеу институты, медицина жоғары мектебі, Ш. Уәлиханов атындағы Көкшетау университеті, Көкшетау, Қазақстан;

<sup>2</sup> Central Asian Institute for Medical Research, Астана қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>3</sup> Asian Pacific Organization for Cancer Prevention, Бішкек қ., Қырғыз Республикасы;

<sup>4</sup> Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігінің Академик Н.Д. Батпенев атындағы Ұлттық Травматология және ортопедия ғылыми орталығы, Астана қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>5</sup> Ахунбаев атындағы Қырғыз мемлекеттік медицина академиясы, Бішкек қ., Қырғыз Республикасы;

<sup>6</sup> «Астана медицина университеті» КеАҚ, Астана қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>7</sup> «Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КеАҚ, Алматы қ., Қазақстан Республикасы.

**Кіріспе.** Өлемде жыл сайын бүйрек обырының (БО) 430 мыңға жуық жаңа жағдайы тіркеледі. БО – бұл қатерлі ісіктің маңызды түрлерінің бірі, себебі ол денсаулық сақтау жүйесіне айтарлықтай экономикалық ауыртпалық түсіруді жалғастыруда. Бүйрек қатерлі ісігінің жиілігін зерттеу қауіп факторларын анықтау, алдын алу шараларын бақылау және бағалау және диагностика мен емдеудің жаңа әдістерін әзірлеу тұрғысынан үлкен ғылыми және практикалық маңызға ие.

**Зерттеу мақсаты:** компоненттік талдау арқылы Шығыс Қазақстан облысында бүйрек қатерлі ісігімен сырқаттанушылықты бағалау.

**Зерттеу материалдары мен әдістері.** Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігінің №7 нысаннан алынған Шығыс Қазақстан облысы бойынша БО жаңа жағдайлары туралы деректерін ретроспективті зерттеуде эпидемиологияның сипаттамалық және талдамалық әдістері пайдаланылды. 2010 жылдан 2019 жылға дейінгі жағдайлар санына негізделген сырқаттанушылық динамикасын талдау үшін компоненттік талдау қолданылды.

**Нәтижелері.** Зерттелетін кезеңде (2010-2019 жылдар) Шығыс Қазақстан облысында (ШҚО) 1 279 жаңа БО жағдайы тіркелді. ШҚО-да БО орташа жылдық сырқаттанушылық көрсеткіші 100 000 адамға шаққанда  $9,2 \pm 0,4$  (95%СИ=8,4-10,1) құрады. Ер адамдарда аурудың жалпы өсуі  $+5,74\%_{0000}$ , ал әйелдерде  $+3,21\%_{0000}$  болды. Екі жыныста да БО жиілігі өсіп жатыр. Жалпы өсім  $+4,42\%_{0000}$  болды және халықтың жас құрылымындағы өзгерістерге ( $\sum \Delta_A = +1,11\%_{0000}$ ), ауру қаупіне ( $\sum \Delta_R = +3,13\%_{0000}$ ) және жас құрылымы мен ауру қаупінің жиынтық әсеріне ( $\sum \Delta_{AR} = +0,18\%_{0000}$ ) байланысты болды. Компоненттік талдау есептеулеріне сәйкес 2019 жылы 118 науқас күтілген. Оның орнына пациенттер саны артып, 163-ке жетті. Осылайша, БО аурудың даму қаупінің өзгеруіне байланысты жағдайлардың көбеюімен сипатталады (+56,7% болатын жалпы өсімнің ішінде +42,0% -ға).

**Тұжырымдар.** Біздің зерттеуіміз пациенттер санының өсуі қауіп факторларымен, облыс халқының жас құрылымының өзгеруімен байланысты екенін көрсетеді, бұл халықтың жас типінің регрессивтіге қарай өзгеруімен байланысты. Денсаулық сақтау саясатын жақсарту және аурудың алдын алу туралы хабардар болу қатерлі ісік ауыртпалығын төмендетуде маңызды рөл атқаруы мүмкін.

**Түйінді сөздер:** бүйрек обыры, аурушандық, тенденциялар, компоненттік талдау.

#### **Библиографическая ссылка:**

Игісін Н.С., Дьяков С.С., Тельманова Ж.Б., Кудайбергенова И.О., Хамидуллина З.Г., Джексенова А.М., Ажетова Ж.Р., Орозбаев С.Т., Игисина Г.С., Билялова З.А., Кожаметов С.К. Рак почки в Восточно-Казахстанской области: компонентный анализ заболеваемости (2010–2019 гг.) // Наука и Здравоохранение. 2023. 6(Т.25). С. 22-29. doi 10.34689/SH.2023.25.6.003

Igissin N.S., Dyakov S.S., Telmanova Zh.B., Kudaibergenova I.O., Khamidullina Z.G., Jexenova A.M., Azhetova Zh.R., Orozbaev S.T., Igissinova G.S., Bilyalova Z.A., Kozhakhmetov S.K. Kidney cancer in East Kazakhstan region: component analysis of incidence (2010-2019) // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 6, pp. 22-29. doi 10.34689/SH.2023.25.6.003

Игісін Н.С., Дьяков С.С., Тельманова Ж.Б., Кудайбергенова И.О., Хамидуллина З.Г., Джексенова А.М., Ажетова Ж.Р., Орозбаев С.Т., Игисина Г.С., Билялова З.А., Кожаметов С.К. Шығыс Қазақстан облысындағы бүйрек обыры: сырқаттанушылықты компоненттік талдау (2010–2019ж.) // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2023. 6 (Т.25). Б.22-29. doi 10.34689/SH.2023.25.6.003

#### **Введение**

В мире каждый год диагностируется около 430 тысяч новых случаев рака почек [14]. Также известно, что заболеваемость раком почек растет во многих странах мира. Рак почки является одним из наиболее

важных видов рака, отчасти из-за того, что он продолжает налагать существенное экономическое бремя на систему здравоохранения [10]. Помимо угрозы жизни, рак почек оказывает серьезное воздействие на качество жизни пациентов, так как симптомы



заболевания (боль в боку, кровь в моче и др.) могут сильно ограничить их активность и самочувствие [22].

Рак почки — это гетерогенный рак, который может возникать из разных клеток по всему нефрону, и который имеет различные генетические и эпигенетические изменения [7]. Примерно 3% случаев РП имеют семейную предрасположенность с аутосомно-преобладающим типом [16].

Изучение заболеваемости раком почек имеет большое научно-практическое значение в плане выявления факторов риска, мониторинга и оценки профилактических мероприятий и разработки новых методов диагностики и лечения. Хотя этиология рака почки остается в основном неизвестной, возникновение рака почки обусловлено многими факторами риска [23]. Исследование роли различных факторов риска в возникновении болезни показывает, что на некоторые из них можно оказывать воздействие, что позволяет усилить возможности первичной профилактики данной патологии. При этом факторы риска рака почки разделяют на:

(а) факторы риска, связанные с образом жизни, такие как курение табака, избыточный вес, употребление алкоголя, физическая неактивность и диета;

(б) история болезни, такие как гипертония, хронические заболевания почек, камни в почках и сахарный диабет;

(с) воздействие окружающей среды и профессиональные факторы, такие как трихлорэтилен и аристоклоновая кислота;

(d) генетические факторы риска и др [11, 23, 24].

Все эти факторы в определенной степени влияют на вероятность возникновения рака почки у человека.

Исследования показывают, что факторы риска рака почек могут быть недостаточно оценены из-за вероятности случайного обнаружения рака при проведении диагностических процедур (УЗИ или КТ/МРТ) в связи другими болезнями, что может искусственно увеличить связь между болезнью и другими причинами [9]. Однако все же благодаря современным методам диагностики и лечения, прогноз выживаемости пациентов с раком почек значительно улучшился за последние десятилетия. Например, при своевременном обращении за медицинской помощью и правильном лечении более 75% пациентов с раком почек живут более 5 лет после установления диагноза [18].

Выявление рака почки на ранней стадии повышает шансы на выживание, однако, из-за низкой частоты заболевания, проведение скрининга населения в целом может оказаться неэффективным [15]. Риск возникновения рака почек в обществе распределен неравномерно и, например, увеличивается с возрастом, мужским полом и курением [20]. Создание программ скрининга людей с высоким риском поможет выявить рак почек на ранних стадиях и снизить число смертей. Это снизит нагрузку, вызванную раком почек, как для пациентов, так и для систем здравоохранения [21].

Методом, эффективно снижающим риск возникновения рака почки, является сохранение здорового веса и отказ от курения. Кроме того,

государственная политика должна направляться на разработку стратегий повышения осведомленности населения и поощрения здорового образа жизни [26].

Таким образом, мониторинг заболеваемости является важной задачей для оценки противораковых мероприятий. Одним из методов, позволяющих это сделать, является изучение трендов путем компонентного анализа, что позволяет оценить роль демографических факторов и факторов риска на изменение числа больных и соответственно заболеваемости.

**Цель исследования:** оценить заболеваемость раком почек в Восточно-Казахстанской области с помощью компонентного анализа.

#### **Материалы и методы**

##### *Регистрация рака и набор пациентов*

Новые случаи рака почек были извлечены из форм учета и отчетности Министерства здравоохранения Республики Казахстан – формы 7 и формы 35, которые были сформированы из реестра онкологических заболеваний по региону с 2010 по 2019 год с использованием Международного кода заболевания 10, код С64.

##### *Числители населения*

Демографические показатели для расчета показателей заболеваемости были предоставлены Бюро национальной статистики. При этом используются данные о численности населения Восточно-Казахстанской области. Все данные представлены на официальном сайте [1].

##### *Статистический анализ*

В исследовании заболеваемости использовалось ретроспективное исследование, применяющее описательные и аналитические методы онкоэпидемиологии. Для определения заболеваемости восемнадцати возрастных групп (0–4, 5–9, ..., 80–84 и 85+) были использованы стандартизованные показатели заболеваемости, рассчитанные с использованием мирового стандарта населения, разработанного ВОЗ с рекомендациями Национального института рака (2013).

Для определения заболеваемости применялись экстенсивные, грубые и возрастные показатели, соответствующие общепринятой методологии, используемой в санитарной статистике [2,6]. В результате были рассчитаны среднегодовые значения ( $M$ ,  $P$ ), средняя ошибка ( $m$ ), 95% доверительный интервал (95% ДИ) и среднегодовые темпы роста/снижения ( $T$ , %).

Динамика показателей заболеваемости изучалась в течение 10 лет, при этом тенденции заболеваемости определялись методом наименьших квадратов. Динамику заболеваемости РП изучали с помощью компонентного анализа в соответствии с методическими рекомендациями [3]. Метод компонентного анализа был использован в этом исследовании для анализа роста числа случаев, относящихся к одной и той же популяции, но в разные периоды времени.

Существует семь составляющих увеличения числа случаев; первые три связаны с изменениями в популяции, ее возрастной структурой и совокупным воздействием этих факторов. 4-й компонент — это

фактическое увеличение числа пациентов с онкологической патологией только за счет изменения показателя риска заболеть. Остальные три компонента связаны с риском заболеть злокачественным новообразованием, ростом населения, изменениями в его возрастной структуре и воздействием всех этих трех факторов. Таким образом, последние четыре компонента связаны с увеличением риска развития заболевания. "Риск заболеть" охватывает весь спектр причин, которые могут увеличить, снизить или стабилизировать показатели заболеваемости.

В этой статье были использованы следующие символы и сокращения: АЧ – абсолютное число; ВСН ( $\Delta_A$ ) – возрастная структура населения; ЧН ( $\Delta_P$ ) – численность населения; РЗ ( $\Delta_R$ ) – риск заболеть;  $R^2$  – значение аппроксимации; P – частота встречаемости;  $\text{‰}_{0000}$  – на 100 000 населения.

**Одобрение этики.** Исследование включало анализ общедоступных административных данных и не предполагало контактов с отдельными лицами. Местная комиссия по этике Central Asian Institute for Medical Research одобрила это исследование.

## Результаты

За исследуемый период (2010–2019 годы) в Восточно-Казахстанской области (ВКО) было зарегистрировано 1 279 новых случаев РП. Среднегодовая заболеваемость РП в ВКО составила  $9,2 \pm 0,4$  (95% ДИ=8,4-10,1) на 100 000 населения. Со временем показатель увеличился с  $7,4 \pm 0,7 \text{‰}_{0000}$  (95% ДИ=6,0-8,9) в 2010 году до  $11,9 \pm 0,9 \text{‰}_{0000}$  (95% ДИ=10,0-13,7) в 2019 году со статистически значимой разницей ( $t=3,95$ ;  $p=0,000$ ).

Чтобы определить компоненты, которые повлияли на заболеваемость РП в течение этого периода, мы проанализируем заболеваемость среди мужского, женского и оба пола.

Общий прирост у мужского населения составил  $+5,74 \text{‰}_{0000}$  и зависел в основном от изменений в возрастной структуре населения ( $\sum \Delta_A = +1,32 \text{‰}_{0000}$ ) и риска заболеть РП ( $\sum \Delta_R = +4,00 \text{‰}_{0000}$ ) (Таблица 1). В то же время среднегодовой темп роста выровненного показателя составил  $T = +4,2\%$ , а значение аппроксимации было близко к 1 ( $R^2 = 0,6238$ ) (Рисунок 1).

Таблица 1.

### Компоненты, влияющие на заболеваемость РП, 2010–2019 гг.

(Table 1. Components affecting the incidence of KC, 2010-2019).

| По полу  | Заболеваемость, $\text{‰}_{0000}$ |            | Прирост заболеваемости, $\text{‰}_{0000}$ |                       |            |               |
|----------|-----------------------------------|------------|---|-----------------------|------------|---------------|
|          | $P_{2010}$                        | $P_{2019}$ | Общий<br>( $P_{2010} - P_{2019}$ )        | в том числе в связи с |            |               |
|          |                                   |            |   | $\Delta_A$            | $\Delta_R$ | $\Delta_{RA}$ |
| Мужской  | $P=8,13$                          | $P=13,87$  | +5,74                                     | +1,32                 | +4,00      | +0,41         |
| Женский  | $P=6,81$                          | $P=10,02$  | +3,21                                     | +0,95                 | +2,32      | -0,06         |
| Оба пола | $P=7,44$                          | $P=11,86$  | +4,42                                     | +1,11                 | +3,13      | +0,18         |

$\Delta_A$  – возрастная структура населения.  $\Delta_R$  – риск заболеть.

$\Delta_{RA}$  – совместное влияние риска заболеть и возрастной структуры населения.

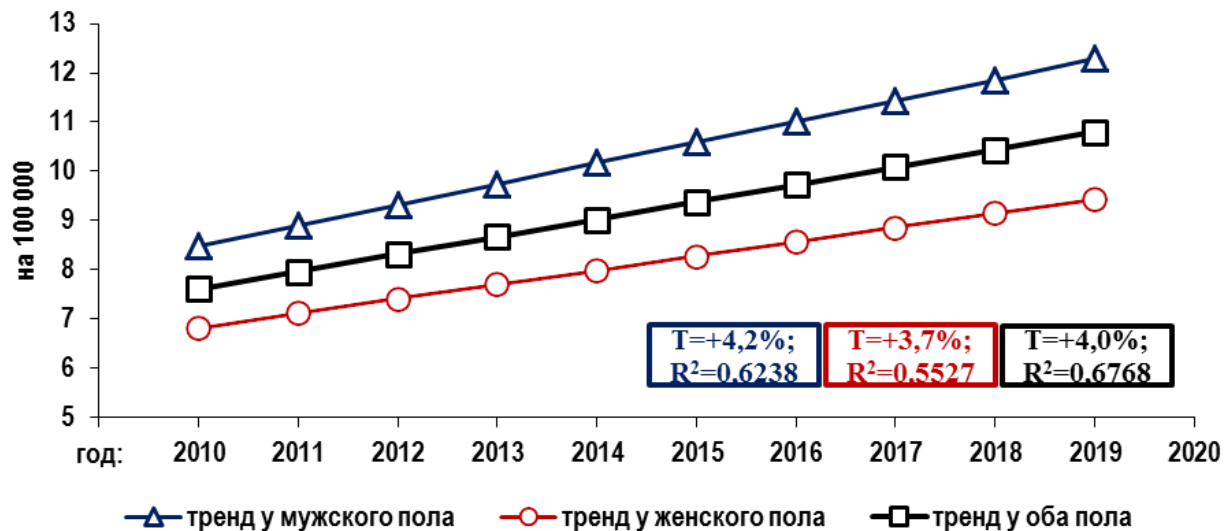


Рисунок 1. Тенденции выровненных показателей заболеваемости раком почек в ВКО, 2010–2019 гг.

(Figure 1. Trends in aligned kidney cancer incidence rates in East Kazakhstan region, 2010-2019).

Согласно расчетам компонентного анализа, учитывая все вышеперечисленные факторы, в 2019 году ожидалось 62 пациента мужского пола. Тем не менее, фактическое число пациентов составило 91 мужчин (Таблица 2). Число пациентов с РП в ВКО выросло в 2010-2019 годах. С помощью компонентного анализа мы выявили рост числа пациентов главным

образом за счет изменения в возрастной структуре населения (+16,3%) и изменения риска заболеть РП (+49,2%) (Таблица 3).

При проведении анализа у женского населения мы также выявили прирост заболеваемости  $+3,21 \text{‰}_{0000}$ , который также зависел в основном от изменений риска

заболеть РП ( $\sum \Delta_R = +2,32^{0/0000}$ ) (Таблица 1). В итоге увеличение числа новых случаев составило +44,0% (Таблица 2).

Проанализировав общую динамику заболеваемости у лиц обоего пола, мы отмечаем устойчивую тенденцию к увеличению заболеваемости раком почки. Общее увеличение составило  $+4,42^{0/0000}$  и зависело от изменений в возрастной структуре населения ( $\sum \Delta_A = +1,11^{0/0000}$ ), риска заболеть ( $\sum \Delta_R = +3,13^{0/0000}$ ) и совокупного влияния возрастной структуры и риска заболеть РП ( $\sum \Delta_{AR} = +0,18^{0/0000}$ ) (Таблица 1). На

увеличение в основном повлияло повышение риска заболеть РП. Согласно расчетам компонентного анализа, в 2019 году ожидалось 118 пациента. Вместо этого число пациентов увеличилось и составило 163 (Таблица 2). Таким образом, наблюдается увеличение заболеваемости раком почки, обусловленное изменением фактора риска развития данного заболевания (+42,0% от общего увеличения на +56,7%) (Таблица 3

Таблица 2.

**Компонентный анализ заболеваемости раком почек в ВКО, 2010–2019 гг.**

(Table 2. Component analysis of the incidence of kidney cancer in East Kazakhstan region, 2010-2019).

| Показатели  | Зарегистрированные случаи ( $n_j$ )                  |                | Численность населения ( $N_j$ )                      |                    | Грубый показатель ( $P_j$ )                          |                  | Стандартизованный показатель ( $P_{ij}^c$ )                |                      | Ожидаемое количество |
|-------------|--|----------------|--|--------------------|--|------------------|--|----------------------|----------------------|
|             |  |                |  |                    |  |                  |  |                      |                      |
| Мужской пол |  |                |  |                    |  |                  |  |                      |                      |
| Общие       | $n_{2010}=54$  | $n_{2019}=91$  | $N_{2010}=663812$                                    | $N_{2019}=655857$  | $P_{2010}=8,13$                                      | $P_{2019}=13,87$ | $P_{2010}^c = 8,13$  | $P_{2019}^c = 12,14$ | $E(n_{2019})=62$     |
| Прирост     | $\frac{n_{2010} - n_{2019}}{n_{2010}} 100 = +68,5\%$ |                | $\frac{N_{2010} - N_{2019}}{N_{2010}} 100 = -1,2\%$  |                    | $\frac{P_{2010} - P_{2019}}{P_{2010}} 100 = +70,6\%$ |                  | $\frac{P_{2010}^c - P_{2019}^c}{P_{2010}^c} 100 = +49,2\%$ |                      |                      |
| Женский пол |  |                |  |                    |  |                  |  |                      |                      |
| Общие       | $n_{2010}=50$  | $n_{2019}=72$  | $N_{2010}=734130$                                    | $N_{2019}=718206$  | $P_{2010}=6,81$                                      | $P_{2019}=10,02$ | $P_{2010}^c = 6,81$  | $P_{2019}^c = 9,13$  | $E(n_{2019})=56$     |
| Прирост     | $\frac{n_{2010} - n_{2019}}{n_{2010}} 100 = +44,0\%$ |                | $\frac{N_{2010} - N_{2019}}{N_{2010}} 100 = -2,2\%$  |                    | $\frac{P_{2010} - P_{2019}}{P_{2010}} 100 = +47,2\%$ |                  | $\frac{P_{2010}^c - P_{2019}^c}{P_{2010}^c} 100 = +34,0\%$ |                      |                      |
| Оба пола    |  |                |  |                    |  |                  |  |                      |                      |
| Общие       | $n_{2010}=104$                                       | $n_{2019}=163$ | $N_{2010}=1397941$                                   | $N_{2019}=1374062$ | $P_{2010}=7,44$                                      | $P_{2019}=11,86$ | $P_{2010}^c = 7,44$  | $P_{2019}^c = 10,56$ | $E(n_{2019})=118$    |
| Прирост     | $\frac{n_{2010} - n_{2019}}{n_{2010}} 100 = +56,7\%$ |                | $\frac{N_{2010} - N_{2019}}{N_{2010}} 100 = -1,71\%$ |                    | $\frac{P_{2010} - P_{2019}}{P_{2010}} 100 = +59,5\%$ |                  | $\frac{P_{2010}^c - P_{2019}^c}{P_{2010}^c} 100 = +42,0\%$ |                      |                      |

Таблица 3.

**Компоненты, влияющие на количество случаев рака почек, 2010-2019 гг.**

(Table 3. Components influencing the number of cases of kidney cancer, 2010-2019).

| Компоненты прироста числа заболевших за счет:   | Прирост, %           |                      |                      |
|---|----------------------|----------------------|----------------------|
|   | Мужчины              | Женщины              | Оба пола             |
| 1. Рост ЧН. $\Delta_P = \frac{N_1 - N_2}{N_1} n_1$  | -1,2                 | -2,2                 | -1,7                 |
| 2. Изменение ВСН. $\Delta_A = \frac{N_1}{N_2} (E(n_2) - n_2 - \Delta_H)$                              | +16,3                | +14,0                | +15,0                |
| 3. Совместного влияния изм-я ЧН и его ВС. $\Delta_{PA} = \frac{N_2 - N_1}{N_1} \Delta_A$              | -0,2                 | -0,3                 | -0,3                 |
|   | $\sum_{1-3} = +14,9$ | $\sum_{1-3} = +11,5$ | $\sum_{1-3} = +13,0$ |
| 4. Изменения риска заболеть (ИРЗ). $\Delta_R = N_1 (P_2^c - P_1^c) \times 10^{-5}$                    | +49,2                | +34,0                | +42,0                |
| 5. Совместного влияния ИРЗ и ЧН. $\Delta_{RP} = \frac{N_2 - N_1}{N_1} \Delta_R$                       | -0,6                 | -0,7                 | -0,7                 |
| 6. Совместного влияния ИРЗ и ВСН. $\Delta_{RA} = \frac{N_2 - N_1}{N_1} \Delta_R$                      | +5,1                 | -0,8                 | +2,5                 |
| 7. Совместного влияния ИРЗ, ЧН и его ВС. $\Delta_{RAP} = \frac{N_1}{N_2} (n_2 - n_1 - \sum_{x=1}^5 )$ | -0,1                 | +0,02                | -0,04                |
|   | $\sum_{4-7} = +53,6$ | $\sum_{4-7} = +32,5$ | $\sum_{4-7} = +43,7$ |
| Всего $\sum_{1-7}$  | +68,5                | +44,0                | +56,7                |

**Обсуждение**

В последнее время, как выяснилось, прогресс в снижении бремени рака почки был незначительным или отсутствовал вовсе [29]. Заболеваемость раком почек, а также распространенность ожирения и артериальной гипертензии быстро растет в азиатском населении [25]. 36% диагностируемых случаев рака почек приходится на страны Азии. Однако заболеваемость раком почек в странах Азии может существенно различаться в

зависимости от региона и национальных особенностей. Так показатель заболеваемости по Центральной Азии составляет 3,9 случая на 100 000 человек [27], при этом по Казахстану он составил 6,3 случая на 100 000 человек [4]. Как мы видим, заболеваемость в ВКО значительно выше по сравнению, как со странами Центральной Азии, так и с Республиканскими показателями в целом. И сопоставимы с результатами исследований по заболеваемости раком мочевого

системы, полученных в странах Восточной Азии [27]. Возможно, нельзя исключить роль влияния одной географической зоны и эко системы.

Показатели заболеваемости раком почек имеют половые различия, так заболеваемость и смертность от рака почек выше у мужчин, чем у женщин [23]. Что установлено и в нашем исследовании. Заболеваемость среди мужского населения в ВКО преобладает и темпы прироста выше, чем у женского населения. За исследуемый период количество случаев среди мужчин имел на 24,5% больше прироста, нежели у женщин. За последние два десятилетия наблюдается тенденция к снижению связанной с курением смертности от рака почек [23, 27]. Тем не менее, курение по-прежнему является ведущим фактором риска заболеваемости и смертности от рака почки среди мужчин [12, 28]. Кроме того, ожирение и выше нормы ИМТ также являются факторами риска заболеваемости и смертности от рака почки [17]. В наших ранних исследованиях было выявлено, что ВКО относится к регионам со средним показателем заболеваемости ожирением [5]. Уровень смертности, связанный с высоким ИМТ, растет и остается ведущим фактором риска смерти от рака почки у женщин [23, 27].

Как уже известно, за последние два десятилетия, ожидаемая продолжительность жизни людей увеличилась во всем мире [13]. А риск заболеть раком почек увеличивается с возрастом [18, 27]. Большинство случаев рака почек диагностируется у людей старше 40 лет [8, 19]. Старение населения играет важную роль в возникновении любой болезни, в том числе и злокачественных новообразований. В связи с этим, старение населения, изменение возрастной структуры населения и образа жизни, соответственно, способствуют увеличению заболеваемости раком почек [29]. В развивающихся странах, увеличение численности населения, также способствует росту случаев рака почки [27].

Улучшение политики в области здравоохранения и осведомленность о профилактике заболеваний могут сыграть важную роль в снижении бремени рака мочеполовой системы. Стоит отметить, что метаболическое здоровье играет важную роль в профилактике рака почек, особенно у женщин. Таким образом, наше исследование показывает, что прирост числа больных связан с факторами риска, с изменениями возрастной структуры населения области, которые связаны с изменением возрастного типа населения в сторону регрессивного.

#### **Выводы.**

На основании проведенного исследования установлено, что заболеваемость раком почки в Восточно-Казахстанской области демонстрирует тренд увеличения, выделяя данный регион выше средних показателей в этом контексте. Значительное преобладание высоких уровней заболеваемости наблюдается среди мужского населения, проявляясь также в более значительном приросте случаев по сравнению с женским населением. Более того, результаты нашего исследования указывают на взаимосвязь между приростом заболеваемости и факторами риска, включая изменения возрастной

структуры населения в данной области, которые коррелируют с изменением возрастного типа населения в направлении регрессивного характера.

**Вклады авторов.** Все авторы одинаково участвовали в изучении и написании этой статьи.

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

**Благодарности.** Авторы высоко ценят вклад Министерства здравоохранения Республики Казахстан в текущее исследование за предоставление данных.

**Финансирование.** Это исследование не финансировалось.

**Информация об издании.** Эта статья ранее не публиковалась и не рассматривалась в других изданиях.

#### **Литература:**

1. Бюро национальной статистики Агентства стратегического планирования и реформ Республики Казахстан. <https://stat.gov.kz> (Дата обращения 01.05.2023).
2. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Москва: Практика, 1999, 460 с.
3. Двойрин В.В., Аксель Е.М. Компонентный анализ динамики заболеваемости злокачественными новообразованиями (методические рекомендации). Москва, 1987, 10 с.
4. Дьяков С.С., Тельманова Ж.Б., Билялова З.А., Ажетова Ж.Р., и др. Оценка изменений показателей онкологической помощи при раке почки в Казахстане // Онкология и радиология Казахстана. 2022. 4(66), С. 4–9.
5. Игисинов Н.С., Балтакаева А.М. Пространственная оценка заболеваемости ожирением в Казахстане // Молодой ученый. 2011. 2(25), С. 153-156.
6. Мерков А.М., Поляков Л.Е. Санитарная статистика. Ленинград: Медицина, 1974, 384 с.
7. Bahadoram S., Davoodi M., Hassanzadeh S., Bahadoram M. et al. Renal cell carcinoma: an overview of the epidemiology, diagnosis, and treatment // G Ital Nefrol. 2022. 39(3), P. 2022-vol3.
8. Capitanio U., Bensalah K., Bex A., et al. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma // Eur Urol. 2019. 75(1), P. 74-84.
9. Capitanio U., Montorsi F. Renal cancer // Lancet. 2016. 387, P. 894–906.
10. Chien C.R., Geynisman D.M., Kim B. et al. Economic Burden of Renal Cell Carcinoma—Part I: An Updated Review // Pharmaco Economics. 2019. 37, P. 301–331.
11. Chow W-H., Dong L.M., Devesa S.S. Epidemiology and risk factors for kidney cancer // Nat. Rev. Urol. 2010. 7, P. 245–257.
12. GBD 2015 Tobacco Collaborators. Smoking prevalence and attributable disease burden in 195 countries and territories, 1990-2015: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2015 // Lancet. 2017. 389(10082), P. 1885-1906.
13. GBD 2019 Demographics Collaborators. Global age-sex-specific fertility, mortality, healthy life expectancy (HALE), and population estimates in 204 countries and territories, 1950-2019: a comprehensive demographic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 // Lancet. 2020. 396(10258), P. 1160-1203.

14. Ferlay J., Ervik M., Lam F. et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2020. <https://gco.iarc.fr/today> (Дата обращения 02.05.2023).

15. Harrison H., Thompson R.E., Lin Z., et al. Risk Prediction Models for Kidney Cancer: A Systematic Review // *Eur Urol Focus*. 2021. 7(6), P. 1380-1390.

16. Maher E.R. Hereditary renal cell carcinoma syndromes: diagnosis, surveillance and management // *World J Urol*. 2018. 36, P. 1891-1898.

17. Nam G.E., Cho K.H., Han K., Kim CM, et al. Obesity, abdominal obesity and subsequent risk of kidney cancer: a cohort study of 23.3 million East Asians // *Br J Cancer*. 2019. 121, P. 271-7.

18. National Cancer Institute at the National Institutes of Health. *Advances in Kidney Cancer Research*. <https://www.cancer.gov/types/kidney/research> (Дата обращения 04.05.2023)

19. National Kidney Foundation, 2023. <https://www.kidney.org/atoz/content/about-chronic-kidney-disease-research> (Дата обращения 04.05.2023)

20. Rossi S.H., Klatt T., Usher-Smith J., Stewart G.D. Epidemiology and screening for renal cancer // *World J Urol*. 2018. 36, P. 1341-1353.

21. Rossi S.H., Klatt T., Usher-Smith J.A., et al. A decision analysis evaluating screening for kidney cancer using focused renal ultrasound // *Eur Urol Focus*. 2021. 7(2), P. 407-419.

22. Rossi S.H., Klatt T., Stewart G.D. Quality of life outcomes in patients with localised renal cancer: a literature review // *World J Urol*. 2018. 36(12), P. 1961-1972.

23. Safiri S., Kolahi A.A., Mansournia M.A., et al. The burden of kidney cancer and its attributable risk factors in 195 countries and territories, 1990-2017 // *Sci Rep*. 2020. 10(1), P. 13862.

24. Scelo G., Larose T.L. Epidemiology and risk factors for kidney cancer // *J. Clin. Oncol*. 2018. 36, P. 3574.

25. Shen T., Shu X.O., Xiang Y.B., et al. Association of hypertension and obesity with renal cell carcinoma risk: a report from the Shanghai Men's and Women's Health Studies // *Cancer Causes Control*. 2015. 26(8), P. 1173-1180.

26. Tahbaz R., Schmid M., Merseburger A.S. Prevention of kidney cancer incidence and recurrence: lifestyle, medication and nutrition // *Curr Opin Urol*. 2018. 28(1), P. 62-79.

27. Tian Y.Q., Yang J.C., Hu J.J., Ding R., Ye D.W., Shang J.W. Trends and risk factors of global incidence,

mortality, and disability of genitourinary cancers from 1990 to 2019: Systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 // *Front Public Health*. 2023. 11, P. 1119374.

28. Washio M., Mori M., Mikami K., Miki T., et al. Cigarette smoking and other risk factors for kidney cancer death in a Japanese population: Japan collaborative cohort study for evaluation of cancer risk (JACC study) // *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014. 14, P. 6523-8.

29. Zi H., He S.H., Leng X.Y., et al. Global, regional, and national burden of kidney, bladder, and prostate cancers and their attributable risk factors, 1990-2019 // *Mil Med Res*. 2021. 8(1), P. 60.

#### References: [1-6]

1. *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 01.05.2023).

2. Glanc S. *Mediko-biologicheskaya statistika* [Biomedical statistics]. Moscow, Praktika [Practice], 1999, 460 p. [in Russian]

3. Dvoyrin V.V., Aksel E.M. *Komponentnyi analiz dinamiki zabolevaemosti zlokachestvennyimi novoobrazovaniyami (metodicheskie rekomendatsii)* [Component analysis of the dynamics of the incidence of malignant neoplasms (methodological recommendations)]. Moscow, 1987. 10 p. [in Russian]

4. Dyakov S.S., Telmanova Zh.B., Bilyalova Z.A., Azhetova Zh.R., et al. Otsenka izmenenii pokazatelei onkologicheskoi pomoshchi pri rake pochki v Kazakhstane [Assessment of changes in indicators of oncological care for kidney cancer in Kazakhstan]. *Onkologiya i radiologiya Kazakhstana* [Oncology and radiology of Kazakhstan]. 2022. 4(66), P. 4-9.

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

#### Контактная информация:

**Игісін Нұрбек Сағынбекұлы** - профессор, доктор медицинских наук, директор Исследовательского института науки о жизни и здоровье, Высшая школа медицины, Кокшетауский университет имени Ш. Уалиханова.

**Почтовый адрес:** Республика Казахстан, 020000, г. Кокшетау, улица Абая, 76

**E-mail:** nurbek.igissin@gmail.com,

**Phone:** +7 702 429 34 21

Получена: 01 Сентября 2023 / Принята: 05 Декабря 2023 / Опубликовано online: 28 декабря 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.6.004

УДК 61.616-006.6-024-22

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ РАКА ЛЕГКОГО В ТУРКЕСТАНСКОЙ ОБЛАСТИ ЗА 2019-2022 ГОДЫ

Жанар С. Туменбаева<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0004-9104-8954>

Абай К. Макишев<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9874-4005>

<sup>1</sup> Южно-Казахстанская медицинская академия, г. Шымкент, Республика Казахстан;

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

**Введение:** Лечение пациентов раком легкого является одной из актуальных проблем современной медицины. Обнаружение мутации гена рецептора эпидермального фактора роста (EGFR-Epidermal Growth Factor Receptor) является важным шагом в лечении широко распространенного немелкоклеточного рака легких. Исследования ученых показывают, что использование препаратов таргетной терапии у пациентов с диссеминированным немелкоклеточным раком легкого и наличием мутации EGFR является клинически эффективным, так как приводит к существенному увеличению частоты объективных эффектов и улучшению выживаемости без прогрессирования, в сравнении с результатами химиотерапии.

**Цель исследования.** Оценка эффективности таргетной терапии рака легкого в Туркестанской области за 2019-2022 годы.

**Материалы и методы:** Проведено ретроспективное статистическое исследование результатов лечения при помощи анализа выживаемости методом Каплана-Мейера и по критериям RECIST. Пациенты были рандомизированы (1:1) с использованием процедуры минимизации и стратифицированы в соответствии с типом мутации EGFR. Первичным результатом была выживаемость без прогрессирования, проанализированная у пациентов с подтвержденным заболеванием, получивших хотя бы несколько доз исследуемого препарата. За исследуемый период в Туркестанской области рассматривались 96 пациентов с заболеванием рак легкого с мутацией EGFR, из них 48 получали таргетную терапию (афатиниб – 28 (58%) пациентов, эрлотиниб – 11 (58%), пациентов, осимертиниб – 9 (58%) пациентов), а остальные 48 получали химиотерапию. В качестве анализируемых показателей рассматривались: возраст пациента, пол, гистологические данные, диагноз, стадии, виды лечения. Все статистические расчеты проводились с использованием программы SPSS (версия 25.0, IBM SPSS Inc., Чикаго, США). Данные были обобщены с использованием методов описательной статистики.

**Результаты:** медиана выживаемости без прогрессирования при приеме афатаниба составляет 12,6 месяцев, при химиотерапии – 5,8 месяцев. У пациентов, принимающих препарат афатиниб, прогрессирование наблюдается в 0,266667 раза реже, чем у пациентов, получавших химиотерапию, т.к. доверительный интервал не содержит 1, то связь между приемом афатаниба и временем наступления прогрессирования является статистически значимой ( $p < 0,05$ ). То есть, медиана выживаемости без прогрессирования была значительно выше у пациентов, получавших афатиниб, чем у пациентов, получавших химиотерапию (12,6 против 5,8 месяцев;  $OR=0,26667$ , 95% ДИ 0,10088–0,703733;  $p < 0,05$ ). Медиана выживаемости без прогрессирования при приеме эрлотиниба составляет 13,8 месяцев, при химиотерапии – 4,8 месяцев. У пациентов, принимавших эрлотиниб, прогрессирование наблюдается в 0,2223 раза реже, чем у пациентов, получавших химиотерапию, то связь между приемом эрлотиниба и временем наступления прогрессирования является статистически значимой ( $p < 0,05$ ). То есть, медиана выживаемости без прогрессирования была значительно выше у пациентов, получавших эрлотиниб, чем у пациентов, получавших химиотерапию (13,8 против 5,8 месяцев;  $OR=0,2223$ , 95% ДИ 0,187457–0,932733;  $p < 0,05$ ). Медиана выживаемости без прогрессирования при приеме осимертиниба составляет 10 месяцев, при химиотерапии – 4,6 месяцев. У пациентов, принимающих препарат осимертиниб, прогрессирование наблюдается в 0,42857 раза реже, чем у пациентов, получавших химиотерапию, связь между приемом осимертиниба и временем наступления прогрессирования является статистически значимой ( $p < 0,05$ ). То есть, медиана выживаемости без прогрессирования была значительно выше у пациентов, получавших осимертиниб, чем у пациентов, получавших химиотерапию (10 против 4,6 месяцев;  $OR=0,42857$ , 95% ДИ 0,161232–0,737965;  $p < 0,05$ ).

**Заключение:** впервые проведена оценка эффективности таргетной терапии рака легкого в Туркестанской области за 2019-2022 годы. У 6 (13%) пациентов, получавших таргетную терапию наблюдалось прогрессирование процесса, у 33 (68%) пациентов стабилизация процесса, у 9 (19%) пациентов - частичная регрессия. Стабилизация процесса составила 68%, то есть сохранялась более 12 месяцев. В сравнении со стандартной химиотерапией таргетная терапия обеспечивала значительное улучшение выживаемости без прогрессирования у пациентов с распространенным немелкоклеточным раком легкого с мутацией EGFR и ассоциировалась с более благоприятной переносимостью.

**Ключевые слова:** рак легкого, аденокарцинома, мутации EGFR, таргетная терапия.

## Abstract

**EVALUATING THE EFFECTIVENESS OF TARGETED LUNG CANCER THERAPY IN THE TURKESTAN REGION FOR 2019-2022****Zhanar S. Tumenbayeva**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0004-9104-8954>**Abai K. Makishev**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9874-4005><sup>1</sup> South Kazakhstan Medical Academy, Shymkent, Republic of Kazakhstan;<sup>2</sup> NJSC «Astana Medical University», Astana, Republic of Kazakhstan.

**Introduction:** The treatment of patients with lung cancer is one of the urgent problems of modern medicine. The detection of a mutation in the epidermal growth factor receptor gene (EGFR-Epidermal Growth Factor Receptor) is an important step in the treatment of widespread non-small cell lung cancer, since this approach consists in the fact that the use of specially developed targeted therapy drugs is clinically effective and allows you to identify a special group of patients. Research by scientists shows that the use of targeted therapy drugs in patients with disseminated non-small cell lung cancer and the presence of an EGFR mutation is clinically effective, as it leads to a significant increase in the frequency of objective effects and improved progression-free survival, compared with the results of chemotherapy.

**Цель исследования.** Evaluation of the effectiveness of targeted lung cancer therapy in the Turkestan region for 2019-2022.

**Materials and methods:** A retrospective statistical study of treatment results was conducted using the Kaplan-Meier survival analysis and RECIST criteria. Patients were randomized (1:1) using a minimization procedure and stratified according to the type of EGFR mutation. The primary result was progression-free survival, analyzed in patients with confirmed disease who received at least a few doses of the investigational drug. During the study period, 96 patients with lung cancer with EGFR mutation were considered in the Turkestan region, 48 of them received targeted therapy (afatinib – 28 (58%) patients, erlotinib – 11 (58%) patients, osimertinib – 9 (58%) patients), and the remaining 48 received chemotherapy. The analyzed indicators were: patient's age, gender, histological data, diagnosis, stages, types of treatment. All statistical calculations were performed using the SPSS program (version 25.0, IBM SPSS Inc., Chicago, USA). The data were summarized using descriptive statistics methods.

**Results:** Thus, the median progression-free survival with afatinib is 12.6 months, with chemotherapy - 5.8 months. In patients taking afatinib, progression is observed 0.266.67 times less frequently than in patients receiving chemotherapy, since the confidence interval does not contain 1, the relationship between taking afatinib and the time of onset of progression is statistically significant ( $p < 0.05$ ). That is, the median progression-free survival was significantly higher in patients receiving erlotinib than in patients receiving chemotherapy (12.6 vs. 5.8 months; HR=0.26667, 95% CI 0.10088–0.703733;  $p < 0.05$ ).

The median progression-free survival with erlotinib is 13.8 months, with chemotherapy - 4.8 months. In patients receiving erlotinib, progression is 0.2223 times less frequent than in patients receiving chemotherapy, then the relationship between taking erlotinib and the time of onset of progression is statistically significant ( $p < 0.05$ ). That is, the median progression-free survival was significantly higher in patients receiving erlotinib than in patients receiving chemotherapy (13.8 versus 5.8 months; HR=0.2223, 95% CI 0.187457–0.932733;  $p < 0.05$ ). The median progression-free survival with osimertinib is 10 months, with chemotherapy - 4.6 months. In patients taking the drug osimertinib, progression is observed 0.42857 times less frequently than in patients receiving chemotherapy, the relationship between taking osimertinib and the time of onset of progression is statistically significant ( $p < 0.05$ ). That is, the median progression-free survival was significantly higher in patients receiving osimertinib than in patients receiving chemotherapy (10 vs. 4.6 months; HR=0.42857, 95% CI 0.161232–0.737965;  $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** The effectiveness of targeted lung cancer therapy in the Turkestan region for 2019-2022 was evaluated for the first time. The progression of the process was observed in 6 (13%) patients receiving targeted therapy, stabilization of the process was observed in 33 (68%) patients, and partial regression was observed in 9 (19%) patients. The stabilization of the process was 68%, that is, it lasted for more than 12 months. It should be noted that, compared with standard chemotherapy, targeted therapy provided a significant improvement in progression-free survival in patients with advanced non-small cell lung cancer with an EGFR mutation and was associated with more favorable tolerability.

**Keywords:** lung cancer, adenocarcinoma, EGFR mutations, targeted therapy.

## Түйіндеме

**ТҮРКІСТАН ОБЛЫСЫНДА 2019-2022 ЖЫЛДАРДАҒЫ  
ӨКПЕ ОБЫРЫНЫҢ ТАРГЕТТІ ТЕРАПИЯНЫҢ ТИІМДІЛІГІН БАҒАЛАУ****Жанар С. Туменбаева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0004-9104-8954>**Абай К. Макишев**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9874-4005><sup>1</sup> Оңтүстік Қазақстан Медицина Академиясы, Шымкент қ., Қазақстан Республикасы.<sup>2</sup> «Астана медицина Университеті» КеАҚ, Астана қ., Қазақстан Республикасы;

**Кіріспе:** Өкпе обырымен ауыратын науқастарды емдеу қазіргі таңда медицинаның өзекті мәселелерінің бірі болып табылады. Эпидермиялық өсу факторы рецепторы (EGFR-Epidermal Growth Factor Receptor) генинің мутациясын анықтау ұсақ жасушалы емес өкпе обырын емдеудегі маңызды қадам болып табылады, өйткені бұл тәсіл арнайы әзірленген таргетті терапия препараттарын қолдану клиникалық тиімді және науқастардың арнайы тобын анықтауға мүмкіндік береді. Ғалымдардың зерттеулері көрсеткендей, ұсақ жасушалы емес өкпе обырының EGFR мутациясы бар науқастарда таргетті терапия препараттарын қолдануы клиникалық тиімділігі



бар екенін айқындайды, өйткені бұл химиотерапия нәтижелерімен салыстырғанда объективті әсерлердің айтарлықтай жоғарылауына және үрдістің үдеусіз өміршеңдігінің жақсаруына әсер етеді.

**Зерттеудің мақсаты** - Түркістан облысында 2019-2022 жылдардағы өкпе обырындағы таргетті терапияның тиімділігін бағалау.

**Материалдар мен әдістер:** Зерттеу мақсатында Каплан-Мейер әдісімен және RECIST критерийлері бойынша емдеу нәтижелеріне ретроспективті статистикалық зерттеу жүргізілді. Науқастар минимизация процедурасын қолдана отырып рандомизацияланған (1:1) және EGFR мутация түріне сәйкес стратификацияланған. Бастапқы нәтиже зерттелетін препараттың кем дегенде бірнеше дозасын алған, расталған өкпе обыры бар науқастарда талданған үрдістің үдеусіз өміршеңдігін бағалау болды. Зерттеу кезеңінде Түркістан облысында өкпе обырының EGFR мутациясы бар 96 науқас қаралды, оның 48 – і таргетті терапия қабылдады (афатиниб – 28 (58%) науқас, эрлотиниб – 11(23%) науқас, осимертиниб – 9(19%) науқас), ал қалған 48-і химиотерапия қабылдады. Талданатын көрсеткіштер ретінде қарастырылды: науқастың жасы, жынысы, гистологиялық қорытындысы, диагнозы, сатысы, ем түрлері. Барлық статистикалық есептеулер SPSS бағдарламасының көмегімен жүргізілді (25.0 нұсқасы, IBM SPSS Inc., Чикаго, АҚШ). Деректер сипаттамалық статистика әдістерін қолдана отырып жинақталды.

**Нәтижелер:** Осылайша, афатинибпен үрдістің үдеусіз өміршеңдігі - 12,6 ай, химиотерапиямен - 5,8 айды құрайды. Афатиниб препаратын қабылдайтын науқастарда үрдістің үдеуі химиотерапия қабылдайтын науқастарға қарағанда 0,266667 есе аз байқалады, өйткені сенімділік интервалында 1 болмайды, афатинибті қабылдау мен үрдістің үдеуі басталу уақыты арасындағы байланыс статистикалық маңызды ( $p < 0,05$ ). Яғни, үрдістің үдеусіз өміршеңдік медианасы афатиниб қабылдаған науқастарда химиотерапия алған науқастарға қарағанда айтарлықтай жоғары болды (12,6 қарсы 5,8 ай;  $ST=0,26667$ , 95% CI 0,10088–0,703733;  $p < 0,05$ ). Ал, Эрлотиниб қабылдаған кезде үрдістің үдеусіз өміршеңдігі - 13,8 ай, химиотерапия қабылдаған кезде – 4,8 ай. Эрлотиниб препаратын қабылдайтын науқастарда үрдістің үдеуі химиотерапия қабылдайтын науқастарға қарағанда 0,2223 есе аз байқалады, содан кейін эрлотинибті қабылдау мен үрдістің үдеуі басталу уақыты арасындағы байланыс статистикалық маңызды ( $p < 0,05$ ). Яғни, эрлотинибпен емделген науқастарда химиотерапиямен емделген науқастарға қарағанда үрдістің үдеусіз өміршеңдік медианасы айтарлықтай жоғары болды (13,8 қарсы 5,8 ай;  $ST=0,2223$ , 95% CI 0,187457–0,932733;  $p < 0,05$ ). Сонымен қатар, Осимертинибпен үрдістің үдеусіз өміршеңдігі - 10 ай, химиотерапиямен - 4,6 ай. Осимертиниб препаратын қабылдайтын науқастарда үрдістің үдеуі химиотерапия қабылдайтын науқастарға қарағанда 0,42857 есе аз байқалады, осимертинибті қабылдау мен үрдістің үдеуі басталу уақыты арасындағы байланыс статистикалық маңызды ( $p < 0,05$ ). Яғни, үрдістің үдеусіз өміршеңдік медианасы химиотерапиямен емделген науқастарға қарағанда осимертинибпен емделген науқастарда айтарлықтай жоғары болды (10 қарсы 4,6 ай;  $ST=0,42857$ , 95% CI 0,161232–0,737965;  $p < 0,05$ ).

**Қорытынды:** Алғаш рет Түркістан облысында 2019-2022 жылдардағы өкпе обырының таргетті терапияның тиімділігі бағаланды. Таргетті терапиямен емделген науқастарда 6 (13%) – үрдістің үдеуі, науқастарда 33 (68%) - үрдістің тұрақтануы, науқастарда 9 (19%) - ішінара регрессия байқалды. Үрдістің тұрақтануы 68% құрады, яғни 12 айдан астам уақыт Үрдістің тұрақтануы сақталды. Осы зерттеудің нәтижелері, Lux-Lung 6 зерттеулеріне сәйкес келді. Стандартты химиотерапиямен салыстырғанда, таргетті терапия ұсақ жасушалы емес өкпе обырының EGFR мутациясы бар науқастарда үрдістің үдеусіз өміршеңдігі айтарлықтай жақсаруын қамтамасыз етті және жағымсыз әсерлердің төзімділігі артты.

**Түйін сөздер:** өкпе обыры, аденокарцинома, EGFR мутациясы, таргетті терапия.

#### Библиографическая ссылка:

Туменбаева Ж.С., Макишев А.К. Оценка эффективности таргетной терапии рака легкого в Туркестанской области за 2019-2022 годы // Наука и Здоровоохранение. 2023. 6(Т.25). С. 30-37. doi 10.34689/SH.2023.25.6.004

Tumenbayeva Zh.S., Makishev A.K. Evaluating the effectiveness of targeted lung cancer therapy in the Turkestan region for 2019-2022 // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 6, pp. 30-37. doi 10.34689/SH.2023.25.6.004

Туменбаева Ж.С., Макишев А.К. Түркістан облысында 2019-2022 жылдардағы өкпе обырының таргетті терапияның тиімділігін бағалау // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2023. 6 (Т.25). Б.30-37. doi 10.34689/SH.2023.25.6.004

#### Введение

Онкологические заболевания в Казахстане, как и во всем мире, продолжают занимать первые позиции и в структуре заболеваемости в тройке лидеров на 1 месте стоит рак молочной железы (13,2%), на 2 месте – рак легкого (10%) и на 3 месте — колоректальный рак (9,3%). В структуре смертности от злокачественных заболеваний, рак легких остается ведущей причиной (16,3%). [1]

Многими учеными проводятся поиски новых методов диагностики и лечения онкологических заболеваний [9,15,37].

К современным и наиболее безопасным видам лекарственного противоопухолевого лечения, где препараты воздействуют только на опухолевые клетки, не затрагивая здоровые ткани, можно отнести таргетную терапию (от англ. target – цель, мишень). Это наиболее перспективный метод лекарственного лечения рака, а также и самый «молодой», ведь только в 60-х гг. прошлого века были выявлены первые хромосомные нарушения при раке, а первые онкогены обнаружены в 1980-х. [18,23,24,25,27,29,35]

Действие таргетных препаратов основано на следующих воздействиях на раковую клетку

- Блокирование химических сигналов, которые заставляют раковую клетку расти и делиться;
- Изменение ферментов в раковых клетках, что приводит клетки к смерти;
- Прекращение роста кровеносных сосудов (ангиогенеза) для питания раковых клеток;
- Запуск иммунной системы организма, направленный на борьбу с раковыми клетками.

Ранее, до таргетной терапии, продолжительность жизни пациентов с последней стадией рака легкого, к сожалению, не превышала 6-8 месяцев, а в настоящее время, при правильно подобранном таргетном препарате, пациент может жить 3-4 года и более. И остается важным вопрос выявления и включения в протоколы лечения большого количества таргетных и иммунных препаратов, клинически эффективных, существенно увеличивающих частоту объективных эффектов и улучшающих выживаемость без прогрессирования и в целом помогающих продлевать жизнь пациентов,

**Цель исследования.** Оценить эффективность таргетной терапии у пациентов с раком легких с мутацией EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) в Туркестанской области за 2019-2022годы.

**Материалы и методы:** Исследование ретроспективное наблюдательное. На базе онкологического центра в Туркестанской области с 2019 года по 2022 года было исследовано 96 пациентов с диагнозом рак легких, с мутацией EGFR. Из них 48 пациентов получали таргетную терапию (афатиниб, эрлотиниб, осимертини), а остальные 48 получали химиотерапию.

**Афатиниб (Afatinib)** 40мг – мощный, селективный и необратимый блокатор протеинтирозинкиназы рецепторов семейства ErbB (рецепторы эпидермального фактора роста), производитель: Берингер Ингельхайм, Германия.

**Эрлотиниб (Erlotinib)** 150 мг - противоопухолевый препарат, ингибитор тирозинкиназы рецепторов эпидермального фактора роста EGFR - рецептор эпидермального фактора роста), производитель: Ф. Хоффман -Ля Рош, Швейцария.

**Осимертиниб (Osimertinib)** 80 мг – антинеопластический препарат, ингибитор тирозинкиназы рецепторов эпидермального фактора роста EGFR - рецептор эпидермального фактора роста), производитель: AstraZeneca, Швейцария.

Данные таргетные препараты применяются в соответствии с Клиническим протоколом диагностики и лечения рака легкого №164 от 01.07.2022 г. [2]. Химиотерапия применялась по стандартной схеме: «Гемцитабин+Карбоплатин». Гемцитабин (Gemcitabine) 1000мг. - противоопухолевый препарат, антиметаболиты, производитель - ТОО «Kelun Kazpharm». Карбоплатин (Carboplatin) 150 мг./15 мл. – платина - содержащие препараты, антинеопластический препарат, производитель - ТОО «Kelun Kazpharm».

В качестве анализируемых показателей рассматривались: возраст, пол, гистологические данные, окончательный диагноз, стадии, виды лечения.

Исследование было одобрено Локальным Этическим Комитетом Южно-Казахстанской медицинской академии, протокол № 044-65/08-45, от 16.03.2021г.

**Критерии включения:**

- пациенты с клиническим диагнозом рак легких;
- наличие мутации EGFR;
- возраст пациента -- 18 лет и старше;
- наличие информированного согласия пациента на инвазивные лечебные и диагностические процедуры;
- наличие направления местного онколога для определения дальнейшей тактики лечения;
- наличие у пациента верифицированных данных по гистологии и цитологии;
- наличие у пациента результатов лабораторно-инструментальных исследований;
- наличие Заключения мультидисциплинарной (МД) группы и направления на дальнейшее лечение.

Все протоколы мультидисциплинарной группы были зарегистрированы в онкорегистре онкологического центра Туркестанской области.

**Критерии исключения:** - пациенты, с отсутствием верифицированной гистологии и цитологии с диагнозом рака легкого в течение 48 месяцев;

- отсутствие мутации EGFR;
- другие формы (или виды) рака.

МД группой изучались показатели молекулярно-генетических исследований метастатического немелкоклеточного рака легкого. Гистопатологические данные были собраны для изучения мутации генов EGFR, ALK. Молекулярное тестирование проводилось в референс-центре Казахского Научно-Исследовательского Института Онкологии и Радиологии Министерства здравоохранения Республики Казахстан на архивном формалинфиксированном материале. Для исследования мутации гена EGFR из формалинфиксированной ткани ДНК выделяли с помощью наборов для выделения ДНК прибором Cobas z480, набор реактивов cobas EGFR Mutation Test v2. Тестирование перестроек гена ALK проводилось иммуногистохимическим методом (ИГХ). Оценка осуществлялась путем подсчета соотношения опухолевых клеток с позитивным окрашиванием мембраны к общему количеству опухолевых клеток (TPS – tumor proportion score), результат выражался в процентах от 0 до 100. Производитель «Roche Diagnostics GmbH, Германия, 2014г.

**Анализ данных.** Данные были обобщены с использованием методов описательной статистики, по критериям RECIST и анализа выживаемости методом Каплана-Мейера. Все статистические расчеты проводились с использованием программы SPSS (версия 25.0, IBM SPSS Inc., Чикаго, США).

### Результаты

48 пациентов с мутацией EGFR получали таргетную терапию (афатиниб – 28 пациентов, эрлотиниб – 11 пациентов, осимертиниб – 9 пациентов), а остальные 48 получали химиотерапию.

Средний возраст пациентов составил - 55 лет. Распространенность опухолевого процесса определялась согласно Международной классификации

стадий TNM (Tumor, Nodus и Metastasis) (8-е издание, 2017) [4].

Анализ гистологии показал по частоте встречаемости: аденокарцинома - у 41, плоскоклеточный рак – у 4, недифференцированный рак – у 3 пациентов. Следует отметить, что именно аденокарцинома дала самый высокий процент по встречаемости при раке легкого (Диаграмма 1).



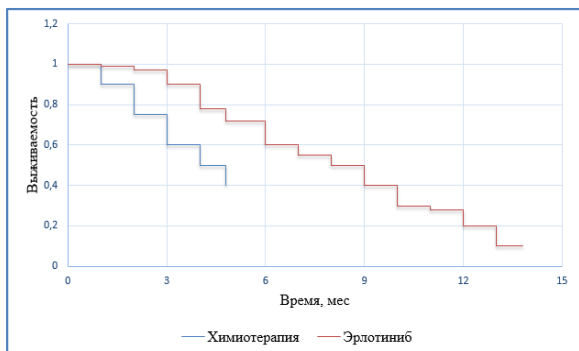
**Диаграмма 1. Типа рака легкого в Туркестанской области за 2019-2022 гг.**

(Diagram 2. Type of lung cancer in the Turkestan region for 2019-2022).

У выявленных 48 пациентов с мутацией EGFR обнаружены экзоны: Ex19del – у 36 (75%), Ex20Ins – 3 (6%), Ex 21 L858R – 9 (19%). То есть было обнаружено, что в гене EGFR чаще встречается Ex19 del.

Выживаемость без прогрессирования у пациентов с мутацией EGFR при применении препарата афатиниб (рисунок 1) составила 12,6 месяцев, а при химиотерапии – 5,8 месяцев.

Половина наблюдаемых пациентов (50%) при приеме афатиниба доживают до 12 месяцев без прогрессирования, при химиотерапии – до 4,8 месяцев без прогрессирования. У пациентов, принимающих препарат афатиниб, прогрессирование наблюдается в 0,266667 раза реже, чем у пациентов, получающих химиотерапию, т.к. доверительный интервал не содержит 1, то связь между приемом афатиниба и



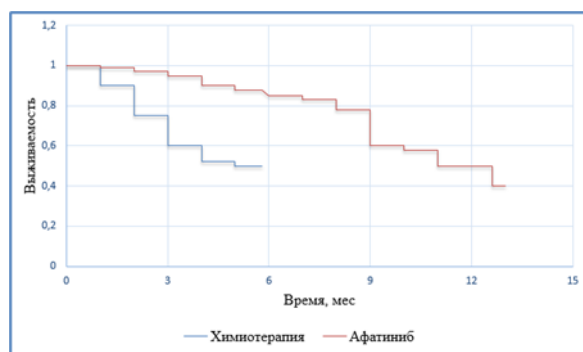
**(Рисунок 2. Кривые выживаемости без прогрессирования по методу Каплана-Майера (сравнение влияния препарата эрлотиниб и химиотерапии)).**

(Figure 2. Kaplan-Meier progression-free survival curves (comparison of the effects of erlotinib and chemotherapy))

временем наступления прогрессирования является статистически значимой ( $p < 0,05$ ).

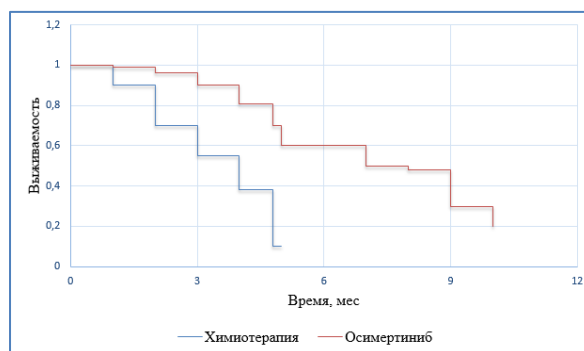
В сравнении влияния таргетной терапии (препарат эрлотиниб) и химиотерапии на выживаемость без прогрессирования у пациентов с мутацией EGFR (рисунок 2). больший срок был отмечен при приеме эрлотиниба и составил - 13,8 месяцев, при химиотерапии – 4,8 месяцев. Половина наблюдаемых пациентов (50%) при приеме эрлотиниба доживают до 8 месяцев без прогрессирования, при химиотерапии – до 4 месяцев без прогрессирования. У пациентов, принимающих препарат эрлотиниб, прогрессирование наблюдается в 0,2223 раза реже, чем у пациентов, получающих химиотерапию, то связь между приемом эрлотиниба и временем наступления прогрессирования является статистически значимой ( $p < 0,05$ ).

Анализ выживаемости без прогрессирования при приеме осимертиниба (рисунок 3) составляет 10 месяцев, при химиотерапии – 4,6 месяцев. Половина наблюдаемых пациентов (50%) при приеме осимертиниба доживают до 7,1 месяцев без прогрессирования, при химиотерапии – до 4 месяцев без прогрессирования. У пациентов, принимающих препарат осимертиниб, прогрессирование наблюдается в 0,42857 раза реже, чем у пациентов, получающих химиотерапию, связь между приемом осимертиниба и временем наступления прогрессирования является статистически значимой ( $p < 0,05$ ).



**(Рисунок 1. Кривые выживаемости без прогрессирования по методу Каплана-Майера (сравнение влияния препарата афатиниб и химиотерапии)).**

(Figure 1. Kaplan-Meier progression-free survival curves (comparison of the effects of afatinib and chemotherapy)).



**(Рисунок 3. Кривые выживаемости без прогрессирования по методу Каплана-Майера (сравнение влияния препарата осимертиниб и химиотерапии)).**

(Figure. 3. Progression-free survival curves according to the Kaplan-Mayer method (comparison of the effect of the drug osimertinib and chemotherapy)).

У 6 (13%) пациентов, получавших таргетную терапию наблюдалось прогрессирующее процесса, у 33 (68%) пациентов - стабилизация процесса, у 9 (19%) пациентов - частичная регрессия. Стабилизация

процесса составила 68%, то есть сохранялось более 12 месяцев (Диаграмма 2). Результаты нашего исследования, соответствовали результатам исследования Lux-Lung 6 [36].

Таблица 2.

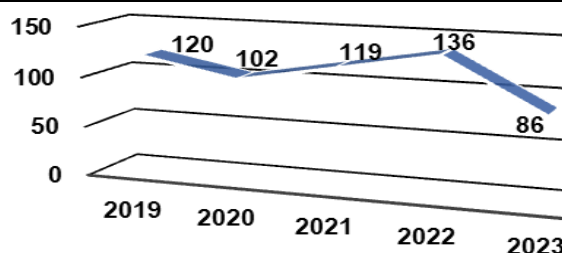
**Сравнение влияния таргетной терапии и химиотерапии на выживаемость без прогрессирования у пациентов с мутацией EGFR.**

(Table 2. Comparisons of the effect of targeted therapy and chemotherapy on progression-free survival in patients with EGFR mutation).

| Показатель                                     | Афатиниб (N=28)                                    | Химиотерапия (N=28) | Эрлотиниб (N=11)                                 | Химиотерапия (N=11) | Осимертиниб (N=9)                                  | Химиотерапия (N=9) |
|--|--|---------------------|--|---------------------|--|--------------------|
| Выживаемость без прогрессирования (мес)        | 12,6   | 5,8                 | 13,8   | 4,8                 | 10   | 4,6                |
| Медиана выживаемости (мес)                     | 12   | 4,8                 | 8  | 4                   | 7,1  | 4                  |
| Относительный риск, 95% доверительный интервал | OR=0,266667, (0,10088; 0,703733), p=0,0019, p<0,05 |                     | OR=0,2223, (0,187457; 0,932733), p=0,003, p<0,05 |                     | OR=0,42857, (0,161232; 0,737965), p=0,0078, p<0,05 |                    |



**Диаграмма 2. Эффект таргетной терапии.**  
(Diagram 2. Effect of targeted therapy).



**Диаграмма 3. Смертность от рака легких в Туркестанской области за 2019-2023гг.**  
(Diagram 3. Mortality from lung cancer in the Turkestan region for 2019-2023).

**Обсуждение.**

Заболееваемость раком легкого была зарегистрирована во всех регионах Казахстана. Анализ данных статистического отчета за 2019-2020гг. по Туркестанской области говорит о росте первичной регистрации случаев рака легкого. В 2019 году зарегистрировано 129, а в 2022 году уже 151 случай рака легкого. (Таблица 3) [1]. Этому способствовала работа МД групп.

В Республике Казахстан, в структуре смертности от злокачественных заболеваний, рак легких остается ведущей причиной (16,3%). За время реализации мероприятий Комплексного плана смертность от злокачественных новообразований снизилась на 15%: 2018 год – 78,1 на 100 тыс. населения; 2022 год – 66,8 на 100 тыс. населения, но не достигла целевого показателя [1].

Смертность от рака легкого в Туркестанской области дала снижение к 2023 году, 2022 год - 136 пациентов, на 30.11.2023 год - 86 пациентов (Диаграмма 3). [1].

В динамике увеличивается регистрация IV стадии рака легких у пациентов, что подтверждает факт поздней обращаемости пациентов с тяжелыми степенями и прогноз выживаемости и летальности для которых очевиден (Таблица 3).

Ученые Gridelli C., Rossi A. в своем исследовании «EURTAC», тоже подтверждают, что поздняя обращаемость дает большой процент тяжелых степеней и летальности, и соответственно, меньший процент выживаемости.

В исследованиях ученых Chen G., Feng J., Zhou C., «Optimal»; Yang J.C., Sequist L.V., Geater S.L. «LUX-Lung 6»; Soria J.-C., Ohe Y., Vansteenkiste J. «FLAURA» так же подтверждают, что таргетная терапия по сравнению с химиотерапией влияет на улучшение выживаемости без прогрессирования у пациентов с немелкоклеточным раком легких [6,12,30,36].

Таблица 3.

**Выявления стадии заболевания раком легких за 2019-2022гг.**

(Table 3. Identification of the stage of lung cancer for 2019-2022).

| Годы | Случай рака легкого | I стадия | II стадия | III стадия | IV стадия | 5-летняя выживаемость (%) | Умершие |
|------|---------------------|----------|-----------|------------|-----------|---------------------------|---------|
| 2019 | 129                 | 4        | 11        | 57         | 57        | 36,0                      | 120     |
| 2020 | 137                 | 2        | 18        | 61         | 56        | 33,7                      | 102     |
| 2021 | 140                 | 0        | 14        | 55         | 71        | 34,3                      | 119     |
| 2022 | 151                 | 2        | 22        | 62         | 65        | 35,7                      | 136     |

Согласно данным исследования El Telbani A., Ma P.C. по эпидемиологии рака легкого, средний возраст пациентов с раком легкого приходится на 55-65 лет. У

мужчин рак легкого развивается в 8,7 раза чаще, чем у женщин. Эта опухоль уже давно стало проблемой номер один среди мужского населения и становится одной

наиболее частых причин смерти среди женщин [8]. В нашем исследовании эта патология регистрировалась больше у женщин 31 (65%), у мужчин – 17(35%). Курительный статус в нашем исследовании отмечен у 46(96%) пациентов, как у мужчин, так и у женщин, подтверждая факт, что одним из самых распространенных факторов возникновения заболевания является - курение. [3,5,17,31,32,33,34].

Существует два основных типа первичного рака легких: немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) - наиболее распространенный тип рака легких и конечно же на его долю приходится 85% всех случаев рака легкого и мелкоклеточный рак легкого [10,26]. Наиболее часто встречаемые гистологические подтипы немелкоклеточного рака легкого это аденокарцинома, плоскоклеточный рак и крупноклеточная (недифференцированная) карцинома [21]. В наших результатах аденокарцинома также является самым часто встречаемым гистологическим подтипом немелкоклеточного рака легкого - у 41 (85,4%).

В настоящее время биологическое тестирование опухолевых образцов ткани из метастатического немелкоклеточного рака легкого, принадлежащих к неплюскоклеточному подтипу, должны быть проверены на наличие специфических мутаций в гене EGFR, поскольку обнаружение мутации гена EGFR имеет важное значение для определения прогноза и тактики лечения [13,19,20,22,35].

Целенаправленная идентификация мутаций гена EGFR у пациентов с немелкоклеточным раком легких в значительной степени способствовала разработке таргетной терапии и оказала большую помощь в лечении пациентов, включая значительное улучшение качества и продолжительности жизни [11,21,25,26].

Результаты этого исследования, соответствовали результатам исследования Lux-Lung 6 [36].

**Выводы.** Таргетная терапия у пациентов с диссеминированным немелкоклеточным раком легкого и наличием мутации EGFR в Туркестанской области за 2019-2022 годы является клинически эффективнее, в сравнении с результатами химиотерапии, так как приводит к существенному увеличению частоты объективных эффектов и улучшению выживаемости без прогрессирования.

У 33 (68%) пациентов, получавших таргетную терапию – отмечена стабилизация процесса, у 9 (19%) - частичная регрессия и только у 6 (13%) пациентов наблюдалось - прогрессирование процесса. Стабилизация процесса сохранялась более 12 месяцев, что говорит клинической эффективности данного метода терапии.

**Заключение.** в целях совершенствования онкологической помощи населению в соответствие с передовыми международными практиками по поручению Президента Республики Казахстан в предвыборной программе «Справедливый Казахстан – для всех и для каждого. Сейчас и навсегда», разработан проект Комплексного плана по борьбе с онкологическими заболеваниями на 2023-2025 годы, третьим пунктом которого является развитие специализированного лечения. В этом пункте предусмотрена работа по расширению линейки таргетных и иммуноонкологических препаратов [2,30,38]

**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. Кайдарова Д.Р., Балтабекова Н.Т., Душимова З.Д. и др. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2019 – 09.02.2021 годы (статистические и аналитические материалы), Almaty. [https://onco.kz/Pokazateli-onkologicheskoy-sluzhby-Respubliki-Kazahstan-za-2019-g\\_09.02.2021\\_compressed-1.pdf](https://onco.kz/Pokazateli-onkologicheskoy-sluzhby-Respubliki-Kazahstan-za-2019-g_09.02.2021_compressed-1.pdf). (Дата обращения 01.04.2023)
2. Клинический протокол диагностики и лечения рака легкого от 01.07.2022г., №164. (Дата обращения 17.05.2023)<https://diseases.medelement.com/>
3. Bailey-Wilson J.E., Amos C.I., Pinney S.M. et al. A major lung cancer susceptibility locus maps to chromosome 6q23-25. // J Hum Genet 2004. 75(3):460–474.
4. Brierley J., Gospodarowicz M.K., Wittekind C. Union for International Cancer Control. TNM Classification of Malignant Tumours 8th edition, 1-241
5. City J., Buffett P. What proportion of lung cancer in non-smokers can be attributed to known risk factors? // Int J Cancer. 2012. 131 (2): 265–275. DOI: 10.1002/ijc.27477
6. Chen G., Feng J., Zhou C., et al. Quality of life (QoL) analyses from Optimal (CTONG-0802), a phase III, randomized, open-label study of first – line erlotinib versus chemotherapy in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (NSCLC) // Annals of oncology. 2013. 24: 1615–1622.
7. Chen N., Fang W., Zhan J. [et al.] Upregulation of PD-L1 by EGFR Activation Mediates the Immune Escape in EGFR-Driven NSCLC: Implication for Optional Immune Targeted Therapy for NSCLC Patients with EGFR Mutation // J Thorac Oncol. 2015. Vol. 6. №10. P. 910-923.
8. El Telbani A., Ma P.C. Cancer genes in lung cancer: racial differences: are there? // Cancer genes. 2012. 3 (7–8): 467–480. DOI: 10.1177 / 1947601912465177
9. Fujikawa A., Takiguchi Y., Mizuno S., et al. Lung cancer screening - comparison of computed tomography and radiography // Lung cancer. 2008. 61 (2): 195–201. DOI: 10.1016 / j. lungcan.2007.12.010
10. Goldstraw P., Ball D., Jett J.R. et al. Non-small-cell lung cancer // Lancet, 2011. 378: 1727–40.
11. Greenhalgh J., Boland A., Bates V., Vecchio F., Dundar Y., Chaplin M., Green J.A. First-line treatment of advanced epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation positive non-squamous non-small cell lung cancer // Cochrane Database Syst Rev. 2021 Mar 1. 3(3):CD010383. doi: 10.1002/14651858.CD010383.pub3.
12. Gridelli C., Rossi A., et al. EURLAC first-line phase III randomized study in advanced non-small cell lung cancer: Erlotinib works also in European population // J Thorac Dis.- 2012. 4(2): 219–220.
13. Janne P.A., Yang J.S., Kim D.W. et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer // N Engl J Med. 2015. 372:1700-1709.
14. Kalemkerian G.P. et al. Molecular Testing Guideline for the Selection of Patients With Lung Cancer for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the

College of American Pathologists/International Association for the Study of Lung Cancer/Association for Molecular Pathology Clinical Practice Guideline Update // *J Clin Oncol*. 2018. Vol. 9. №36. P. 911-919.

15. Kang H.R., ChOj.Y., Li Sh. et al. The role of low-dose computed tomography in screening for lung cancer in non-smokers // *J Thorac Oncol*. 2019. 14 (3): 436-444. DOI: 10.1016/j.jtho.2018.11.002

16. Li C., Jia R., Liu H. et al. EGFR T790M detection and osimertinib treatment response evaluation by liquid biopsy in lung adenocarcinoma patients with acquired resistance to first generation EGFR tyrosine kinase inhibitors // *Diagn. Pathol*. 2018. Vol. 13. №1. P. 49.

17. Lin L., Li Z., Yan L., Liu Y., Yang H., Li H. Global, regional, and national cancer incidence and death for 29 cancer groups in 2019 and trends analysis of the global cancer burden, 1990-2019 // *J Hematol Oncol*. 2021 Nov. 22. 14(1):197. doi: 10.1186/s13045-021-01213-z.

18. Maemondo M., Inoue A., Kobayashi K. et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR // *N. Engl. J. Med* 2010, 362(25): 2380-8.

19. Mendelson J., aselga J. Status of epidermal growth factor receptor antagonists in the biology and treatment of cancer // *Journal Clinical Oncology*. 2003. Vol.21. P.2787-99.

20. Midcha A., Dirnden S., McCormack R. Prevalence of EGFR mutation in non-small cell lung cancer in adenocarcinoma histology: a systematic review and a global map by ethnicity (mutMapII) // *J Cancer Res*. 2015; 5 (9): 2892-2911.

21. Mok TS, Wu Y, Thongprasert S et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma // *N Engl J Med* 2009. 361: 947-957.

22. Murray S., Dahabreh I.J., Linardou H., et al. Somatic mutations of the tyrosine kinase domain of epidermal growth factor receptor and tyrosine kinase inhibitor response to TKIs in non-small cell lung cancer: an analytical database // *J Thorac Oncol*. 2008. 3:832-839.

23. Nicholson A.G. [et al.] Refining the diagnosis and EGFR status of non-small cell lung carcinoma in biopsy and cytologic material, using a panel of mucin staining, TTF-1, cytokeratin 5/6, and P63, and EGFR mutation analysis // *J Thorac Oncol*. 2010. Vol. 4. №5. P. 436-441.

24. Novello S. [et al.] Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann Oncol*. 2016. №27. Suppl 5. P. v1-v27.

25. Pirker R. [et al.] Consensus for EGFR mutation testing in non-small cell lung cancer: results from a European workshop // *J Thorac Oncol*. 2010. Vol. 10. №5. P. 1706-1713.

26. Planchard D., Popat S., Kerr K. et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann Oncol*. 2018. 29(Suppl 5): iv192-iv237.

27. Sequist L.V., Martins R.G., Spigel D. et al. First-line gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung

cancer harboring somatic EGFR mutations // *J Clin Oncol*. 2008. 26: 2442-2449.

28. Siegelin M.D., Borczuk A.C. Epidermal growth factor receptor mutations in lung adenocarcinoma // *Lab Invest*. 2014. Vol. 2. №94. P. 129-137.

29. Shepherd F., Pereira J., Cinleanu T.E., et al. Erlotinib in previously treated non-small cell lung cancer // *N. Engl. J. Med*. 2005, 353:123-32.

30. Soria J.-C., Ohe Y., Vansteenkiste J. et al. FLAURA Investigators. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer // *N. Engl. J. Med*. 2018. Vol. 378. № 2. P. 113-125.

31. Sun Y., Ren Y., Fang Z. et al. Lung adenocarcinoma in never-smokers from East Asia is a disease largely determined by guided oncogenic mutant kinases // *J Clin Oncol*. 2010. 28 (30): 4616-4620. DOI:10.1200/JCO.2010.29.6038

32. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // *CA Cancer J. Clin*. 2021; 71: 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>

33. Timofeeva M.N., Hung J., Rafnar T. et al. The effect of common genetic variations on lung cancer risk: meta-analysis of 14,900 cases and 29,485 controls // *Hum Mol Genet*. 2012. 21 (22): 4980-4995. DOI: 10.1093/hmg/dds334

34. Torre L.A., Bray F., Siegel R.L. et al. Global cancer statistics, 2012 // *CA Cancer J Clin*. 2015. 65:87-108.

35. Warth A. [et al.] Large-scale comparative analyses of immunomarkers for diagnostic subtyping of non-small-cell lung cancer biopsies // *Histopathology*. 2012. Vol. 6. №61. P. 1017-1025.

36. Yang J.C., Sequist L.V., Geater S.L. et al. Clinical activity of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring uncommon EGFR mutations: a combined post-hoc analysis of LUX-Lung 2, LUX-Lung 3, and LUX-Lung 6 // *Lancet Oncol*. 2015. Vol.7. №16. P. 830-838.

37. Yang V., Qian F., Teng J, et al. Community-based lung cancer screening with low-dose CT in China: results of basic screening // *Lung cancer*. 2018. 117: 20-26. DOI: 10.1016/j.lungcan.2018.01.003

#### References: [1]

1. Kaidarova D.R., Baltabekova N.T., Dushimova Z.D. i dr. *Pokazateli onkologicheskoi sluzhby Respubliki Kazakhstan za 2019-09.02.2021 gody (statisticheskie i analiticheskie materialy)* [Indicators of the oncological service of the Republic of Kazakhstan for 2019 - 09.02.2021 (statistical and analytical materials)], Almaty. [https://Pokazateli-onkologicheskoi-sluzhby-Respubliki-Kazakhstan-za-2019-g\\_09.02.2021\\_compressed-1.pdf](https://Pokazateli-onkologicheskoi-sluzhby-Respubliki-Kazakhstan-za-2019-g_09.02.2021_compressed-1.pdf) (accessed 01.04.2023) [in Russian]

2. *Klinicheskii protokol diagnostiki i lecheniya raka legkogo* [Clinical protocol for the diagnosis and treatment of lung cancer] at 01.07.2022g., №164. (accessed 17.05.2023) <https://diseases.medelement.com/> [in Russian]

#### Контактная информация:

**Туменбаева Жанар Сапархановна** - докторант 3 года обучения Южно-Казахстанской медицинской академии, г. Шымкент, Республика Казахстан

**Почтовый адрес:** Республика Казахстан, 160000, г. Шымкент, мкр. Нурсат 103;

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

**Моб. телефон:** +7 702 175 60 00

Получена: 14 Июня 2023 / Принята: 30 Ноября 2023 / Опубликовано online: 28 декабря 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.6.016

УДК 616.132.2-008.6:616.379-008.64(045)

## СВЯЗЬ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА И НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

**Светлана У. Казарян<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-8511-2567>

**Римма Б. Базарбекова<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-0470-7594>

**Айнур К. Досанова<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-0565-9651>

**Гульнара А. Джунусбекова<sup>3</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-7452-5625>

**Карашаш С. Абсатарова<sup>4</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-2739-3468>

**Айгуль О. Доскулова<sup>5</sup>**

<sup>1</sup> КМУ «Высшая Школа Общественного Здравоохранения», г. Алматы, Республика Казахстан;

<sup>2</sup> НУО «Казахстанско-Российский Медицинский Университет», г. Алматы, Республика Казахстан;

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

<sup>4</sup> НАО «Казахский национальный университет имени Аль-Фараби», г. Алматы, Республика Казахстан;

<sup>5</sup> КГП на ПХВ «Городская клиническая больница №7», г. Алматы, Республика Казахстан.

### Резюме

**Введение.** Главной причиной смерти людей по данным ВОЗ остаются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). Большинство смертей (85%) происходит в результате инфаркта миокарда (ИМ) и инсульта [16]. Распространенность ССЗ при СД2 (сахарном диабете 2 типа) по данным исследования CAPTURE составляет 31,8% [17]. В 54,3% случаев причинами смерти при СД2 являются ССЗ [5]. Обращает на себя внимание высокая частота острого коронарного синдрома (ОКС) при СД2 (22-43%) [1,9,11,15].

**Цель:** оценить связь впервые выявленных нарушений углеводного обмена (НУО) и острого коронарного синдрома.

**Материалы и методы:** Проведено количественное, поперечное исследование 200 пациентов с острым коронарным синдромом без НУО в анамнезе. Основную группу составили пациенты с впервые выявленными НУО (126 пациентов), в контрольную группу вошли пациенты без таковых (74 пациента). Статистический анализ выполнен с помощью статистической программы IBM SPSS Statistics 23. Использовались методы параметрической и непараметрической статистики. Различия между группами считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты:** Главным конечным результатом проведенного нами исследования было выявление связи НУО и ОКС. Одним из важных результатов проведенного исследования было выявление распространенности НУО у пациентов с ОКС, а также структура ОКС в зависимости от состояния углеводного обмена.

**Выводы:** Нарушения углеводного обмена были выявлены у 63% обследованных пациентов. НУО чаще встречались у пациентов с ИМ по сравнению с больными с нестабильной стенокардией. Наибольшее число пациентов с впервые выявленным СД2 было в группе пациентов с подъемом сегмента ST. Повышенный уровень HbA1c у всех пациентов с НУО при ОКС указывает на предшествующий характер выявленных нарушений и вероятную связь формирования ОКС с НУО.

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, сахарный диабет, предиабет, метаболический синдром, инсулинорезистентность.

### Abstract

## THE RELATIONSHIP BETWEEN ACUTE CORONARY SYNDROME AND CARBOHYDRATE METABOLISM DISORDERS

**Svetlana U. Kazaryan<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-8511-2567>

**Rimma B. Bazarbekova<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-0470-7594>

**Ainur K. Dosanova<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-0565-9651>

**Gulnara A. Dzhunusbekova<sup>3</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-7452-5625>

**Karashash S. Absatarova<sup>4</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-2739-3468>

**Aigul O. Doskulova<sup>5</sup>**

<sup>1</sup> KMU "Higher School of Public Health", Almaty, Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup> NGEI "Kazakh-Russian Medical University", Almaty, Republic of Kazakhstan;

<sup>3</sup> NJSC "Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov", Almaty, Republic of Kazakhstan;

<sup>4</sup> NJSC "Al-Farabi Kazakh National University", Almaty, Republic of Kazakhstan;

<sup>5</sup> City clinical Hospital No. 7, Almaty, Republic of Kazakhstan.



**Introduction.** The main cause of people's death, according to WHO, remains cardiovascular diseases (CVD). The majority of deaths (85%) occur as a result of myocardial infarction (MI) and stroke [16]. The prevalence of CVD in DM2 (type 2 diabetes mellitus) according to the CAPTURE study is 31.8% [17]. In 54.3% of cases the causes of death in DM2 are CVD [5]. The high frequency of acute coronary syndrome (ACS) in DM2 (22-43%) [1,9,11,15] draws attention to itself.

**Objective:** to evaluate the relationship of newly identified disorders of carbohydrate metabolism (DCM) and acute coronary syndrome.

**Materials and methods:** A quantitative, cross-sectional study of 200 patients with acute coronary syndrome without a history of DCM was conducted. The main group consisted of patients with newly identified DCM (126 patients), the control group included patients without them (74 patients). Statistical analysis was performed using the IBM SPSS Statistics 23 statistical program. Methods of parametric and nonparametric statistics were used. The differences between the groups were considered statistically significant at  $p < 0.05$ .

**Results:** The main end result of our research was to identify the relationship between NUO and ACS. One of the important results of the study was to identify the prevalence of DCM in patients with ACS, as well as the structure of ACS depending on the state of carbohydrate metabolism.

**Conclusions:** Disorders of carbohydrate metabolism were detected in 63% of the examined patients. DCM were more common in patients with MI compared to patients with unstable angina.

The largest number of patients with newly diagnosed DM2 was in the group of patients with ST segment elevation. The increased level of HbA1c in all patients with DCM in ACS indicates the previous nature of the detected disorders and the probable association of the formation of ACS with DCM.

**Keywords:** acute coronary syndrome, myocardial infarction, diabetes mellitus, prediabetes, metabolic syndrome, insulin resistance.

Түйіндеме

## ЖЕДЕЛ КОРОНАРЛЫҚ СИНДРОМ МЕН КӨМІРСУЛАР АЛМАСУЫНЫҢ БҰЗЫЛУЫНЫҢ БАЙЛАНЫСЫ

Светлана У. Казарян<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8511-2567>

Римма Б. Базарбекова<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0470-7594>

Айнур К. Досанова<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0565-9651>

Гульнара А. Джунусбекова<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7452-5625>

Карашаш С. Абсатарова<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2739-3468>

Айгуль О. Доскулова<sup>5</sup>

<sup>1</sup> КМУ "Қоғамдық денсаулық сақтау жоғары мектебі", Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup> МЕМБМ "Қазақстан-Ресей медициналық университеті", Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>3</sup> "С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті" КЕАҚ, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>4</sup> "Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті" КЕАҚ, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>5</sup> "№7 Қалалық клиникалық аурухана", Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

**Кіріспе.** ДДҰ мәліметтері бойынша, адамдардың өлімінің негізгі себебі жүрек-қан тамырлары аурулары (ЖҚА) болып қала береді. Өлімнің көп бөлігі (85%) миокард инфарктісі (им) және инсульт нәтижесінде пайда болады [16]. Capture зерттеуінің деректері бойынша ҚД 2 (2 типті қант диабеті) кезінде ЖҚА таралуы 31,8% құрайды [17]. 54,3% жағдайда ҚД 2 кезінде өлімнің себептері ЖҚА болып табылады [5]. ҚД2 (22-43%) кезінде жедел коронарлық синдромның (ЖКС) жоғары жиілігі назар аударады [1,9,11,15].

**Мақсаты:** көмірсулар алмасуының бұзылыстарының (КАБ) және алғаш рет анықталған жедел коронарлық синдромның байланысын бағалау

**Материалдар мен әдістер:** КАБ анамнезде жоқ жедел коронарлық синдромы бар 200 пациентке сандық, көлденең зерттеу жүргізілді. Негізгі топ алғаш рет анықталған КАБ (126 пациент) бар пациенттерден құралды, бақылау тобына ондай пациенттер (74 пациент) кірді. Статистикалық талдау IBM SPSS Statistics 23 статистикалық бағдарламасы арқылы жүзеге асырылады. Параметрлік және параметрлік емес статистика әдістері қолданылды. Топтар арасындағы айырмашылықтар статистикалық маңызды деп саналды  $p < 0,05$ .

**Нәтижелер:** біз жүргізген зерттеудің негізгі нәтижесі п.о және ЖКС байланысын анықтау болды. Зерттеудің маңызды нәтижелерінің бірі ЖКС пациенттерінде п.о таралуын, сондай-ақ көмірсулар алмасуының жағдайына байланысты ЖКС құрылымын анықтау болды.

**Қорытындылар:** зерттелген пациенттердің 63% -ында көмірсулар алмасуының бұзылуы анықталды. КАБ тұрақсыз стенокардиямен ауыратын науқастармен салыстырғанда МИ ауыратын науқастарда жиі кездеседі.

Алғаш рет анықталған 2 типті ҚД бар науқастардың ең көп саны ST сегменті көтерілген пациенттер тобында болды. OKS жанындағы п.о бар барлық пациенттерде HbA1s деңгейінің жоғарылауы анықталған бұзылулардың алдыңғы сипаты және OKS-тің п.о-мен қалыптасуының ықтимал байланысын көрсетеді.

**Түйін сөздер:** жедел коронарлық синдром, миокард инфарктісі, қант диабеті, предиабет, метаболикалық синдром, инсулинге төзімділік.

**Библиографическая ссылка:**

Казарян С.У., Базарбекова Р.Б., Досанова А.К., Джунусбекова Г.А., Абсатарова К.С., Доскулова А.О. Связь острого коронарного синдрома и нарушений углеводного обмена // Наука и Здравоохранение. 2023. 6(Т.25). С. 38-45. DOI 10.34689/SH.2023.25.6.005

Kazaryan S.U., Bazarbekova R.B., Dosanova A.K., Dzhunusbekova G.A., Absatarova K.S., Doskulova A.O. The relationship between acute coronary syndrome and carbohydrate metabolism disorders // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 6, pp. 38-45. DOI 10.34689/SH.2023.25.6.005

Казарян С.У., Базарбекова Р.Б., Досанова А.К., Джунусбекова Г.А., Абсатарова К.С., Доскулова А.О. Жедел коронарлық синдром мен көмірсулар алмасуының бұзылуының байланысы // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2023. 6 (Т.25). Б. 38-45. DOI 10.34689/SH.2023.25.6.005

**Введение**

По статистике Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), основной причиной смерти людей являются ССЗ. В 2019 году от ССЗ в мире умерло 17,9 млн человек (31% от всех случаев смерти). Подавляющее большинство смертей (85%) произошло по причине инфаркта миокарда (ИМ) и инсульта [16]. По результатам исследования IHME (Американский институт измерения показателей и оценки состояния здоровья) в 2019 году число умерших в мире от ССЗ составило 18,56 млн человек.

Крайне высока распространенность ССЗ у пациентов с сахарным диабетом второго типа (СД2). В среднем распространенность ССЗ у больных СД2 составляет 31,8% (CAPTURE) [17]. ССЗ обуславливают больше половины всех смертей при СД2 (54,3%), в том числе острая сердечно-сосудистая недостаточность – 10,6%, хроническая – 26,6%, инфаркт миокарда – 4,6%, инсульт – 12,3% [4].

Согласно Консенсусу ADA/EASD 2022, факторами риска сердечно-сосудистых осложнений у больных с СД2 являются: ожирение, гипертензия, курение, дислипидемия, альбуминурия [12].

Особенно высока в популяции больных с СД2 частота острого коронарного синдрома (ОКС), которая достигает 22-43%, а СД2 у больных с ОКС встречается в 19-29% [1,9,11,15].

**Цель** настоящего исследования – уточнение связи впервые выявленных нарушений углеводного обмена и острого коронарного синдрома.

**Материалы и методы исследования**

Было проведено количественное, поперечное исследование, в которое было включено 200 пациентов в возрасте от 29 до 90 лет, госпитализированных по поводу ОКС, не имевших в анамнезе указаний на нарушения углеводного обмена (НУО). Лица со стрессовой гипергликемией не были включены в данное исследование. Стрессовый характер их гипергликемии был доказан, во-первых, её транзиторностью, во-вторых, нормальным уровнем HbA1c (в среднем  $5.28 \pm 0.28\%$ ) в момент госпитализации. Из общего количества обследованных у 126 были выявлены НУО (основная группа). Контрольную группу составили пациенты с ОКС без НУО (74). Работа была проведена в период с октября 2020 года по декабрь 2022 года на базе отделения кардиологии, интервенционной кардиологии и эндоваскулярной хирургии КБ№7 г.Алматы, Казахстан. Тема исследования утверждена на заключительном заседании ЛЭК КМУ ВШОЗ IRBN№15-2023 от 25 января 2023г.

Диагностика ОКС основывалась на рекомендациях ESC по менеджменту ОИМ с подъемом сегмента ST 2017 [20] и менеджменту ОКС без подъема сегмента ST 2020 [21] путём комплексной оценки клинических симптомов и жизненно важных функций, результатов ЭКГ, динамики уровня высокочувствительного тропонина в крови, коронароангиографии. Для оценки состояния углеводного обмена на 2-ой день госпитализации определяли уровни глюкозы плазмы натощак, гликированного гемоглобина (HbA1c) и инсулина.

На 5-ый день производили повторное определение уровня глюкозы плазмы натощак. После стабилизации состояния по показаниям проводился оральный глюкозотолерантный тест (ОГТТ). Рассчитывался индекс Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA), определялся объем талии (ОТ), высчитывался индекс массы тела (ИМТ).

У всех был исследован уровень холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП).

Каждый участник подписал письменное информированное согласие на проведение обследования. Респонденты были опрошены по опроснику, включающему информацию об образе жизни, сопутствующей патологии и терапии.

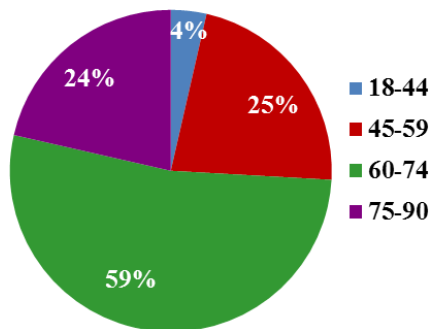
При статистической обработке использовались методы параметрической и непараметрической статистики. Проверку нормальности распределения данных проводили с использованием критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Результаты исследований, подчиняющиеся нормальному распределению, представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD). При отсутствии нормального распределения данные представлялись в виде медианы (Me) и квартилей (Q1–Q3). Для оценки достоверности различий между группами в случае отличного от нормального распределения количественных данных использовали U-критерий Манна-Уитни. Различия между группами считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования**

Большая часть пациентов (59%) была в возрасте 60 - 74 года, меньше всего было пациентов в возрасте от 18 до 44 лет (4%) (Рисунок 1). В нашем наблюдении преобладали лица мужского пола (Таблица 1).

Избыточный вес имели 112 пациентов (таблица 1), при этом у 68 из них ИМТ составлял –  $27.25 \pm 1.65$ , у 40 –  $33.06 \pm 1.76$ , у 4 –  $37,2 \pm 0.89$  кг/м<sup>2</sup>.

Таблица 1.



**Рисунок 1. Распределение госпитализированных пациентов с ОКС по возрасту (Классификация ВОЗ, 2012г.)**  
(Figure 1. Distribution of hospitalized patients with ACS by age (WHO Classification, 2012)).

Абдоминальный тип распределения подкожно-жировой клетчатки был зарегистрирован у 72 (64,2%) пациентов с лишним весом.

Липидный профиль оценивался согласно обновленной шкале SCORE2 (2021), которая включает не только фатальные сердечно-сосудистые события, но и нефатальные осложнения [12].

Липидограмма обследованных характеризовалась повышенным уровнем триглицеридов и ЛПНП, средние уровни холестерина и ЛПВП соответствовали нормативным значениям (таблица 2).

**Клинико-демографическая характеристика пациентов.**  
(Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients).

|   |                     |
|---|---------------------|
| Количество пациентов (всего)                              | 200                 |
| Возраст, лет: mean±SD                                     | 63,26±0,733         |
| Число пациентов ≥ 60 лет, n (%)                           | 142 (71,0)          |
| Количество мужчин, %                                      | 68                  |
| Количество женщин, %                                      | 32                  |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup> : mean±SD                          | 26,42 (23,65;29,80) |
| Количество пациентов с ИМТ ≥ 30 кг/м <sup>2</sup> , n (%) | 59 (29,5)           |
| ОТ, см: mean±SD   | 99,8±3,7            |
| ОТ у мужчин, см: mean±SD                                  | 98± 2,9             |
| ОТ у женщин, см: mean±SD                                  | 86±1,8              |
| Количество пациентов, n (%):                              |                     |
| с нестабильной стенокардией                               | 86 (43%)            |
| с ИМ с подъемом сегмента ST                               | 86 (43%)            |
| с ИМ без подъема сегмента ST                              | 28 (14%)            |
| Количество пациентов с АГ, n (%)                          | 166 (83)            |
| САД, мм рт ст: mean±SD                                    | 128,42±1,10         |
| ДАД, мм рт ст: mean±SD                                    | 83,87±0,66          |
| Антигипертензивная терапия, n (%)                         | 24 (12)             |

В нашем исследовании преобладали пациенты с ИМ, среди которых большая часть приходилась на случаи с подъемом ST (Рисунок 2).

Средний уровень HbA1c во всей обследованной популяции составил 6.01 (5,32;6,39)%.

Удельный вес отдельных вариантов НУО у больных с ОКС представлен на рисунке 3.

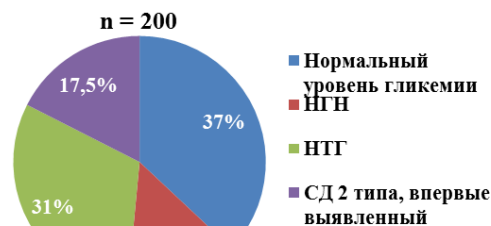
Таблица №2.

**Биохимические показатели.** (Table 2. Biochemical parameters).

| Показатель             | Группа             |                              | p      |
|------------------------|--------------------|------------------------------|--------|
|                        | НУО (n =126)       | Контрольная группа, (n = 74) |        |
| Холестерин             | 5,18 (4,20;5,90)   | 5,02±1,1                     | 0,022  |
| Триглицериды           | 2,31 (1,67;2,90)   | 1,73±0,8                     | <0,001 |
| ЛПНП                   | 3,60 (3,15;4,21)   | 3,06±1,3                     | <0,001 |
| ЛПВП                   | 1,19 (1,07;1,40)   | 1,17 (2,07;2,47)             | 0,717  |
| Глюкоза натощак        | 6,40 (6,09;6,83)   | 5,20 (5,0; 5,87)             | <0,001 |
| Глюкоза после нагрузки | 8,80 (8,10; 11,90) | 7,10 (6,48; 7,35)            | <0,001 |
| Инсулин натощак        | 15,31 (8,60;17,60) | 12,16 (6,31;12,93)           | 0,001  |
| НОМА индекс            | 4,40 (2,56;5,79)   | 2,31 (1,51;3,58)             | <0,001 |
| НВА1С                  | 6,20 (5,97;6,70)   | 5,2 (5,10;5,43)              | <0,001 |
| Креатинин              | 85 (73,0;103,0)    | 87 (73,0;102,75)             | 0,836  |
| Мочевина               | 5,90 (5,0;7,30)    | 6,0 (5,18;7,63)              | 0,578  |
| Тропонин               | 3,53 (3,53;15,62)  | 0,34 (0,11;3,60)             | <0,001 |



**Рисунок 2. Структура острого коронарного синдрома.**  
(Figure 2. Structure of acute coronary syndrome).



**Рисунок 3. Удельный вес отдельных вариантов НУО у пациентов с ОКС.**  
(Figure 3. Proportion of individual variants of NCD in patients with ACS).

У 91 пациента (45,5%) был диагностирован предиабет, у 35 (17,5%) - СД2 (Рисунок 2).

Показатели углеводного обмена у обследованных пациентов отражены в Таблице 3.

Таблица 3.

### Показатели углеводного обмена у пациентов с острым коронарным синдромом.

(Table 3. Indicators of carbohydrate metabolism in patients with acute coronary syndrome).

| Показатель   | Предиабет (n=91) | СД2 (n=35)          | Контрольная группа (n=74) | P      |
|--|------------------|---------------------|---------------------------|--------|
| Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л                              | 6,23 (6,1;6,7)   | 7,54 (6,10;8,14)    | 5,48 (5,00; 5,87)         | 0,001  |
| Глюкоза плазмы через 2 часа после нагрузки глюкозой, ммоль/л | 8,90 (7,8;9,7)   | 12,65 (11,80;13,60) | 6,98 (6,48;7,35)          | <0,001 |
| HbA1c, %   | 6,23 (5,92;6,30) | 7,59 (6,68;8,57)    | 5,20 (5,10;5,43)          | <0,001 |

Выявленные нами типы НУО у пациентов с отдельными вариантами ОКС изображены на рисунке 4. Как следует из рисунка, НУО имели место при всех вариантах ОКС. Однако наименьшее количество их было зарегистрировано у больных с НС (44,2%). При инфарктах миокарда НУО встречались значительно чаще. Так, при ОКС с подъемом сегмента ST они

отмечались у 80,6%, без подъема - у 73,1% ( $p < 0,05$ ). Причем, преобладающим вариантом НУО во всех группах был предиабет. На долю СД2 при НС приходилось 11,6%, что в 2,8 раза меньше, чем случаев предиабета. У больных с ОКС с подъемом сегмента ST СД2 встречался в 2,1, а при ОКС без подъема сегмента ST - в 3,2 раза реже, чем предиабет.

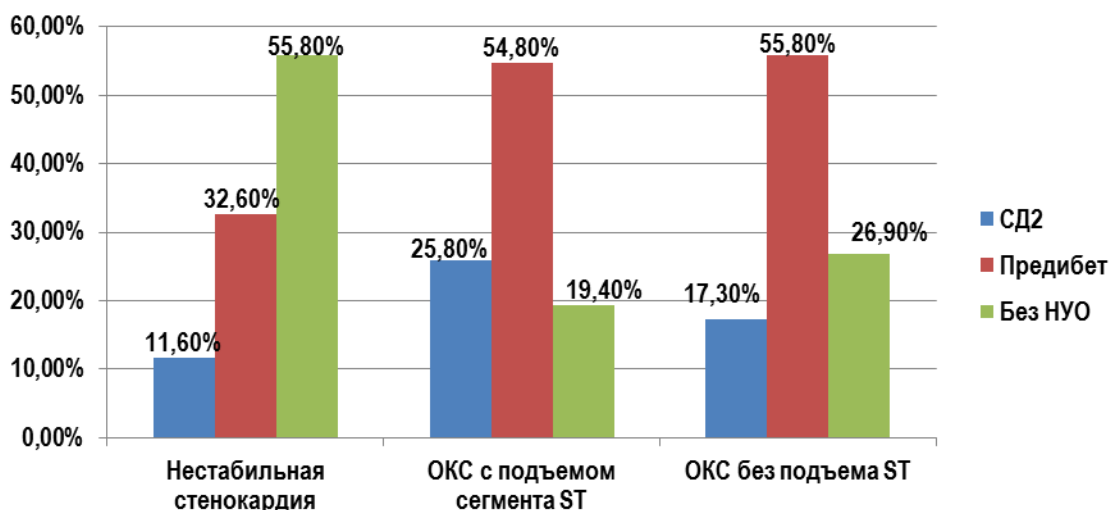


Рисунок 4. Варианты нарушений углеводного обмена (НУО) у пациентов с острым коронарным синдромом. (Figure 4. Variants of carbohydrate metabolism disorders (CMD) in patients with acute coronary syndrome)

На наш взгляд, представляют интерес данные о структуре ОКС в зависимости от состояния углеводного обмена. В частности, в контрольной группе (у лиц без НУО) преобладающим вариантом ОКС была НС, в

группах с НУО - ОКС с подъемом ST. Последний достоверно чаще встречался у больных с СД2 по сравнению с пациентами с предиабетом (Рисунок 4).

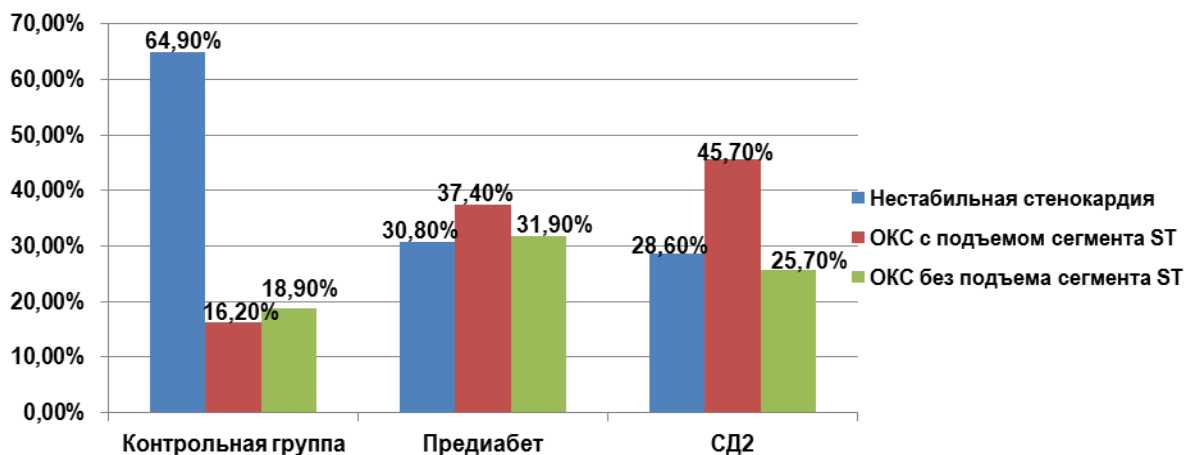


Рисунок 5. Структура вариантов острого коронарного синдрома в зависимости от состояния углеводного обмена.

(Figure 5. Structure of variants of acute coronary syndrome depending on the state of carbohydrate metabolism).

Среднее значение индекса HOMA у обследованных пациентов, несмотря на то, что уровень инсулинемии не превышал допустимые величины, оказалось повышенным – 3,58 (1,97;5,0) (в норме меньше 2,7-3,2) (Таблица 4).

Среди пациентов с повышенным АД (166 /83%) две трети имели АД 3 степени, 31% - 2, только 4% - 1 степени.

Суммарная оценка клинико-биохимических показателей обследованных пациентов указывала на то, что более половины из них (59%) соответствовали критериям МС по классификации IDF, 2005.

Таблица 4.

**Показатели уровня инсулина и HOMA-индекса у пациентов с острым коронарным синдромом.**

(Table 4. Insulin levels and HOMA index in patients with acute coronary syndrome).

| Показатель      | Предиабет (n=91)   | СД2 (n=35)          | Без НУО (n=74)     | p      |
|-----------------|--------------------|---------------------|--------------------|--------|
| HOMA индекс     | 3,90 (2,31;5,73)   | 4,56 (4,08;6,64)    | 2,31 (1,52;3,58)   | <0,001 |
| Инсулин натощак | 12,13 (7,02;16,92) | 15,83 (12,52;18,52) | 10,85 (6,31;12,93) | <0,001 |

**Обсуждение**

Цель настоящего исследования - уточнение связи впервые выявленных нарушений углеводного обмена в формировании ОКС.

В наше исследование было включено 200 пациентов с ОКС в возрасте от 29 до 90 лет, которые не имели в анамнезе указаний на наличие нарушений углеводного обмена.

Соответственно нашему ожиданию, большая часть пациентов с ОКС была представлена лицами, в возрасте от 60 до 74 лет - 59%, меньше всего пациентов было в возрастной группе от 18 до 44 лет – 4%, что совпадает с данными Ким З.Ф. и соавт. [7].

Как и в исследовании Stampfer M. [18], в нашей работе преобладали мужчины, в т.ч. и в возрастной группе от 60 до 74 лет.

В структуре госпитализированной патологии преобладал ИМ (57%), на нестабильную стенокардию приходилось 43%, что схоже с результатами исследования Игнатовой Ю.С. [6].

Почти 2/3 пациентов имели избыточный вес. Более половины лиц с лишним весом (64,2%) имели абдоминальный тип распределения подкожно-жировой клетчатки. Это сопровождалось выраженным нарушением липидного обмена. Так, из 112 пациентов с избыточным весом у 79 (70,5%) отмечалась дислипидемия. Интересно, что сдвиги в состоянии липидного обмена наблюдались не только у лиц с избыточным весом, но и у 33 (37%) пациентов с нормальной массой тела.

НУО были выявлены у 126 (63%) пациентов. У большей части их отмечался предиабет (47%) в виде НГН - (15%) и НТГ(31%). СД2 был диагностирован у 17,5% пациентов. Интересно, что практически аналогичная цифра по частоте СД2 (16,3%) выявлена в работе Собина С.В. с соавт., 2012г. [10]. В то же время другие исследователи указывают на несколько большую частоту встречаемости впервые выявленного СД2 – 21,0-38,2% [2,4].

НУО имели место при всех вариантах ОКС. Однако наименьшее количество их было зарегистрировано у больных с НС (44,2%). При инфарктах миокарда же НУО встречались значительно чаще. Так, при ОКС с подъемом сегмента ST они отмечались у 80,6%, без подъема - у 73,1%. Причем, преобладающим вариантом НУО во всех группах был предиабет. На долю СД2 при НС приходилось 11,6%, что в 2,8 раза меньше, чем случаев предиабета. У больных с ОКС с подъемом

сегмента ST СД2 встречался в 2,1, а при ОКС без подъема сегмента ST - в 3,2 раза реже, чем предиабет.

Интересно, что в контрольной группе (в лиц без НУО) преобладающим вариантом ОКС была НС, в группах с НУО - ОКС с подъемом сегмента ST. Причем, последний достоверно чаще встречался у больных с СД2 по сравнению с пациентами с предиабетом.

Наибольшее число случаев СД (25,8%) приходилось на пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST. Менее всего случаев предиабета и СД было выявлено у больных с нестабильной стенокардией (p<0,05).

Несомненно, что выявленные нами НУО у обследованных пациентов возникли не в момент ОКС, а предшествовали его появлению, о чем свидетельствуют повышенные уровни HbA1c - 6,61 (5,97;6,70)% у всех 126 больных.

Согласно современным воззрениям, в основе развития сердечно-сосудистых заболеваний при СД лежит сердечно-сосудистый континуум. «Сердечно-сосудистый континуум — это цепь взаимосвязанных изменений в сердечно-сосудистой системе от воздействия факторов риска: АГ, СД, дислипидемия, ожирение и др. через постепенное возникновение и прогрессирование эндотелиальной дисфункции» [8].

Наиболее серьезный вклад в формирование кардио-васкулярной патологии при СД2, наравне с АГ, дислипидемией, гиперинсулинемией, курением, вносит и гипергликемия. Причиной ее являются не только ИР и дисфункция β-клеток, но и усиление реабсорбции глюкозы в почках вследствие усиления активности SGLT2. Совместное влияние вышеперечисленных повреждающих факторов вызывает дисфункцию эндотелия, что сопровождается уменьшением выработки вазодилататоров и повышением выработки вазоконстрикторов. Активация SGLT2 приводит также к усилению реабсорбции ионов натрия в почках, следствием чего увеличение объема циркулирующей крови, повышение внутриклубочкового давления и активности РААС, ОПСС. В результате вышеописанных изменений наблюдается увеличение пред-, и постнагрузки на сердце с постепенным развитием гипертрофии левого желудочка и ИБС.

Логично предположить, что выявленные нами НУО сыграли последнюю роль в формировании ОКС у обследованных пациентов. Причем, вероятно, формирование ОКС начинается у пациентов еще на стадии предиабета, распространенность которого в

Российской Федерации может составлять от 18% до 54,8% [3], в США — до 43,5% [13], в Южной Африке — 67% [14].

Полученные нами данные согласуются с результатами исследования UKPDS [19], согласно которому специфические осложнения СД2, включая сердечно-сосудистые, возникают задолго до обнаружения явного СД2, прогрессируя по мере усугубления метаболических нарушений.

#### Ограничения

Ограничением нашего исследования является небольшой размер выборки и относительно короткий период наблюдения. На наш взгляд, достоинством работы является то, что мы подвергли обследованию пациентов с ранее не диагностированными нарушениями углеводного обмена. В отличие от других авторов нами тест на толерантность к глюкозе проводился абсолютно у всех больных, в т.ч. у не имевших факторов риска СД2.

#### Выводы

1. Среди пациентов с ОКС без указаний в анамнезе на какие-либо НУО последние были выявлены у 63%. При этом у 45,5% был обнаружен предиабет, у 17,5% — СД2;

2. У больных с предиабетом нестабильная стенокардия встречалась у 30,8%, ОКС с подъемом сегмента ST у 37,4%, без подъема сегмента ST — 31,9%. У больных с СД2 нестабильная стенокардия встречалась у 28,6%, ОКС с подъемом сегмента ST у 45,7%, без подъема сегмента ST — 25,7%;

3. НУО достоверно чаще встречались у пациентов с ИМ по сравнению с больными с нестабильной стенокардией;

4. Наибольшее число случаев СД было выявлено в группе пациентов с подъемом сегмента ST;

5. Повышенный уровень HbA1c у всех пациентов с НУО при ОКС указывает на предшествующий характер выявленных нарушений и вероятную связь формирования ОКС с НУО.

**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 представительствами.

Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами.

#### Литература:

1. Атабегашвили М.Р., Константинова Е.В., Муксинова М.Д. и соавт. Как наличие сахарного диабета влияет на течение острого коронарного синдрома у пожилых пациентов в реальной клинической практике? // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2019. №15(1) С. 29-35.

2. Бабаева Л.А. Нарушения углеводного обмена у пациентов с острым инфарктом миокарда: распространенность, прогностическое значение, возможности гипогликемической терапии: дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.06 – кардиология. - Москва, 2008. 245с.

3. Барбаш О.Л., Воевода М.И., Галстян Г.Р. и др. Предиабет как междисциплинарная проблема:

определение, риски, подходы к диагностике и профилактике сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых осложнений // Российский кардиологический журнал. 2019. №4. С. 83-91.

4. Голицына Т.Ю. Нарушения углеводного обмена у больных с острым коронарным синдромом: дисс. ... канд. мед. наук: 14.01.02 – эндокринология. - Москва, 2010. - 212 с.

5. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Атлас регистра сахарного диабета Российской Федерации. Статус 2018 г. // Сахарный диабет. 2019. №22(2S). С. 4-61.

6. Игнатова Ю.С. Активное выявление нарушений углеводного обмена в оценке прогноза при плановых чрескожных коронарных вмешательствах: дисс. ... канд. мед. наук: 14.01.05 – кардиология. Кемерово, 2019. 212с.

7. Ким З.Ф., Подольская А.А., Мавлютова Р.А. Особенности острого коронарного синдрома у больных сахарным диабетом II типа // Вестник современной клинической медицины. 2015. Т.8, прил. 1. С.57—60.

8. Резник Е.В., Никитин И.Г. Кардиоренальный синдром у больных с сердечной недостаточностью как этап кардиоренального континуума (часть 1): определение, классификация, патогенез, диагностика, эпидемиология. Обзор литературы // Архивъ внутренней медицины. 2019. №1. С. 5-22.

9. Сейтмаганбетова Н.А., Векленко Г.В., Хибина М.А., Жаубатырова А.А., Курмашева Г.С. Состояние функции почек у пациентов с острым коронарным синдромом: ретроспективное исследование // West Kazakhstan Medical Journal. 2020. №1 (62). С. 60-67.

10. Собин С.В., Терентьев В.П., Дюжиков А.А. и соавт. Ранние нарушения углеводного обмена у больных острым коронарным синдромом // Современные проблемы науки и образования. 2012. №1. С. 509-510

11. Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. и соавт. «Рекорд-3». Российский регистр острого коронарного синдрома "Рекорд-3". Характеристика пациентов и лечение до выписки из стационара // Кардиология. 2016. №56(4). С. 16-24.

12. Davies M., Vanita R., Collins B. et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes (2020). A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // Diabetologia. 2020. 65(12): 1925–1966.

13. Echouffo-Tcheugui J.B., Selvin E. Prediabetes and what it means: The Epidemiological Evidence // Annual Review of Public Health. 2021. №42. P 59-77.

14. Grundlingh N., Zewotir T.T., Roberts D.J., et al. Assessment of prevalence and risk factors of diabetes and pre-diabetes in South Africa // J Health Popul Nutr. 2022. 41(1): P.7. doi:10.1186/ s41043-022-00281-2.

15. Keller P.F., Carballo D., Roffi M. et al. Diabetes in acute coronary syndromes // Minerva Medica. 2010. 101 - С. 81-104

16. Leon Benjamin M., Maddox Thomas M. Diabetes and cardiovascular disease: Epidemiology, biological mechanisms, treatment recommendations and future research // World J Diabetes. 2015, 6(13): 1246–1258.

17. Mosenzon O., Alguwaihes A., Arenas Leon J.L., et al. Capture: a cross-sectional study of the contemporary



prevalence of cardiovascular disease in adults with type 2 diabetes across 13 countries // *Cardiovascular Diabetology*. 2019. 27.20(1):154.

18. Stampfer M., Colditz G. Estrogen replacement and coronary heart disease: a quantitative assessment of the epidemiologic evidence // *Prev Med*. 1991a. Vol. 20. P.47-63.

19. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive bloodglucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) // *Lancet*, 1998. 352(9131):854-865.

20. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation // *European Heart Journal*. 2017. C.1–66.

21. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation // *European Heart Journal*. 2021. 7, 42(14). C.1289-1367.

#### References: [1-11]

1. Atabegashvili M.R., Konstantinova E.V., Muksinova M.D. et al. Kak nalichie sakharnogo diabeta vliyayet na techenie ostrogo koronarnogo sindroma u pozhilykh patsientov v real'noi klinicheskoi praktike? [How does the presence of diabetes mellitus affect the course of acute coronary syndrome in elderly patients in real clinical practice?] *Ratsional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii* [Rational pharmacotherapy in cardiology]. 2019. №15(1). pp. 29-35 [in Russian]

2. Babaeva L.A. *Narusheniya uglevodnogo obmena u patsientov s ostrym infarktom miokarda: rasprostranennost', prognosticheskoe znachenie, vozmozhnosti gipoglikemicheskoi terapii*: diss. kand. med.nauk [Disorders of carbohydrate metabolism in patients with acute myocardial infarction: prevalence, prognostic significance, possibilities of hypoglycemic therapy]. 14.00.06 – kardiologiya. - Moskva, 2008. 245 p. [in Russian]

3. Barbash O.L., Voevoda M.I., Galstyan G.R. i dr. Prediabet kak mezhdistsiplinarnaya problema: opredelenie, riski, podkhody k diagnostike i profilaktike sakharnogo diabeta 2 tipa i serdechno-sosudistykh oslozhnenii [Prediabetes as an interdisciplinary problem: definition, risks, approaches to diagnosis and prevention of type 2 diabetes mellitus and cardiovascular complications]. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal* [Russian Journal of Cardiology]. 2019. №4. pp. 83-91. [in Russian]

4. Golicyna T.Yu., *Narusheniya uglevodnogo obmena u bol'nykh s ostrym koronarnym sindromom*: diss. kand. med.nauk [Disorders of carbohydrate metabolism in

patients with acute coronary syndrome]: 14.01.02 – endokrinologiya. Moskva, 2010. – 212 p. [in Russian]

5. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. et al. Atlas registra sakharnogo diabeta Rossiiskoi Federatsii. Status 2018 g. [Atlas of the diabetes register of the Russian Federation. Status 2018]. *Sakharnyi diabet* [Diabetes Mellitus]. 2019. 22(2S). pp. 4–61. [in Russian]

6. Ignatova U.S. *Aktivnoe vyavlenie narushenii uglevodnogo obmena v otsenke prognoza pri planovykh chreskozhykh koronarnykh vmeshatel'stvakh*: diss. ... kand. med.nauk [Active detection of carbohydrate metabolism disorders in assessing the prognosis during planned percutaneous coronary interventions]: 14.01.05 – kardiologiya. Kemerovo. 2019. 212p. [in Russian]

7. Kim Z.F., Podol'skaya A.A., Mavlyutova R.A. Osobennosti ostrogo koronarnogo sindroma u bol'nykh sakharnym diabetom II tipa [Features of acute coronary syndrome in patients with type II diabetes mellitus]. *Vestnik sovremennoi klinicheskoi meditsiny* [Bulletin of Modern Clinical Medicine]. 2015. T.8, pril.1. pp. 57-60. [in Russian]

8. Reznik E.V., Nikitin I.G. Kardiorenal'nyi sindrom u bol'nykh s serdechnoi nedostatochnost'yu kak etap kardiorenal'nogo kontinuum (chast' 1): opredelenie, klassifikatsiya, patogenez, diagnostika, epidemiologiya. Obzor literatury. [Cardiorenal syndrome in patients with heart failure as a stage of the cardiorenal continuum (part i): definition, classification, pathogenesis, diagnosis, epidemiology (Literature review)] *Arkhiv vnutrennei meditsiny* [Archive of Internal Medicine]. 2019. №1. pp. 5-22 [in Russian]

9. Seitmagambetova N.A., Veklenko G.V., Hibina M.A., Zhaubatyrova A.A., Kurmasheva G.S. Sostoyanie funktsii pochek u patsientov s ostrym koronarnym sindromom: retrospektivnoe issledovanie [Renal function status in patients with acute coronary syndrome: a retrospective study]. *West Kazakhstan Medical Journal*. 2020. №1 (62). pp. 60-67 [in Russian]

10. Sobin S.V., Terent'ev V.P., Dyuzhikov A.A. i soavtory. Rannie narusheniya uglevodnogo obmena u bol'nykh ostrym koronarnym sindromom [Early disturbances of carbohydrate metabolism in patients with acute coronary syndrome]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern problems of science and education]. 2012. №1. pp. 509-510 [in Russian]

11. Erlih A.D., Gracianskij N.A. et al. «Rekord-3». Rossiiskii registr ostrogo koronarnogo sindroma "Rekord-3". Kharakteristika patsientov i lechenie do vypiski iz statsionara [Russian register of acute coronary syndrome "RECORD-3". Characteristics of patients and treatment before discharge from hospital]. *Kardiologiya* [Cardiology]. 2016. № 56(4). pp. 16-24 [in Russian]

#### Контактная информация:

**Казарян Светлана** – докторант 3 года обучения КМУ «Высшая школа общественного здравоохранения», врач-эндокринолог, г. Алматы, Республика Казахстан.

**Почтовый адрес:** Республика Казахстан, г. Алматы, микрорайон Калкаман, 20.

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

**Телефон:** 8 747 953 18 53

Received: 15 September 2023 / Accepted: 24 October 2023 / Published online: 28 December 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.6.006

УДК 613.644:616.12-008.331.1

## КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И НУТРИТИВНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВИБРАЦИОННОЙ БОЛЕЗНИ В СОЧЕТАНИИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

**Алена М. Горбунова**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-1593-3984>

**Оксана Н. Герасименко**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-9742-0479>,

**Илья С. Шпагин**<sup>2</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-3109-9811>

**Дмитрий А. Герасименко**<sup>3</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-5694-2206>

**Елена А. Знахаренко**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-6408-6622>

**Владимир Н. Максимов**<sup>4</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-7165-4496>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кафедра факультетской терапии им. проф. Г.Д. Залесского, г. Новосибирск, Российская Федерация;

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кафедра госпитальной терапии и медицинской реабилитации, г. Новосибирск, Российская Федерация;

<sup>3</sup> ГБУЗНСО «Городская клиническая больница №12», Рентгенологическое отделение, г. Новосибирск, Российская Федерация;

<sup>4</sup> ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кафедра медицинской генетики и биологии, г. Новосибирск, Российская Федерация;

### Резюме

**Введение.** Вибрационная болезнь имеет принципиальное значение в ухудшении качества жизни, нуждаясь в регулярном наблюдении в центрах профпатологии. В настоящее время важным вопросом сохраняется ранняя диагностика, профилактика и реабилитация пациентов с коморбидным течением вибрационной болезни.

**Цель.** Изучение диагностических критериев у больных коморбидным фенотипом вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией в условиях воздействия вибрации в клинике профессиональной патологии.

**Материалы и методы.** Выполнен межсистемный корреляционный анализ клинико-функциональных и нутритивно-метаболических показателей с определением взаимосвязи методом логической регрессии. Обследованы 431 человек, из них: 104 пациента с диагнозом вибрационной болезни I ст., 101 пациент с вибрационной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией, 107 пациентов с артериальной гипертензией I-II ст., не имеющих контакта с вибрацией, и 119 человек, работающих на том же предприятии вне контакта с вибрацией.

Длительность исследования составила 5 лет. Исследуемым проведён комплекс клинических, лабораторных и функциональных исследований с особым вниманием на диагностические параметры коморбидной патологии. Критический уровень значимости  $p=0,05$ .

**Результаты.** В ходе анализа было установлено, что течение вибрационной болезни в условиях коморбидности влияет на прогноз профессионального заболевания. Для вибрационной болезни в условиях коморбидности, в отличие от изолированной вибрационной болезни, характерно более тяжелое течение с худшими нутритивно-метаболическим статусом, клинико-функциональными и лабораторными показателями. У больных с фенотипом вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией полиморфный вариант T/T Ala 16 Val (rs4880) гена медь-цинк супероксиддисмутазы выявляется в 30% случаев, что превышает показатели в группах контроля и сравнения в 1,9 и 1,2 раза соответственно.

**Заключение.** Течение вибрационной болезни и прогнозируемые особенности зависят от наличия коморбидности, а также интенсивности и продолжительности воздействия производственного фактора вибрации. Сочетание вибрационной болезни и артериальной гипертензии является отдельным фенотипом и характеризуется клинико-функциональными и нутритивно-метаболическими особенностями. Приобретенные знания могут быть направлены на построение алгоритмов ранней диагностики и профилактики вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией.

**Ключевые слова:** *вибрационная болезнь, артериальная гипертензия, коморбидность, нутритивный статус, диагностические параметры.*



Abstract

## CLINICAL-FUNCTIONAL AND NUTRITIONAL-METABOLIC ASPECTS OF VIBRATION DISEASE IN COMBINATION WITH ARTERIAL HYPERTENSION

**Alena M. Gorbunova**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-1593-3984>

**Oksana N. Gerasimenko**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-9742-0479>,

**Ilya S. Shpagin**<sup>2</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-3109-9811>

**Dmitry A. Gerasimenko**<sup>3</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-5694-2206>

**Elena A. Znakharenko**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-6408-6622>

**Vladimir N. Maksimov**<sup>4</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-7165-4496>

<sup>1</sup> FSBEI of HE "Novosibirsk State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Department of Faculty Therapy named after. prof. G.D. Zalessky, Novosibirsk, Russian Federation;

<sup>2</sup> FSBEI of HE "Novosibirsk State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Department of Hospital Therapy and Medical Rehabilitation, Novosibirsk, Russian Federation;

<sup>3</sup> SBHI NR "City Clinical Hospital No. 12", X-ray Department, Novosibirsk, Russian Federation;

<sup>4</sup> FSBEI of HE "Novosibirsk State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Department of Medical Genetics and Biology, Novosibirsk, Russian Federation.

**Introduction.** Vibration disease is of fundamental importance in deteriorating the quality of life, requiring regular monitoring in occupational pathology centers. Currently, early diagnosis, prevention and rehabilitation of patients with comorbid vibration disease remains an important issue.

**Target.** Study of diagnostic criteria in patients with a comorbid phenotype of vibration disease in combination with arterial hypertension under conditions of exposure to vibration in an occupational pathology clinic.

**Materials and methods.** An intersystem correlation analysis of clinical-functional and nutritional-metabolic indicators was performed with the relationship determined using the logical regression method. 431 people were examined, of which: 104 patients diagnosed with stage I vibration disease, 101 patients with vibration disease in combination with arterial hypertension, 107 patients with stage I-II arterial hypertension who do not have contact with vibration and 119 people working in the same enterprise out of contact with vibration.

The duration of the study was 5 years. The subjects underwent a complex of clinical, laboratory and functional studies with special attention to the diagnostic parameters of comorbid pathology. Critical significance level  $p=0.05$ .

**Results.** During the analysis, it was found that the course of vibration disease in conditions of comorbidity affects the prognosis of an occupational disease. Vibration disease in comorbid conditions, in contrast to isolated vibration disease, is characterized by a more severe course with worse nutritional-metabolic status, clinical, functional and laboratory parameters. In patients with the phenotype of vibration disease in combination with arterial hypertension, the polymorphic variant T/T Ala 16 Val (rs4880) of the copper-zinc superoxide dismutase gene is detected in 30% of cases, which is 1.9 and 1.2 times higher than in the control and comparison groups respectively.

**Conclusion.** The course of vibration disease and predicted features depend on the presence of comorbidity, as well as the intensity and duration of exposure to the production factor of vibration. The combination of vibration disease and arterial hypertension is a separate phenotype and is characterized by clinical, functional and nutritional-metabolic features. The acquired knowledge can be used to develop algorithms for early diagnosis and prevention of vibration disease in combination with arterial hypertension.

**Key words:** vibration disease, arterial hypertension, comorbidity, nutritional status, diagnostic parameters.

Түйіндеме

## АРТЕРИАЛДЫ ГИПЕРТЕНЗИЯМЕН ҰШТАСҚАН ТЕРБЕЛІС АУРУЫНЫҢ КЛИНИКА-ФУНКЦИЯНАЛДЫҚ ЖӘНЕ НУТРИТИВТІ-МЕТАБОЛИКАЛЫҚ АСПЕКТІЛЕРІ

**Алена М. Горбунова**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-1593-3984>

**Оксана Н. Герасименко**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-9742-0479>,

**Илья С. Шпагин**<sup>2</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-3109-9811>

**Дмитрий А. Герасименко**<sup>3</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-5694-2206>

**Елена А. Знахаренко<sup>1</sup>**, <http://orcid.org/0000-0001-6408-6622>

**Владимир Н. Максимов<sup>4</sup>**, <http://orcid.org/0000-0002-7165-4496>

<sup>1</sup> Ресей Федерациясы Денсаулық сақтау министрлігінің ФМБЖОО «Новосібір мемлекеттік медицина университеті», проф. Г.Д. Залесский атындағы факультеттік терапия кафедрасы, Новосібір қ., Ресей Федерациясы;

<sup>2</sup> Ресей Федерациясы Денсаулық сақтау министрлігінің ФМБЖОО «Новосібір мемлекеттік медицина университеті», госпитальдық терапия және медициналық оңалту кафедрасы кафедрасы, Новосібір қ., Ресей Федерациясы

<sup>3</sup> НОМБДМ «№12 қалалық клиникалық ауруханасы», рентген бөлімшесі, Новосібір қ., Ресей Федерациясы

<sup>4</sup> Ресей Федерациясы Денсаулық сақтау министрлігінің ФМБЖОО «Новосібір мемлекеттік медицина университеті», медициналық генетика және биология кафедрасы, Новосібір қ., Ресей Федерациясы

**Кіріспе.** Діріл ауруы өмір сапасының нашарлауында принципті маңызы бар, кәсіптік патология орталықтарында тұрақты бақылауды қажет етеді. Қазіргі уақытта ілеспе діріл ауруы бар науқастарды ерте диагностикалау, алдын алу және оңалту маңызды мәселе болып қала береді.

**Мақсат.** Кәсіби патологиялық диспансерде діріл әсер ету жағдайында артериялық гипертензиямен біріктірілген діріл ауруының фенотипінің ілеспе түрі бар науқастардың диагностикалық критерийлерін зерттеу.

**Материалдар мен тәсілдер.** Логикалық регрессия әдісі арқылы анықталған байланыспен клиникалық-функционалдық және тағамдық-метаболикалық көрсеткіштердің жүйеаралық корреляциялық талдауы жүргізілді. 431 адам тексерілді, оның ішінде: 104 адамда діріл ауруының I сатысы, 101 адамда діріл ауруымен біріктірілген артериалды гипертензиямен, 107 адам дірілмен байланыста емес I-II артериялық гипертензиямен және 119 адам дірілмен байланыста емес. сол кәсіпорын дірілмен байланыссыз. Оқу мерзімі 5 жыл болды. Субъектілер ілеспелі патологияның диагностикалық параметрлеріне ерекше назар аудара отырып, клиникалық, зертханалық және функционалдық зерттеулер кешенінен өтті. Критикалық маңыздылық деңгейі  $p=0,05$ .

**Нәтижелер.** Талдау барысында ілеспе ауру жағдайында діріл ауруының ағымы кәсіптік аурудың болжамына әсер ететіні анықталды. Біріктірілген діріл ауруынан айырмашылығы, ілеспелі жағдайдағы діріл ауруы тамақтану-метаболикалық күйі, клиникалық, функционалдық және зертханалық көрсеткіштері нашарлаған ауыр ағымымен сипатталады. Артериялық гипертензиямен біріктірілген вибрациялық аурудың фенотипі бар науқастарда мысмырыш супероксидті дисмутаза генінің полиморфты T/T Ala 16 Val (rs4880) нұсқасы 30% жағдайда анықталады, бұл 1,9 және 1,2 есе жоғары. бақылау және салыстыру топтарында сәйкесінше.

**Қорытынды.** Діріл ауруының ағымы және болжамды ерекшеліктері қатар жүретін аурулардың болуына, сондай-ақ дірілдің өндірістік факторының әсер ету қарқындылығы мен ұзақтығына байланысты. Вибрациялық ауру мен артериялық гипертензияның қосындысы жеке фенотип болып табылады және клиникалық, функционалдық және тағамдық-метаболикалық ерекшеліктерімен сипатталады. Алынған білімді артериалды гипертензиямен бірге діріл ауруын ерте диагностикалау және алдын алу алгоритмдерін әзірлеу үшін пайдалануға болады.

**Негізгі сөздер:** діріл ауруы, артериялық гипертензия, ілеспе ауру, тамақтану жағдайы, диагностикалық көрсеткіштер.

#### **Библиографическая ссылка:**

Горбунова А.М., Герасименко О.Н., Шпагин И.С., Герасименко Д.А., Знахаренко Е.А., Максимов В.Н. Клинико-функциональные и нутритивно-метаболические аспекты вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией // Наука и Здравоохранение. 2023. 6(Т.25). С. 37-44. doi 10.34689/SH.2023.25.6.007

Gorbunova A.M., Gerasimenko O.N., Shpagin I.S., Gerasimenko D.A., Znakharenko E.A., Maksimov V.N. Clinical-functional and nutritional-metabolic aspects of vibration disease in combination with arterial hypertension // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 6, pp. 37-44. doi 10.34689/SH.2023.25.6.007

Горбунова А.М., Герасименко О.Н., Шпагин И.С., Герасименко Д.А., Знахаренко Е.А., Максимов В.Н. Артериалды гипертензиямен ұштасқан тербеліс ауруының клиника-функционалдық және нутритивті-метаболикалық аспектілері // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2023. 6 (Т.25). Б. 37-44. doi 10.34689/SH.2023.25.6.007

#### **Введение.**

Сохраняющийся в настоящее время интерес к проблеме вибрационной болезни (ВБ) определяется постоянным расширением спектра специальностей горнодобывающей, авиастроительной, транспортной и многих других отраслей промышленного производства, работники которых систематически взаимодействуют с производственной вибрацией [9,14,16]. При этом

регулярное превышение предельно допустимого уровня виброускорения сопровождается развитием сложного комплекса нейрогуморальных и нейрорефлекторных нарушений, со временем формирующих серьезные изменения деятельности сердечно-сосудистой, эндокринной, нервной и большинства других систем организма человека, в итоге обеспечивая возникновение коморбидных состояний [15,22,23,27].

Во многих исследованиях констатировано существенное изменение клинического течения каждого из заболеваний и увеличение тяжести осложнений сочетанных с ВБ патологий, возникновение затруднений с терапией таких состояний [7]. Одним из самых частых вариантов оказывается одновременное наличие у пациентов с ВБ артериальной гипертензии (АГ), частота которой у населения России, как и других регионов мира, демонстрирует постоянную тенденцию к росту [11]. Частое развитие стойкой нетрудоспособности, существенное снижение качества жизни, сложность комплексной терапии закономерно объясняют неослабевающее внимание исследователей к коморбидному варианту ВБ и АГ [1,13,21]. Такое отягощение коморбидной патологии определяется общими патогенетическими механизмами.

Известно, что при АГ нутритивный (пищевой) статус пациентов чаще всего характеризуется избыточной массой тела или ожирением, провоцирующими комплекс нарушений белкового, липидного и углеводного обмена. Общность патогенетических особенностей ВБ и АГ обеспечивает развитие дисфункции жировой ткани и трофологической недостаточности, что негативно отражается на качестве и продолжительности жизни пациентов [4,8]. Уточнение вопросов комплексной оценки пищевого статуса во взаимосвязи с клинико-функциональными и лабораторными параметрами при вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией сохраняет свою актуальность [2,5,26] и особую важность для определения дополнительных маркеров диагностики нутритивных и метаболических нарушений при этой коморбидной патологии.

Особого отношения в качестве предиктора развития патологии системы кровообращения заслуживает ожирение. Значимая связь АГ с увеличенной массой тела подтверждается большим числом исследований [17,19], причем характеризуется прямо пропорциональным возрастанием частоты АГ по мере увеличения индекса массы тела (ИМТ) и достижением лучшего эффекта гипотензивной терапии на фоне снижения ИМТ [7]. Установлено, что особую опасность представляет концентрация жировых отложений не в типичных местах, а внутри и вокруг органов и тканей, в том числе сердца. Это связано, в первую очередь, с возрастающей выработкой большой группы биологически активных веществ – адипоцитокинов. При этом жировая ткань, обычно выполняющая барьерную функцию по защите сердца от чрезмерного накопления освобождающихся жирных кислот, оказывает непосредственное воздействие на его кровоснабжение за счет секретируемых в кровотоке адипокинов и цитокинов с провоспалительным действием с последующим развитием гипертрофии сердечной мышцы и нарушения функции левого желудочка [6]. Показателем высокого риска развития сердечно-сосудистой патологии, в том числе инфаркта, инсульта, выступает повышенный индекс соотношения «талия—бедро» (ОТ/ОБ), свидетельствующий о чрезмерном накоплении жировой ткани в области талии. С метаболической активностью висцерального (абдоминального) жира связывают регуляцию

формирования дисфункции эндотелия, инсулинорезистентности, атеросклероза как проявлений хронического воспаления и в целом сердечно-сосудистую патологию [19].

Современные данные позволяют рассматривать жировую ткань в качестве важного органа, секретирующего значительное количество гормоноподобных веществ, обладающих существенным влиянием на систему кровообращения. Результатом накопления жировой массы оказывается компенсаторная гиперинсулинемия в связи с нарушением усвоения глюкозы и повышенной продукцией инсулина на фоне повышения липолиза с высвобождением свободных жирных кислот. Увеличенное содержание инсулина, в свою очередь, вызывает спазм сосудов, пролиферацию сосудистого эндотелия, активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и ряд других эффектов, позволяющих прогнозировать развитие АГ [6].

Во многих исследованиях отмечаются многочисленные изменения биохимических показателей крови как свидетельство нарушений основных видов обмена в результате продолжительного вибрационного воздействия. В результате дисбаланса центральной регуляции обменных процессов и возникающего нарушения функционального состояния печени наблюдается уменьшение содержания альбуминов и увеличение глобулинов с соответствующим снижением альбумино-глобулинового коэффициента. Углеводный обмен демонстрирует прямую зависимость между тяжестью ВБ и степенью деформаций сахарных кривых, при этом выраженность изменений определяется частотными характеристиками вибрационного фактора. Действие вибрации вызывает существенное снижение содержания в крови холестерина - основного липида, которому принадлежит одна из ведущих ролей в реакциях липопероксидации.

В настоящее время выяснено, что обязательным компонентом патогенеза ВБ, как и широкого спектра сердечно-сосудистых, эндокринных и многих других заболеваний, является окислительный стресс, который в результате действия активных метаболитов кислорода вызывает глубокие структурно-функциональные изменения белков, липидов, нуклеиновых кислот. С этим процессом неразрывно связано перекисное окисление липидов (ПОЛ), выступающее в качестве важнейшего физиологического процесса со свободнорадикальным механизмом, являющееся важным звеном метаболизма при АГ, ишемии миокарда и других патологических процессах, активация которого участвует в развитии ВБ. Активность ПОЛ контролируется сложной антиокислительной системой (АОС) организма [12].

Ведущую роль в защите клеток от негативных эффектов свободных радикалов играют нейтрализующие их действие ферменты, в том числе супероксиддисмутаза (СОД). Определенный интерес представляет изучение влияния вибрации на обмен витаминов в связи с их важной ролью природных антиоксидантов в защите клеток от свободных радикалов. Установлена тенденция к снижению витаминов А, группы В и С в плазме крови. В то же

время известно, что существенное сокращение резервов антиоксидантной защиты сопровождается развитием свободнорадикальных повреждений клеток и тканей, лежащих в основе патогенеза различных заболеваний. Дисбаланс оксидантной и антиоксидантной систем оказывается фоном, на котором разворачивается большинство патологических процессов, при этом усиление процессов ПОЛ со снижением активности антиоксидантной системы сопровождается прогрессированием и утяжелением заболеваний [10].

Свой вклад в развитие и прогрессирование связанной со стрессирующим эффектом вибрационного воздействия полиорганный недостаточности вносит возникающее при ВБ нарушение соотношения микроэлементов, заключающееся в их перераспределении между кровеносным руслом и лимфатической системой с регулирующей ролью последней в восстановлении нарушенного баланса. Исследования продемонстрировали прямую связь между потреблением натрия и повышенным АД, а также другой патологией системы кровообращения, причем снижение использования натрия снижало риск таких состояний на 25-30%, а его усиленное потребление увеличивало их опасность вплоть до летального исхода [24,25]. При вибрационной патологии повреждение мембранных структур сосудистой стенки, сопровождающееся повышением в цитоплазме концентрации свободного кальция, способствует формированию типичного ангиодистонического синдрома с изменением тонуса сосудов и микроциркуляции. Аналогичные эффекты вызывает увеличенное содержание магния, выступающего в качестве кофактора ферментных реакций и усиливающего процессы ПОЛ с подавлением системы антиоксидантной защиты [18].

Учитывая сохраняющийся высоким риск развития сердечно-сосудистых проблем, среди которых важная роль отводится АГ, объяснимо активное исследование генов, кодирующих многочисленные белки, которые принимают непосредственное участие в различных этапах патогенеза этой группы заболеваний. Известно, что мутации в генах антиоксидантных ферментов, вызывая структурно-функциональные изменения белков, оказывают существенное влияние на уровень окислительного стресса и могут приводить к выраженным нарушениям антиоксидантного потенциала. Одним из таких полиморфизмов выступает Ala16Val гена MnSOD (Супероксиддисмутаза), роль которого в формировании АГ и некоторых вариантов профпатологии отмечена в ряде исследований [3]. Однако результаты работ неоднозначны, поэтому коморбидный вариант ВБ и АГ заслуживает особого внимания с целью уточнения роли полиморфизмов отдельных генов-маркеров в развитии микроциркуляторных нарушений, оксидантно-антиоксидантного дисбаланса для ранней диагностики и своевременной коррекции соответствующих поражений.

**Цель исследования.** Оптимизация диагностики вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией на основе изучения клинико-

функциональных и нутритивно-метаболических показателей.

**Материалы и методы.** Проведено одномоментное открытое, описательное, сравнительное клиническое исследование, длительность исследования составила 5 лет. В ходе исследования обследованы: 431 мужчина, в возрасте от 29 до 68 лет (средний возраст - 52,2 года), все являются работниками авиационного завода филиала АО «Компания «Сухой»» «НАЗ им. В.П. Чкалова» г. Новосибирска. Набор пациентов производился в условиях областного центра профессиональной патологии г. Новосибирска.

**Критерии включения:** мужчины в возрасте 29-68 лет. В основную группу и в группу изолированной вибрационной болезни: достоверный диагноз вибрационная болезнь I степени, работа в условиях контакта с вибрацией с превышением ПДУ в 1,5-3 раза не менее 3 лет. В основную группу и в группу изолированной артериальной гипертензии: вибрационная болезнь I степени, артериальная гипертензия I-II, риск 2-3. В группу контроля включались условно здоровые мужчины, работающие на том же предприятии без профвредностей.

**Критерии исключения:** острые и хронические заболевания в стадии декомпенсации; сердечная недостаточность ФК II стадии и выше (NYHA); сахарный диабет 1 и 2 типа, эндокринные формы ожирения; заболевания желудочно-кишечного тракта с синдромом мальабсорбции; голодание, низкобелковая диета; заболевания почек с нефротическим синдромом; заболевания печени с нарушением белоксинтезирующей функции; бронхиальная астма, туберкулез и онкологические заболевания.

По результатам проведенного отбора все пациенты были разделены на 4 группы: группа ВБ – 104 больных вибрационной болезнью I степени от воздействия локальной вибрации с превышением ПДУ в 1,5-3 раза не менее 3 лет, средний возраст - 54,0 года, средний стаж работы с вибрацией составил 23,7 года; группа АГ – 107 больных артериальной гипертензией, работающих на том же предприятии вне контакта с вибрацией, средний возраст - 49,8 года, средний стаж – 13,7 года; группа ВБ + АГ – 101 больной вибрационной болезнью I степени от воздействия локальной вибрации с превышением ПДУ в 1,5-3 раза не менее 3 лет, в сочетании с АГ I-II, риск 2-3, средний возраст - 58,9 года, стаж работы с вибрацией составил 30,4 года; группу контроля составили 119 человек, работающих на том же предприятии вне контакта с вибрацией, средний возраст - 52,2 года, средний стаж вне контакта с вибрацией – 11,4 года.

Порядок описания параметров включал: оценку симптомов, в том числе относящихся к качеству жизни, нутритивного статуса, пищевого статуса, определение генетических маркеров риска развития коморбидной патологии ВБ и АГ - исследовали однонуклеотидные полиморфизмы и инсерции/делеции генов-кандидатов ВБ и генов-кандидатов АГ, продукты которых участвуют в объединяющих оба заболевания патогенетических процесса, в частности, полиморфизм rs4880 гена марганец-зависимой супероксиддисмутазы (MnSOD).

Для исследования использовались общеклинические и специальные методы исследования. Специальные методы включали оценку компонентного состава тела методом биоимпедансометрии (МЕДАСС ABC-01, Россия) - нормированная по росту жировая масса (кг), тощая масса (кг), активно-клеточная масса (кг), доля активной клеточной массы (%), скелетно-мышечная масса (кг), фазовый угол и общая жидкость. Обследованиям предшествовали антропометрические измерения. Проведена оценка фактического питания при помощи программы ФГБУН «ФИЦ питания, биотехнологии и безопасности пищи» (НИИ питания РАМН).

ДНК из образцов крови выделяли стандартным фенолхлороформным методом, генотипирование осуществляли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием праймеров и зондов фирмы Applied Biosystems в соответствии с протоколом фирмы-производителя на приборе AB 7900HT Applied Biosystems (USA).

Обработка результатов исследования и графический анализ данных проведены с помощью программ пакета Microsoft 2010, а также SPSS [Статистика для всех. / Пер. с англ. П. А. Волкова, И. М. Флямер, М. В. Либман, А. А. Галицына. – М.: ДМК Пресс, 2015. – с. 96-99.].

Реализованы методы описательной статистики: несвязанные группы рассматривались с применением критериев Краскела—Уоллиса (Kruskal—Wallis H test) и

Манна—Уитни (Mann—Withney U test), при сравнении двух независимых групп при нормальном распределении использован Т-критерий.

Для номинативных показателей применен точный двусторонний критерий Фишера (Fisher exact p), критерий сопряженности  $\chi^2$  Пирсона [Статистика для всех. / Пер. с англ. П. А. Волкова, И. М. Флямер, М. В. Либман, А. А. Галицына. – М.: ДМК Пресс, 2015. – с. 150-160].

Описательная статистика для непрерывных переменных – средняя и стандартная ошибка средней ( $M \pm m$ ) при нормальном распределении (проверяли тестом Колмогорова-Смирнова) или медиана и межквартильный интервал ( $Me (Q1; Q3)$ ) - при распределении, не соответствующем нормальному [Статистика для всех. / Пер. с англ. П. А. Волкова, И. М. Флямер, М. В. Либман, А. А. Галицына. – М.: ДМК Пресс, 2015. – с. 107-142; с.265-281.].

Для номинальных переменных – частоты. Взаимосвязи между показателями оценивали с помощью корреляции Спирмена (rs). Нулевая гипотеза отвергалась при значениях  $p \leq 0,05$ .

**Результаты.**

Оценка предъявляемых жалоб у исследуемых больных говорит о многообразии жалоб, что согласуется с ранее проведенными исследованиями. Анализ частоты встречаемости жалоб в исследуемых группах дал возможность диагностировать определенные различия (Таблица 1).

Таблица 1.

**Общие жалобы обследованных больных.**

(Table 1. General complaints of the examined patients).

| Показатель   | Контроль (n = 119) | АГ (n = 107)   | ВБ (n = 104) | ВБ+АГ (n = 101) |
|--|--------------------|----------------|--------------|-----------------|
| Периодические головные боли  | 8 (6,7 %)          | 44 (41,1 %)*** | 17(16,3%)    | 54(53,5%)***    |
| Шум в голове, ушах   | 4 (3,4 %)          | 35 (32,7 %)*   | 16(15,4%)*   | 45(44,6%)***    |
| Нарушение сна, отсутствие ощущения отдыха после сна  | 5 (4,2 %)          | 20 (18,7 %)*   | 21(21,6%)*   | 29(28,7%)*      |
| Головокружение   | 7 (5,9 %)          | 21 (19,6 %)*** | 8 (7,8%)     | 33(32,7%)***    |
| Общая слабость   | 5 (4,2 %)          | 12 (11,21 %)   | 11(10,6%)    | 15(14,9%)*      |
| Раздражительность  | 4 (3,4 %)          | 22 (20,6 %)*   | 24 (23,1%)*  | 35(34,7%)*      |
| <i>Примечание:</i> * - различия статистически значимы по сравнению с группой контроля ( $p < 0,05$ );<br>** - различия статистически значимы по сравнению с группой ВБ ( $p < 0,05$ ). |                    |                |              |                 |

Так, у больных с изолированной артериальной гипертензией преобладали жалобы на периодические головные боли (41,1%), шум в голове, ушах (32,7%), головокружение (19,6%). Довольно высок был и процент предъявляемых жалоб на раздражительность (20,6 %), нарушение сна и отсутствие ощущения отдыха после сна (18,7%). У больных коморбидного фенотипа вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией отмечено объединение жалоб, встречающихся в группах с изолированными артериальной гипертензией и вибрационной болезнью. Так, на головные боли жаловались 53,5%, на шум в голове и

ушах 44,6 %, нарушение сна и отсутствие ощущения отдыха после сна 28,7, на головокружение и на раздражительность 32,7% и 34,7% соответственно ( $p < 0,05$ ).

Примечательно, что в группе коморбидного фенотипа вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией достоверно выше частота встречаемости жалоб именно специфичной направленности, определяющих сосудистые изменения в верхних конечностях, в сопоставлении с группой контроля и другими группами сравнения (Таблица 2).

Таблица 2.

**Специфические жалобы обследованных больных.**

(Table 2. Specific complaints of the examined patients).

| Показатель  | Контроль<br>(n = 119) | АГ<br>(n = 107) | ВБ<br>(n = 104) | ВБ + АГ<br>(n = 101) |
|---|-----------------------|-----------------|-----------------|----------------------|
| Ноющие боли в конечностях                           | 5 (4,2 %)             | 24 (22,4 %)*    | 42 (40,4 %)*    | 81 (80,2 %)* **      |
| Парестезии  | -                     | 6 (5,6 %)**     | 27 (26,0 %)     | 59 (58,4 %)**        |
| Судороги  | -                     | -               | 23 (22,1 %)     | 24 (23,8 %)          |
| Приступы акроангиоспазмов спонтанного характера     | -                     | -               | 71 (68,3 %)     | 85 (84,2 %)          |
| Приступы акроангиоспазмов парадоксального характера | -                     | -               | 12 (11,5 %)     | 15 (14,9 %)          |
| Зябкость кистей                                     | 1 (0,8 %)             | 4 (3,7 %)* **   | 31 (29,8 %)*    | 54 (53,5 %)* **      |

Примечание: \* - различия статистически значимы по сравнению с группой контроля ( $p < 0,05$ );  
\*\* - различия статистически значимы по сравнению с группой ВБ ( $p < 0,05$ )

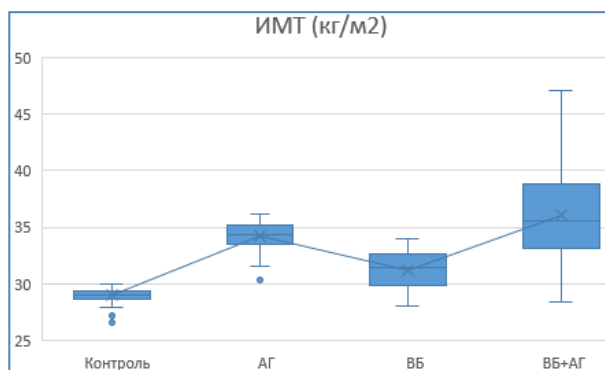
Исходя из протокола проводимых исследований, в ходе оценки нутритивного статуса исследуемым был проведен анализ компонентного состава тела методом биоимпедансометрии и анализ антропометрических данных.

На рисунке 1 показаны статистически значимые различия между группами по характеру разбивки с разным уровнем ИМТ: у больных коморбидного фенотипа вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией, изолированной вибрационной болезнью и изолированной артериальной гипертензией в сравнении с группой контроля статистически значимо меньше больных с избытком массы тела в связи с большим числом больных с ожирением 1 ст. в группе изолированной вибрационной болезни и ожирением 2 ст. в группе изолированной артериальной гипертензии и коморбидного фенотипа вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией ( $p = 0,001$ ). Процент больных с

ИМТ в пределах нормы статистически значимо в исследуемых группах не различается.

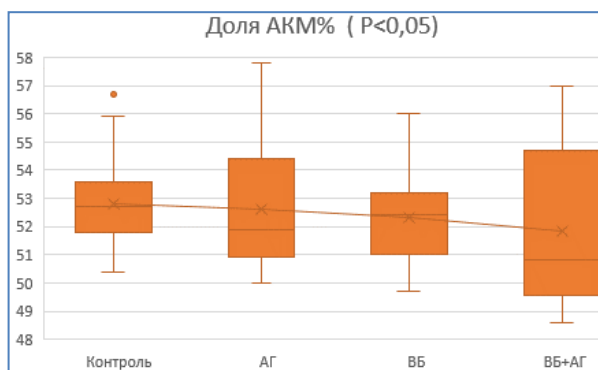
На рисунке 2 показаны статистически значимые изменения активно-клеточной массы в группе коморбидного фенотипа вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией и изолированной вибрационной болезнью, выражающиеся в снижении доли АКМ по сравнению с контрольной группой ( $p = 0,001$ ), в отличие от изолированной артериальной гипертензии.

Также по результатам биоимпедансометрии определено снижение фазового угла в группе коморбидного фенотипа вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией в сравнении с группой контроля ( $p = 0,001$ ), однако значения фазового угла не показали статистически значимых различий в группе коморбидного фенотипа вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией и изолированной вибрационной болезнью.



**Рисунок 1. Различия между группами по индексу массы тела.**

(Picture 1. Differences between groups in body mass).



**Рисунок 2. Различия между группами по активно-клеточной массе.**

(Picture 2. Differences between groups in active cell mass).

**Оценка фактического питания больных**

Анализ фактического питания осуществлялся с помощью программы, разработанной ФГБУН «ФИЦ питания, биотехнологии и безопасности пищи» (НИИ питания РАМН) «Анализ состояния питания человека» (версия 1.2.4 ФГБУН «ФИЦ питания, биотехнологии и безопасности пищи»). Исходя из данных антропометрии, половозрастных и анамнестических данных (информации о потреблении продуктов и блюд, физической активности), оцениваются показатели пищевой ценности по определенным группам продуктов

для исследуемого. По окончании анализа формируется заключение об особенностях пищевой ценности по отношению к рекомендованному уровню потребления микро- и макронутриентов.

По показателю двигательной активности исследуемые относились к I группе (очень низкая физическая активность; мужчины), коэффициент физической активности – 1,4.

В таблице 3 показаны фактические показатели компонентов структуры питания в зависимости от группы исследования.

Таблица 3.

Значения отдельных показателей компонентов структуры питания в зависимости от группы исследования; Me[Q1; Q3].  
(Table 3. Values of individual indicators of the components of the nutritional structure depending on the study group; Me [Q1; Q3]).

| Структура питания | Группы исследования      |                           |                            |                           | Статистическая значимость |
|-------------------|--------------------------|---------------------------|----------------------------|---------------------------|---------------------------|
|                   | ВБ+АГ,<br>n = 101        | ВБ,<br>n = 104            | АГ,<br>n = 107             | Контроль,<br>n = 119      |                           |
| Белок             | 62,7*<br>(54,1; 75,0)    | 67,45*°<br>(60,2; 75,3)   | 69,4*^<br>(64,7; 73,7)     | 63,8<br>(55,4; 70,7)      | (< 0,001)                 |
| Холестерин        | 396,3*<br>(358,8;464,1)  | 275,5**°<br>(250,8;312,8) | 337,3*^<br>(297,2;382,5)   | 252,5<br>(203,3;284,3)    | (< 0,001)                 |
| Пищевые волокна   | 6,7*<br>(5,5; 8,5)       | 7,9**°<br>(6,0; 8,7)      | 8,4*^<br>(7,3; 9,5)        | 10,9<br>(9,6; 12,0)       | (< 0,001)                 |
| Натрий            | 3,3*<br>(2,9; 4,1)       | 2,9**°<br>(2,6; 3,4)      | 3,2*^<br>(2,7; 3,7)        | 2,5<br>(1,9; 3,1)         | (< 0,001)                 |
| Кальций           | 902,2*<br>(695,4;1058,5) | 896,0*<br>(704,0;996,1)   | 879,0*<br>(755,2;1109,8)   | 1128,1<br>(930,7; 1323,8) | (< 0,001)                 |
| Магний            | 303,3*<br>(243,1; 356,1) | 309,0*<br>(262,5; 346,8)  | 316,2*^<br>(279,8; 363,6)  | 339,2<br>(293,1; 369,9)   | (< 0,001)                 |
| Железо            | 19,8*<br>(18,5; 22,1)    | 19,8**°<br>(18,6; 21,7)   | 18,6*^<br>(17,3; 20,6)     | 15,9<br>(13,6; 17,7)      | (< 0,001)                 |
| Витамин А         | 919,8*<br>(777,6;1185,3) | 941,9**<br>(820,4;1170,1) | 1061,9*^<br>(889,1;1302,1) | 1265,7<br>(984,8;1536,2)  | (< 0,001)                 |
| Витамин В1        | 0,8*<br>(0,7; 1,0)       | 0,9**°<br>(0,8; 1,0)      | 1,2*^<br>(1,1; 1,4)        | 1,3<br>(1,1; 1,4)         | (< 0,001)                 |
| Витамин В2        | 1,0*<br>(0,8; 1,3)       | 1,1**°<br>(1,0; 1,3)      | 1,5*^<br>(1,3; 1,7)        | 1,6<br>(1,4; 1,8)         | (< 0,001)                 |
| Ниацин            | 10,2*<br>(8,4; 12,1)     | 10,9**°<br>(10,0; 12,6)   | 12,4*^<br>(11,5; 13,6)     | 14,1<br>(12,8; 15,4)      | (< 0,001)                 |
| Витамин С         | 118,5*<br>(82,8;166,5)   | 139,7**°<br>(104,1;179,2) | 150,3*^<br>(115,2;199,7)   | 160,7<br>(121,9;219,2)    | (< 0,001)                 |
| Общий жир         | 107,7*<br>(95,0;130,9)   | 107,1*°<br>(96,1; 115,3)  | 102,2*^<br>(89,8;117,1)    | 104,9<br>(84,6;117,5)     | (0,002)                   |
| НЖК               | 36,1*<br>(31,8; 43,9)    | 34,1*°<br>(30,3; 40,0)    | 32,6*^<br>(28,9; 37,3)     | 31,0<br>(26,8; 35,5)      | (< 0,001)                 |
| ПНЖК              | 26,0*<br>(20,1; 28,9)    | 24,2**<br>(20,4; 29,7)    | 22,9*^<br>(17,6; 27,4)     | 19,7<br>(14,6; 24,8)      | (< 0,001)                 |
| n 3 - ПНЖК        | 2,7*<br>(2,2; 3,4)       | 2,5*°<br>(2,1; 3,1)       | 2,4*^<br>(1,9; 2,9)        | 2,1<br>(1,6; 2,5)         | (< 0,001)                 |
| n 6 - ПНЖК        | 22,7*<br>(19,3; 28,6)    | 22,7**°<br>(18,1; 25,9)   | 19,5*^<br>(15,4; 24,6)     | 18,6<br>(13,7; 21,2)      | (< 0,001)                 |
| Добавленный сахар | 41,0<br>(36,4; 48,9)     | 43,3<br>(38,8; 53,0)      | 42,8<br>(34,2; 52,6)       | 42,8<br>(32,1; 53,8)      | ( 0,655)                  |
| Общие углеводы    | 246,9*<br>(207,2;279,8)  | 232,0*<br>(208,7;279,5)   | 236,3*<br>(191,4;277,3)    | 197,8<br>(156,0;235,0)    | (< 0,001)                 |

Примечание:

1 – описательные статистики количественных переменных представлены медианой и интерквартильным размахом – Me(Q1; Q3), сравнение проводилось с использованием критериев Краскела – Уоллиса и Манна-Уитни;

2 – описательные статистики номинальных переменных представлены долей, выраженной в процентах, и абсолютным числом пациентов с исследуемым признаком в группе – %(m/N), сравнение проводилось критерием Хи-квадрат с критерием Фишера, в случае 4-х полных таблиц;

3 – различия статистически значимы на уровне  $p < 0,001$ :

\* – всех групп по сравнению с группой контроля;

° – группы АГ по сравнению с группой ВБ;

^ – группы АГ по сравнению с группой ВБ+АГ;

° - группы ВБ по сравнению с группой ВБ+АГ.

Определен неблагоприятный рацион питания в группах исследования в связи с несбалансированностью по макро- и микронутриентам. В ходе оценки полученных данных показано повышенное содержание жирового компонента в составе питания при дефиците омега-3 ПНЖК в рационе исследуемых групп.

В группе коморбидного фенотипа вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией показано увеличение потребления общего жира, натрия, холестерина и углеводов. Также анализ данных показал чрезмерное потребление добавленного сахара и насыщенных жирных кислот от рекомендуемого, при этом показатель насыщенных жирных кислот статистически значимо не различался в группе изолированной вибрационной болезни и изолированной артериальной гипертензии, а уровень добавленного сахара не имел статистически значимых различий во всех исследуемых группах (0,655). По результатам анализа наблюдали недостаток микроэлементов  $Ca^{2+}$  и  $Mg^{2+}$ , при этом показатели  $Ca^{2+}$  и  $Mg^{2+}$  статистически значимо не различались в группе изолированной вибрационной болезни и изолированной артериальной гипертензии, а также дефицит ретинола, ниацина, витаминов группы В, пищевых волокон и полиненасыщенных жирных кислот. В состав пищевых волокон входят полисахариды, в основном растительные, они перевариваются в толстом кишечнике в незначительной степени и значительно влияют на процессы переваривания, усвоения, микробиоценоз и эвакуацию пищи. В ходе анализа показано статистически значимое отличие в содержании клетчатки во всех группах исследования.

#### Генетические маркеры при коморбидном фенотипе вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией.

Анализ полиморфизма Ala16Val (rs4880) гена MnSOD (Супероксиддисмутазы) в группе изолированной вибрационной болезни выявил (Таблица 4): частота встречаемости аллелей С/С у исследуемых группы изолированной вибрационной болезни составляла 20%, при этом аллели С/Т показали повышение до 54%, наихудший результат показали аллели Т/Т, ассоциированные с высоким риском развития оксидативного стресса - 26%, что в 1,7 раза превышало показатели контрольной группы ( $p < 0,05$ ).

Анализ полученных результатов группы изолированной артериальной гипертензии показал более позитивный результат: аллели С/С и С/Т, чаще встречающиеся у здоровых лиц, выявлены у 26% и 55% исследуемых соответственно, при этом полиморфный вариант Т/Т встречался у 19%, то есть чаще, чем в контроле, в 1,3 раза.

Наиболее неблагоприятный вариант по степени возможного риска оксидативных процессов был выявлен в группе коморбидного фенотипа вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией: аллели С/С, чаще встречающиеся у здоровых людей, были обнаружены лишь у 16% обследованных, при этом полиморфный вариант Т/Т был установлен в 29% случаев, что превышало полученные результаты в группах контроля и изолированной артериальной гипертензии в 1,9 и 1,5 раза соответственно ( $p < 0,05$ ).

Таблица 4.

**Частота встречаемости генотипов полиморфизма Ala 16 Val (rs4880) гена MnSOD (Супероксиддисмутазы) у больных с коморбидным фенотипом вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией).**

(Table 4. Frequency of occurrence of genotypes of the Ala 16 Val (rs4880) polymorphism of the MnSOD (Superoxide dismutase) gene in patients with a comorbid phenotype of vibration disease in combination with arterial hypertension).

| Генотип                     | Профиль                 |            |            |               |
|-----------------------------|-------------------------|------------|------------|---------------|
|                             | Группа контроля (n=119) | ВБ (n=104) | АГ (n=107) | ВБ+АГ (n=101) |
| Ala16Val (rs4880) гена SOD2 |                         |            |            |               |
| СС                          | 37% (44)                | 20% (21)*  | 26% (28)   | 16% (16)*     |
| СТ                          | 48% (57)                | 54% (56)*  | 55% (59)   | 55% (55)*     |
| ТТ                          | 15% (18)                | 26% (27)*  | 19% (20)   | 29% (30)*     |

Примечание: \* - различия статистически значимы по сравнению с группой контроля ( $p < 0,05$ )

#### Обсуждение результатов.

По результатам оценки частоты предъявляемых жалоб в исследуемых группах наиболее часто встречаются жалобы общего характера, а при коморбидном фенотипе вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией наблюдается достоверное увеличение частоты жалоб, как общего характера, так и специфического, относительно группы контроля и групп сравнения ( $p < 0,05$ ).

По результатам оценки нутритивного статуса определены статистически значимые изменения в группе коморбидного фенотипа вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией в виде увеличения веса, ИМТ, объема талии, объема бедер, соотношения ОТ/ОБ, нарастания жировой массы, содержания внеклеточной жидкости при снижении показателей активно-клеточной массы, скелетно-

мышечной массы и фазового угла в сравнении с группой контроля ( $p < 0,05$ ). В группах сравнения изолированной вибрационной болезни и изолированной артериальной гипертензии нарушения имели менее выраженный характер ( $p < 0,05$ ).

Корреляционный анализ между результатами нутритивного статуса и показателями фактического питания в группах сравнения выявил прямую взаимосвязь показателя жировой массы, нормированной по росту, и холестерина ( $r = 0,574$ ,  $p < 0,001$ ), а также общего жира ( $r = 0,373$ ,  $p < 0,001$ ), то есть, чем больше их потребление, тем выше показатель жировой массы, нормированной по росту, и обратную взаимосвязь показателя жировой массы, нормированной по росту, и пищевых волокон ( $r = -0,634$ ,  $p < 0,001$ ), то есть, чем меньше их потребление, тем выше показатель жировой массы.



Риск возникновения артериальной гипертензии также имеет прямую взаимосвязь с увеличенным потреблением натрия и, соответственно, возникновения артериальной гипертензии на фоне профессионального заболевания - вибрационной болезни, что может являться предиктором более тяжелого течения вибрационной болезни.

Анализ частоты выявления полиморфного локуса Ala16Val (rs4880) гена MnSOD (Супероксиддисмутаза) показал, что в группе коморбидного фенотипа вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией аллели С/С, чаще встречающиеся у здоровых людей, регистрируются лишь у 16 % обследованных, при этом полиморфный вариант Т/Т — в 29 % случаев, что превышало полученные результаты в группах контроля и изолированной артериальной гипертензии в 1,9 и 1,5 раза соответственно ( $p < 0,05$ ).

#### **Выводы.**

Коморбидный фенотип вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией определяет развитие у пациентов нутритивно-метаболических нарушений— аномалии композиции тела, избыток жировой массы, гипотрофии скелетных мышц, снижение активно клеточно-белковой массы, ассоциированных с оксидативным стрессом и клинико-функциональными параметрами.

Клинико-функциональный и нутритивно-метаболический характер особенностей, выявленных у исследуемых больных, имеющих в анамнезе профессиональное заболевание – вибрационную болезнь, определяется множественными патогенетическими особенностями сочетания коморбидной патологии вибрационной болезни и артериальной гипертензии.

Биоимпедансометрия выявила изменения композиционного состава тела: больные в группе коморбидного фенотипа вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией склонны к задержке жидкости и дефициту АКМ, сопоставимому с группой изолированной вибрационной болезни, тощей массы и фазового угла, о чем свидетельствует повышенный показатель общей воды в организме и пониженное содержание АКМ, тощей массы и фазового угла.

Особенности питания больных с профессиональным заболеванием и в условиях коморбидности отличаются несбалансированным рационом по потреблению микро- и макронутриентов. Показана прямая взаимосвязь показателя жировой массы, нормированной по росту, с потреблением холестерина, общего жира и обратная взаимосвязь показателя жировой массы, нормированной по росту, и пищевых волокон. Показатель натрия в рационе питания исследуемых группы коморбидного фенотипа вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией превышает рекомендуемое содержание, что также вероятно оказывает влияние на более тяжелое течение вибрационной болезни в условиях формирования коморбидности, исходя из тенденции к солечувствительности.

Полиморфный вариант Т/Т локуса Ala16Val (rs4880) гена MnSOD (Супероксиддисмутаза) выявляется в группе коморбидного фенотипа вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией в 29 % случаев, что ассоциируется с развитием процессов, характерных для оксидативного стресса.

По результатам исследования определены дополнительные диагностические маркеры, что имеет важное значение в клинике внутренних болезней и медицины труда, позволяет персонализировать подходы к прогнозу, лечению и реабилитации.

#### **Вклад авторов:**

**Горбунова А.М.** – описательная часть, формирование базы данных, оформление.

**Герасименко О.Н.** – научное руководство, концептуализация и критический анализ проведенного поиска, формирование базы данных.

**Шпагин И.С.** – научное руководство.

**Герасименко Д.А.** – менеджмент ресурсов исследования.

**Знахаренко Е.А.** - формальный анализ.

**Максимов В.Н.** - концептуализация и критический анализ проведенного поиска, формирование базы данных.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

**Финансирование:** при проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами.

**Сведения о публикации:** результаты данного исследования не были опубликованы ранее в других журналах и не находятся на рассмотрении в других издательствах.

#### **Литература:**

1. Абдиева Ю.А., Агзамова Г.С. Факторы риска возникновения и особенности течения ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии у работников горнорудной промышленности // Травматология, ортопедия и реабилитация. 2022. № 1. С. 121-130.
2. Бабанов С.А. Цитокиновая регуляция и эндотелиальная дисфункция при сочетании вибрационной болезни и артериальной гипертензии // Терапевтический архив. 2021. Т. 96. №6. С. 693-698.
3. Берёза И.А., Амромина А.М., Шаихова Д.Р., Шастин А.С., Газимова В.Г., Астахова С.Г., Сутункова М.П. Полиморфизм Ala16Val гена супероксиддисмутаза 2 (SOD2) и факторы сердечно-сосудистого риска работников металлургического комбината // Гигиена и санитария. 2023. № 102(5). С. 457-461. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2023-102-5-457-461>. (Дата обращения: 15.03.2023)
4. Бойцов С. А. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019. Т. 18, №1. С. 5-66.
5. Боклаженко Е.В. Дисбаланс состава лимфоцитов и цитокинового профиля как фактор риска развития вибрационной болезни // Анализ риска здоровью. 2022. №1. С. 140-145.
6. Васюк Ю.А., Шупенина Е.Ю., Нестерова Е.А., Голубкова Э.И., Несветов В.В. Возможности комбинации азилсартана медоксомила и хлорталидона:

Можно ли бороться с артериальной гипертонией и ожирением одновременно? // Российский кардиологический журнал. 2017. 8 (148). С. 102–106. <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-8-102-106> (Дата обращения: 01.08.2017)

7. Васюк Ю.А., Шупенина Е.Ю., Ющук Е.Н., Намазова Г.А. Современные фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов в лечении артериальной гипертонии и ожирения: можно ли эффективно контролировать эту коморбидную патологию? // Российский кардиологический журнал. 2019. 24(9). С. 14–21. <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-9-14-21> (Дата обращения: 29.05.2019)

8. Герасименко О. Н. Клинико-функциональная и молекулярная характеристика коморбидной патологии (вибрационная болезнь в сочетании с артериальной гипертензией) // Атеросклероз. 2022. Т. 18, № 1. С. 68 – 75.

9. Кулешова М.В., Панков В.А., Дьякович М.П. и др. Вибрационная болезнь у работников авиастроительного предприятия: факторы формирования, клинические проявления, социально-психологические особенности // Гигиена и санитария. 2018. Т. 97. № 10. С. 915–920. doi: 10.18821/0016-9900-2018-97-10-915-920

10. Малюткина Н.Н., Болотова А.Ф., Еремеев Р.Б., Гильманов А.Ж., Соснин Д.Ю. Антиоксидантный статус крови у пациентов с вибрационной болезнью // Медицина труда и промышленная экология. 2019. № 59 (12). <http://dx.doi.org/10.31089/1026-9428-2019-59-12-978-982>

11. Рахманова О.В. Выраженность оксидативного, нитрозативного и карбонильного стрессов у пациентов разного возраста, страдающих артериальной гипертонией // Здоровье и образование в 21 веке. 2018. Т. 20. № 5. С. 25-29. <http://dx.doi.org/10.26787/nudha-2226-7425-2018-20-5-25-29> (Дата обращения: 25.05.2023)

12. Смирнова Е.Л., Потеряева Е.Л., Никифорова Н.Г. Индивидуальные особенности перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у лиц с вибрационной болезнью в послеконтактном периоде // Медицина труда и промышленная экология. 2018. № 8. С. 36–40.

13. Третьяков С.В. Состояние сердечно-сосудистой системы при действии вибрации (клинические и патогенетические аспекты) // Международный научно-исследовательский журнал. 2023. № 9 (135). С. 1-20. DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.135.381> (Дата обращения: 07.07.2023)

14. Хоменко А.О., Якшина Н.В., Мушников В.С., Ильин С.М., Самарская Н.А., Чекмарева М.А. Влияние виброакустических факторов на безопасность и здоровье работников промышленных предприятий // Экономика труда. 2022. Том 9. № 12. С. 2175–2196. doi: 10.18334/et.9.12.116410

15. Чеботарёв А.Г. Состояние условий труда и профессиональной заболеваемости работников горнодобывающих предприятий // Горная промышленность. 2018. №1 (137). С. 92–95. doi: 10.30686/1609-9192-2018-1-137-92-95

16. Чистова Н.П., Маснабиева Л.Б., Кудашева И.В. Вибрационная болезнь: дозостажевые характеристики и

особенности клинической картины при воздействии локальной вибрации и сочетанном воздействии локальной и общей вибрации // Здоровье населения и среда обитания. 2021. Т. 29. № 12. С. 30–35. doi: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2021> (Дата обращения: 26.07.2021)

17. Чумакова Г.А., Кузнецова Т.Ю., Дружиллов М.А., Веселовская Н.Г. Висцеральное ожирение как глобальный фактор сердечнососудистого риска. // Российский кардиологический журнал. 2018. Т.17. №5. С.7-14. doi: 10.15829/1560-4071-2018-5-7-14

18. Шилов А.М., Князева Л.В. Дефицит калия и магния как фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний // Русский медицинский журнал. 2013. № 5. С. 278.

19. Шупенина Е.Ю., Ющук Е.Н., Васюк Ю.А., Юреньева С.В., Дубровина А.В. Опыт применения сибутрамина у пациентов с ожирением и контролируемой артериальной гипертонией // Ожирение и метаболизм. 2019. Т.16. №2. С.42-48. doi: <https://doi.org/10.14341/omet9789>

20. Ямщикова А.В., Флейшман А.Н., Гудаятова М.О. Коморбидные состояния у больных вибрационной болезнью // Гигиена и санитария. 2019. Т. 98. № 7. С. 718–722.

21. Ямщикова А.В., Флейшман А.Н., Гудаятова М.О., Кунгурова А.А. Показатели взаимосвязи вариабельности ритма сердца с уровнями гликемии и холестерина при вибрационной патологии // Медицина труда и промышленная экология. 2019. 59(6). С.1-5.

22. Ямщикова А.В., Флейшман А.Н., Шумейко Н.И., Гудаятова Н.О. Оценка микроциркуляторных и метаболических нарушений у больных вибрационной болезнью // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2017. Т. 149. № 2. С. 27–30.

23. Ali K., Sharma G., Raza N., Mufti A. Potential risk of developing peripheral neuropathy in heavy motor driving: Across-sectional study // J Clin Diagnostic Res. 2020. 14(11):CC15–CC20. doi: 10.7860/JCDR/2020/46386.14276

24. Eljovich F., Weinberger M.H., Anderson C.A. et al. Salt Sensitivity of Blood Pressure: A Scientific Statement From the American Heart Association // Hypertension 2016; 68:e7.

25. Kurtz T.W., DiCarlo S.E., Pravenec M., Morris R.C. The American Heart Association Scientific Statement on salt sensitivity of blood pressure: Prompting consideration of alternative conceptual frameworks for the pathogenesis of salt sensitivity? // J Hypertens. 2017. 35:2214

26. Leiderman I.N., Gritsan A.I., Zabolotskii I.B., Lomidze S.V., Mazurok V.A., Nekhaev I.V., Nikolaenko E.M., Nikolenko A.V., Poliakov I.V., Sytov A.V., Iaroshetskii A.I. Perioperative nutritional support. Clinical guidelines // Bulletin of Intensive Care named after A.I. Saltanov. 2018. № 3: 5-21. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2018-3-5-21> (Дата обращения: 25.05.2023)

27. Tekavec E., Löfqvist L., Larsson A. et al. Adverse health manifestations in the hands of vibration exposed carpenters – a cross sectional study // J Occup Med Toxicol. 2021. 16(1):16. doi: 10.1186/s12995-021-00305

**References: [1-22]**

1. Abdieva Yu.A., Agzamova G.S. Faktory riska vozniknoveniya i osobennosti techeniya ishemichekskoj bolezni serdtsa i arterial'noi gipertenzii u rabotnikov gornorudnoj promyshlennosti [Risk factors for the occurrence and characteristics of the course of coronary heart disease and arterial hypertension among workers in the mining industry]. *Travmatologiya, ortopediya i reabilitatsiya*. [Traumatology, Orthopedics and Rehabilitation]. 2022. N.1. P. 121-130. [in Russian]
2. Babanov S.A. Tsitokinovaya regulyatsiya i endotelial'naya disfunktsiya pri sochetanii vibratsionnoj bolezni i arterial'noi gipertenzii [Cytokine regulation and endothelial dysfunction in a combination of vibration disease and arterial hypertension]. *Terapevticheskii arkhiv*. [Therapeutic Archive]. 2021. T. 96. N. VI. pp. 693-698. [in Russian]
3. Bereza I.A., Amromina A.M., Shaikhova D.R., Shastin A.S., Gazimova V.G., Astakhova S.G., Sutunkova M.P. Polimorfizm Ala16Val gena superoksidodismutazy 2 (SOD2) i faktory serdechno-sosudistogo riska rabotnikov metallurgicheskogo kombinata [Ala16Val polymorphism of the superoxide dismutase 2 (SOD2) gene and cardiovascular risk factors for metallurgical plant workers]. *Gigiena i sanitariya*. [Hygiene and Sanitation]. 2023. N. 102(5). pp. 457-461. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2023-102-5-457-461>. (accessed: 15.03.2023) [in Russian]
4. Boytsov S.A. Komorbidnaya patologiya v klinicheskoi praktike. Algoritmy diagnostiki i lecheniya [Comorbid pathology in clinical practice. Algorithms for diagnosis and treatment]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. [Cardiovascular therapy and prevention]. 2019. Vol. pp. 5-66. [in Russian]
5. Boklazhenko E.V. Disbalans sostava limfotsitov i tsitokinovogo profilya kak faktor riska razvitiya vibratsionnoj bolezni [Imbalance of lymphocyte composition and cytokine profile as a risk factor for the development of vibration disease]. *Analiz riska zdorov'yu* [Health Risk Analysis]. 2022. N. 1; pp. 140-145. [in Russian]
6. Vasyuk Yu.A., Shupenina E.Yu., Nesterova E.A., Golubkova E.I., Nesvetov V.V. Vozmozhnosti kombinatsii azilsartana medoksomila i khlorotalidona: Mozhno li borot'sya s arterial'noi gipertoniei i ozhireniem odnovremenno? [Possibilities of the combination of azilsartan medoxomil and chlorthalidone: Is it possible to fight arterial hypertension and obesity at the same time?]. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. [Russian Journal of Cardiology]. 2017. 8 (148). pp. <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-8-102-106> (accessed: 01.08.2017) [in Russian]
7. Vasyuk Yu.A., Shupenina E.Yu., Yushchuk E.N., Namazova G.A. Sovremennye fiksirovannye kombinatsii antigipertenzivnykh preparatov v lechenii arterial'noi gipertonii i ozhireniya: mozhno li effektivno kontrolirovat' etu komorbidnuyu patologiyu? [Modern fixed combinations of antihypertensive drugs in the treatment of arterial hypertension and obesity: is it possible to effectively control this comorbid pathology?]. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal* [Russian Cardiology Journal]. 2019. 24(9). pp. 14-21. <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-9-14-21> (accessed: 29.05.2019) [in Russian]
8. Gerasimenko O. N. Kliniko-funktsional'naya i molekulyarnaya kharakteristika komorbidnoj patologii (vibratsionnaya bolezni' v sochetanii s arterial'noi gipertenziei) [Clinical, functional and molecular characteristics of comorbid pathology (vibration disease in combination with arterial hypertension)]. *Ateroskleroz* [Atherosclerosis]. 2022. T. 18, N. 1. P. 68-75. [in Russian]
9. Kuleshova M.V., Pankov V.A., Dyakovich M.P. Vibratsionnaya bolezni' u rabotnikov aviastroitel'nogo predpriyatiya: faktory formirovaniya, klinicheskie proyavleniya, sotsial'no-psikhologicheskie osobennosti [Vibration disease among aircraft manufacturing enterprise workers: formation factors, clinical manifestations, socio-psychological features]. *Gigiena i sanitariya* [Hygiene and Sanitation]. 2018. T. 97. No. 10. pp. 915-920. doi: 10.18821/0016-9900-2018-97-10-915-920 [in Russian]
10. Malyutina N.N., Bolotova A.F., Ereemeev R.B., Gilmanov A.Zh., Sosnin D.Yu. Antioksidantnyi status krovi u patsientov s vibratsionnoj bolezni'yu [Antioxidant blood status in patients with vibration disease]. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya* [Occupational medicine and industrial ecology]. 2019. No. 59 (12). <http://dx.doi.org/10.31089/1026-9428-2019-59-12-978-982> [in Russian]
11. Rakhmanova O.V. Vyrazhennost' oksidativnogo, nitrozativnogo i karbonil'nogo stressov u patsientov raznogo vozrasta, stradayushchikh arterial'noi gipertoniei [The severity of oxidative, nitrosative and carbonyl stress in patients of different ages suffering from arterial hypertension]. *Zdorov'e i obrazovanie v 21 veke* [Health and Education in the 21st Century]. 2018. T. 20. N. 5. P. 25-29. <http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2226-7425-2018> (accessed: 25.05.2023) [in Russian]
12. Smirnova E.L., Poteryayeva E.L., Nikiforova N.G. Individual'nye osobennosti perekisnogo okisleniya lipidov i antioksidantnoi zashchity u lits s vibratsionnoj bolezni'yu v poslekontaktnom periode [Individual characteristics of lipid peroxidation and antioxidant protection in persons with vibration disease in the post-contact period]. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya* [Occupational Medicine and Industrial Ecology]. 2018. No. 8. pp. [in Russian]
13. Tretyakov S.V. Sostoyanie serdechno-sosudistoi sistemy pri deistvii vibratsii (klinicheskie i patogeneticheskie aspekty) [State of the cardiovascular system under the influence of vibration (clinical and pathogenetic aspects)]. *Mezhdunarodnyi nauchno-issledovatel'skii zhurnal* [International Research Journal]. 2023. N. 9 (135). pp. 1-20. DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.135.381> (accessed: 07.07.2023) [in Russian]
14. Khomenko A.O., Yakshina N.V., Mushnikov V.S., Ilyin S.M., Samarskaya N.A., Chekmareva M.A. Vliyaniye vibroakusticheskikh faktorov na bezopasnost' i zdorov'e rabotnikov promyshlennykh predpriyatii [The influence of vibroacoustic factors on the safety and health of workers at industrial enterprises]. *Ekonomika truda* [Labor Economics]. 2022. Vol. doi: 10.18334/et.9.12.116410 [in Russian]
15. Chebotarev A.G. Sostoyaniye uslovii truda i professional'noi zaboлеваemosti rabotnikov gornodobyvayushchikh predpriyatii [The state of working conditions and occupational morbidity among workers at mining enterprises]. *Gornaya promyshlennost'* [Mining industry]. 2018. N. 1 (137). pp. doi: 10.30686/1609-9192-2018-1-137-92-95 [in Russian]

16. Chistova N.P., Masnavieva L.B., Kudaeva I.V. Vibratsionnaya bolezni: dozostazhevye kharakteristiki i osobennosti klinicheskoi kartiny pri vozdeistvii lokal'noi vibratsii i sochetannom vozdeistvii lokal'noi i obshchei vibratsii [Vibration disease: dose-related characteristics and features of the clinical picture under the influence of local vibration and the combined effects of local and general vibration]. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya* [Population health and habitat]. 2021. T. 29. N. 12. P. 30–35. doi: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2021-29-12-30-35> (accessed: 26.07.2021) [in Russian]
17. Chumakova G.A., Kuznetsova T.Yu., Druzhilov M.A., Veselovskaya N.G. Vistseral'noe ozhirenie kak global'nyi faktor serdechnososudistogo riska [Obesity viscerum sicut factor periculi cardiovascularis globalis]. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal* [Russian Journal of Cardiology]. 2018. T.17. No. 5. P.7-14. doi: 10.15829/1560-4071-2018-5-7-14 [in Russian]
18. Shilov A.M., Knyazeva L.V. Defitsit kaliya i magniya kak faktor riska razvitiya serdechno-sosudistykh zabolevanii [Potassium and magnesium deficiency as a risk factor for the development of cardiovascular diseases]. *Russkii meditsinskii zhurnal* [Russian Medical Journal]. 2013. N. 5. P. CCLXXVIII. [in Russian]
19. Shupenina E.Yu., Yushchuk E.N., Vasyuk Yu.A., Yureneva S.V., Dubrovina A.V. Opyt primeniya sibutramina u patsientov s ozhireniem i kontroliruemoi arterial'noi gipertoniei [Experience with the use of sibutramine in patients with obesity and controlled arterial hypertension]. *Ozhirenie i metabolizm*. [Obesity and Metabolism]. 2019. T.16. N. II. P.42-48. doi: <https://doi.org/10.14341/omet9789> [in Russian]
20. Yamshchikova A.V., Fleishman A.N., Gidayatova M.O. Komorbidnye sostoyaniya u bol'nykh vibratsionnoi bolezniyu [Comorbid conditions in patients with vibration disease]. *Gigiena i sanitariya* [Hygiene and sanitation]. 2019. T. 98. No. 7. pp. 718-722 [in Russian]
21. Yamshchikova A.V., Fleishman A.N., Gidayatova M.O., Kungurova A.A. Pokazateli vzaimosvyazi variabel'nosti ritma serdtsa s urovnyami glikemii i kholesterina pri vibratsionnoi patologii [Indicadores relationis inter variabilitatem cordi et glycemici et cholesteroli gradus in pathologia vibrationis]. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya* [Labor medicine and industrial ecology]. 2019. 59 (6). P.1-5. [in Russian]
22. Yamshchikova A.V., Fleishman A.N., Shumeiko N.I., Gidayatova N.O. Otsenka mikrotsirkulyatornykh i metabolicheskikh narushenii u bol'nykh vibratsionnoi bolezniyu. [Assessment of microcirculatory and metabolic disorders in patients with vibration disease]. *Sibirskii meditsinskii zhurnal (Irkutsk)*. [Siberian Medical Journal (Irkutsk)]. 2017. T. 149. N. 2. P. 27–30. [in Russian]

**Горбунова Алена М.** - аспирант, ассистент, завуч кафедры факультетской терапии им. проф. Г.Д. Залесского Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России), г. Новосибирск, Россия, врач-терапевт, гериатр, государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области "Новосибирский областной клинический госпиталь ветеранов войн № 3" (ГБУЗ НСО «НОКГВВ №3»), г. Новосибирск, Россия,

**Почтовый адрес:** Российская Федерация, 071400, г. Новосибирск, ул. Папанина 29.

**e-mail:** belyaeva-alena@list.ru

**Тел.** 8-913-913-19-00

Received: 17 August 2023 / Accepted: 29 November 2023 / Published online: 28 December 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.6.007

UDC 618.143+616.2(084.21)

## FREQUENCY AND ASSOCIATION OF THE FACTORS INFLUENCING FETAL GROWTH RESTRICTION IN THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

Meruert Sharipova<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5009-7387>

Gulyash Tanysheva<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9531-5950>

Aizhan Shakhanova<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-8214-8575>

Zaituna G. Khamidullina<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5324-8486>

Khalida K. Sharipova<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5553-8156>

Zarina K. Zhaksylykova<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0007-4997-2184>

Elena Y. Lozhkina<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0009-0002-3451-4096>

Dana K. Kozhakhmetova<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-8367-1461>

Kuat D. Akimzhanov<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8608-0771>

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

<sup>2</sup> NJSC «Astana Medical University», Astana, Republic of Kazakhstan;

<sup>3</sup> «Interdistrict Hospital Altai», Altai, Republic of Kazakhstan.

### Summary

**Introduction:** A fetus with fetal growth restriction (FGR), characterized by not reaching its intrauterine growth potential as a result of multiple risk factors, is prone to high morbidity and mortality compared to healthy infants.

**The aim** of the present study was to evaluate the influence of risk factors hypothesized to negatively affect FGR.

**Materials and Methods:** The design of this study was a retrospective study, occurring between 1 January 2016 and 31 December 2021. The Inclusion criteria: the presence of ultrasound screening of the first trimester of pregnancy at 10-14 weeks, single pregnancy, pregnancy between 22 and 42 weeks gestation. The exclusion criteria included multiple pregnancies, pregnancies complicated by neonatal chromosomal or structural anomalies of the fetus.

**Statistical analysis.** All variables were examined to determine whether they were normally distributed. Descriptive statistics included median (Q1 – Q3) for the continuous non-normally distributed variables. Results were compared between newborns with FGR and without FGR. The Mann-Whitney test was used between two groups to compare the means of non-normally variables. The  $\chi^2$  test was performed for comparing differences in categorical variables between groups. All confidence intervals (CI) were 95%. Statistical significance was defined as  $p < 0.05$  for a single test.

**Results:** In this study, 3211 girls and 3336 boys were born, out of which 85 girls and 75 boys had FGR. 6355 newborns were born alive and 192 newborns were stillborn, of which 136 newborns with FGR were born alive and 24 newborns with FGR were stillborn ( $p = 0.001$ ). Pregnancies with pre-eclampsia had significantly higher odds of developing FGR than pregnancies without pre-eclampsia ( $p < 0.001$ ). Placental abruption of normally located placenta; Disorder of maternal-placental blood flow according to Doppler results; fetal distress and oligohydramnios were more common in newborns with FGR than newborns without FGR ( $p < 0.001$ ). Umbilical cord anomaly in this pregnancy, newborns with FGR occurred more frequently compared to newborns without umbilical cord anomaly ( $p = 0.029$ ). Low-lying placenta and complete placenta previa according to the ultrasound scan were more common in newborns with FGR compared to newborns without FGR ( $p = 0.006$ ) and ( $p = 0.001$ ), respectively.

**Conclusions:** In our study, FGR was more common in pregnant women with AH, cardiac rhythm disturbance, pulmonary and bronchial diseases and syphilis than in pregnant women without these diseases. FGR was associated with pre-eclampsia, presence of uterine scar, HELLP, placental abruption of a normally located placenta, disorder of maternal-placental blood flow according to Doppler results, oligohydramnios, fetal distress, umbilical cord anomalies, Low-lying placenta and complete placenta previa according to the ultrasound scan.

**Keywords:** Fetal growth restriction, maternal and perinatal risk factors, perinatal outcomes, low fetal weight.

### Резюме

## ЧАСТОТА И АССОЦИАЦИЯ ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ЗАДЕРЖКУ РОСТА ПЛОДА В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН

Меруерт Г. Шарипова<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5009-7387>

Гульях А. Танышева<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9531-5950>

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

Зайтуна Г. Хамидуллидина<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5324-8486>

**Халида К. Шарипова<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-5553-8156>

**Зарина К. Жаксылыкова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0009-0007-4997-2184>

**Елена Ю. Ложкина<sup>3</sup>**, <https://orcid.org/0009-0002-3451-4096>

**Дана К. Кожаметова<sup>1</sup>**, <http://orcid.org/0000-0002-8367-1461>

**Куат Д. Акимжанов<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-8608-0771>

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

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

<sup>3</sup> КГП на ПХВ «Межрайонной больницы Алтай», г. Алтай, Республика Казахстан.

**Введение:** Плод с задержкой роста плода (ЗВУР), характеризуется тем, что не достиг потенциала своего внутриутробного роста в результате влияния множества факторов риска, подвержен высокой заболеваемости и смертности по сравнению со здоровыми младенцами.

**Цель:** Целью настоящего исследования было оценить влияние факторов риска, которые, согласно гипотезе, могут негативно влиять на ЗВУР.

**Материалы и методы:** Ретроспективное исследование, проведенное в период с 1 января 2016 года по 31 декабря 2021 года. *Критерии включения:* наличие ультразвукового скрининга первого триместра беременности на сроке 10-14 недель, одноплодная беременность, беременность в сроке от 22 до 42 недель гестации. Критерии исключения: многоплодная беременность, беременность, осложненная хромосомными или структурными аномалиями плода. *Статистический анализ.* Все переменные были исследованы на предмет их нормального распределения. Описательная статистика включала медиану (Q1 - Q3) для непрерывных ненормально распределенных переменных. Результаты сравнивали между новорожденными с ЗВУР и без ЗВУР. Для сравнения средних ненормально распределенных переменных между двумя группами использовался тест Манна-Уитни. Для сравнения различий категориальных переменных между группами использовался тест  $\chi^2$ . Все доверительные интервалы (ДИ) составляли 95%. Статистическая значимость определялась как  $p < 0,05$  для одного теста.

**Результаты:** В этом исследовании родилось 3211 девочек и 3336 мальчиков, из которых 85 девочек и 75 мальчиков имели ЗВУР. 6355 новорожденных родились живыми и 192 - мертворожденными, из них 136 новорожденных с ЗВУР родились живыми и 24 новорожденных со ЗВУР - мертворожденными ( $p = 0,001$ ). У беременных с преэклампсией вероятность развития ЗВУР была значительно выше, чем у беременных без преэклампсии ( $p < 0,001$ ). Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, нарушение маточно-плацентарного кровотока по данным доплерографии; дистресс плода и маловодие чаще встречались у новорожденных с ЗВУР, чем у новорожденных без ЗВУР ( $p < 0,001$ ). Патология пуповины при данной беременности у новорожденных со ЗВУР встречалась чаще по сравнению с новорожденными без аномалии ( $p = 0,029$ ). Аномалии прикрепления плаценты, по данным УЗИ, чаще встречались у новорожденных со ЗВУР по сравнению с новорожденными без ЗВУР ( $p = 0,006$ ) и ( $p = 0,001$ ), соответственно.

**Выводы:** В нашем исследовании ЗВУР чаще встречалась у беременных с АГ, нарушениями сердечного ритма, заболеваниями легких и бронхов, сифилисом, чем у беременных без этих заболеваний. Также определена ассоциация с преэклампсией, наличием рубца на матке, HELLP, преждевременно отслойкой нормально расположенной плаценты, нарушением маточно-плацентарного кровотока по данным доплерографии, маловодием, дистрессом плода, аномалиями пуповины, низко расположенной плацентой и полным предлежанием плаценты по данным УЗИ.

**Ключевые слова:** нарушения роста плода, материнские и перинатальные факторы риска, перинатальные исходы, низкая масса плода.

Түйіндеме

## ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНДА ҰРЫҚТЫҢ ДАМУЫНЫҢ ТЕЖЕЛУІНЕ ӘСЕР ЕТЕТІН ФАКТОРЛАРДЫҢ ЖИЛІГІ МЕН АССОЦИАЦИЯСЫ

**Меруерт Г. Шарипова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-5009-7387>

**Гульяш А. Танышева<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-9531-5950>

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

**Зайтуна Г. Хамидуллина<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-5324-8486>

**Халида К. Шарипова<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-5553-8156>

**Зарина К. Жаксылыкова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0009-0007-4997-2184>

**Елена Ю. Ложкина<sup>3</sup>**, <https://orcid.org/0009-0002-3451-4096>

**Дана К. Кожаметова<sup>1</sup>**, <http://orcid.org/0000-0002-8367-1461>

**Куат Д. Акимжанов<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-8608-0771>



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

<sup>2</sup> «Астана медицина Университеті» КеАҚ, Астана қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>3</sup> «Алтай ауданының ауданаралық ауруханасы» ШЖҚ КМК, Алтай қ., Қазақстан Республикасы.

**Кіріспе:** Ұрық дамуының тежелуі (ҰДТ) көптеген қауіп факторлар әсерінің нәтижесінде өзінің құрсақшілік потенциалына жетпеуімен, сау нәрестелермен салыстырғанда аурушандық пен өлімге аса бейімділігімен сипатталады.

**Мақсаты:** Біздің зерттеудің мақсаты – гипотезаға сәйкес ҰДТ негативті әсер ететін қауіп факторлардың әсерін бағалау.

**Материалдар мен тәсілдер:** Осы зерттеудің дизайны – 2016 жылдың 1 қаңтарынан 2021 жылдың 31 желтоқсанына дейін өткен ретроспективті зерттеу. Зерттеуге қосу критерийлері: жүктіліктің алғашқы үш айында 10-14 апта мерзімдегі УДЗ скрининг болуы, жүктіліктің асқынбаған ағымы, бір ұрықты жүктілік. Зерттеуге қоспау критерийлері: көп ұрықты жүктілік, ұрықтың жамбаспен орналасуы, ұрықтың дұрыс емес жағдайда орналасуы (көлденең, қиғаш), ұрықтың салмағы 2500 грамм дейін немесе 4000 грамман жоғары, уақытынан ерте босану, гипертензиялық жағдайлар, ұрықтың антенаталды өлуі, ұрықтың жатыршілік ақаулары, қағанақ суының көптігі, қағанақ суының аздығы, экстрагениталды патология.

**Статистикалық анализ.** Барлық айналмалар олардың қалыпты таралуына тексерілді. Суреттейтін статистика үздіксіз қалыпты емес таралған айналмалар үшін медиананы (Q1 - Q3) қосты. Нәтижелерді ҰДТ бар және ҰДТ жоқ нәрестелер арасында салыстырылды. Қалыпты емес таралған айналмаларда орташа мәндерін салыстыру үшін екі топтың арасында Манна-Уитни тесті қолданылды. Топтар арасында категориялық айналмалар айырмашылықтарын салыстыру үшін  $\chi^2$  қолданылды. Барлық сенімділік интервалдары (СИ) 95% құрады. Бір тест үшін статистикалық маңыздылық  $p < 0,05$  ретінде алынды.

**Нәтижелер:** Осы зерттеуге 3211 қыз бен 3336 ұл туды, оның ішінде 85 қыз бен 75 ұлдарда ҰДТ болған. 6355 нәресте тірі туған және 192 – өлі туған, оның ішінде ҰДТ бар 136 нәресте тірі туған, ал ҰДТ бар 24 нәресте – өлі туған ( $p = 0,001$ ). Презклампсиясы бар жүкті әйелдерде ҰДТ даму мүмкіндігі презклампсиясы жоқ жүкті әйелдермен салыстырғанда анағұрлым жоғары болды ( $p < 0,001$ ). Қалыпты орналасқан планцентаның жыртылуы; доплерография мәліметтері бойынша ана-планценталық қанайналымның бұзылуы; ұрықтың дистрессі және олигогидрамниоз ҰДТ бар нәрестелерде ҰДТ жоқ нәрестелермен салыстырғанда жиі кездесті ( $p < 0,001$ ). Осы жүктілік кезіндегі кіндіктің аномалиясы бар нәрестелерде ҰДТ кіндіктің аномалиясы жоқ нәрестелерге қарағанда жиі кездесті ( $p = 0,029$ ). УДЗ бойынша төмен орналасқан плацента және плацентаның толық төмен орналасуы ҰДТ бар нәрестелерде ҰДТ жоқ нәрестелермен салыстырғанда жиі кездесті, сәйкесінше ( $p = 0,006$ ) және ( $p = 0,001$ ).

**Қорытынды:** Біздің зерттеуде ҰДТ АГ, жүрек ырғағының бұзылуы, өкпе мен бронх аурулары, мерез бар жүкті әйелдерде осы аурулары жоқ әйелдермен салыстырғанда жиі кездесті. ҰДТ презклампсиямен, жатырдағы тыртықтың болуымен, HELLP-пен, қалыпты орналасқан планцентаның жыртылуымен, ана-планценталық қанайналымның бұзылуымен, олигогидрамниозбен, ұрықтың дистрессімен, кіндік аномалиясымен, УДЗ бойынша төмен орналасқан плацентамен және плацентаның толық төмен орналасуымен байланысты болды.

**Түйінді сөздер:** ұрық дамуының бұзылуы, жекеленген графиктер, аналық пен перинаталды қауіп факторлары, перинаталды нәтижелер, ұрықтың төмен салмағы.

#### **Bibliographic citation:**

Sharipova M.G., Tanysheva G.A., Shakhanova A.T., Khamidullina Z.G., Sharipova H.K., Zhaksylykova Z.K., Lozhkina E.Yu., Kozhakhmetova D.K., Akimzhanov K.D. Frequency and association of the factors influencing fetal growth restriction in the republic of Kazakhstan // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 6, pp. 59-70. doi 10.34689/SH.2023.25.6.007

Шарипова М.Г., Танышева Г.А., Шаханова А.Т., Хамидуллина З.Г., Шарипова Х.К., Жаксылыкова З.К., Ложкина Е.Ю., Кожаметова Д.К., Акимжанов К.Д. Частота и ассоциация факторов, влияющих на задержку роста плода в Республике Казахстан // *Наука и Здравоохранение*. 2023. 6(Т.25). С. 59-70. doi 10.34689/SH.2023.25.6.007

Шарипова М.Г., Танышева Г.А., Шаханова А.Т., Хамидуллина З.Г., Шарипова Х.К., Жаксылыкова З.К., Ложкина Е.Ю., Кожаметова Д.К., Акимжанов К.Д. Қазақстан Республикасында ұрықтың дамуының тежелуіне әсер ететін факторлардың жиілігі мен ассоциациясы // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2023. 6 (Т.25). Б.59-70. doi 10.34689/SH.2023.25.6.007

#### **Introduction**

A fetus with fetal growth restriction (FGR), characterized by not reaching its intrauterine growth potential as a result of multiple risk factors, is prone to high morbidity and mortality compared to healthy infants [1]. Defining FGR as a fetal weight that is less than the 10th percentile for gestational age does not provide a way to account for the individual growth potential of each fetus [7]. Because it may not be detected in a timely manner in

fetuses that have a weight greater than the 10th percentile, but it has also not realized its growth potential and conversely leads to over diagnosis of FGR in constitutionally small, healthy fetuses. Conversely, misdiagnosis of FGR for some constitutionally small fetuses may result [1]. The overall incidence of FGR ranges from 3% to 9% of pregnancies in the developed world and up to 25% of pregnancies in low- and middle-income countries [12]. The causes of FGR can be divided



into maternal (gestational diabetes mellitus (DM), renal failure, autoimmune disease, erythematous disease, cyanotic heart defects, pregnancy-related arterial hypertension (AH) (hypertension, gestational hypertension (GH) or pre-eclampsia), antiphospholipid syndrome, substance use and abuse, multiple pregnancies, exposure to teratogens, infectious diseases), fetal (genetic and structural disorders of the fetus) and placental factors (placental disorders and umbilical cord anomalies) [1].

The development of FGR in a healthy fetus is the result of the pathophysiological mechanism of placental insufficiency, where the fetus is unable to fulfill its internal growth potential due to impaired placental function [25, 34]. Placental insufficiency occurs most commonly due to poor remodelling of the uterine spiral arteries in early pregnancy, leading to hypoperfusion of maternal vessels, but there are many other types of causative placental damage as well [10]. High flow resistance in the fetoplacental circulation, reduced villous surface area (hypoplasia), secondary shear stress injury and placental infarcts reduce oxygen and nutrient delivery in maternal vascular malperfusion [34]. This all leads to impaired fetal development throughout pregnancy. During birth, the combination of uterine contractions and placental dysfunction leads to hypoxic shock and birth asphyxia of the fetus [12].

FGR is a major contributor to morbidity and mortality of perinatal age and increases the risk of long-term neurological and neurodevelopmental complications in the future [9, 17, 45]. Also, newborns with FGR have an increased risk of developing cardiovascular disease in adulthood [5, 28]. Fetal growth retardation is assessed by ultrasonography, which can deviate from birth weight by 20% in 95% of cases and in the remaining 5% of cases the deviation is even more than 20% [11, 15, 42]. When fetal ultrasound weight is below the 10th percentile of gestational age, evaluation of amniotic fluid and Doppler examination of umbilical artery blood flow are recommended [41]. Since the incidence of structural and genetic anomalies is high in fetuses with FGR, ultrasound examination of the fetal anatomy should be performed if it has not already been done [2]. Therefore, the aim of this study is to evaluate the influence of risk factors hypothesized to negatively affect FGR R.

### Materials and methods

#### Study population

The retrospective data collection includes 6547 materials of the study were individual cards f No. 077/y, No. 111/y, birth histories f No. 096/y, 001/y, which were selected from women's consultations and maternity hospitals in Semey city and nearby settlements Zyryanovsk city, Astana city, Aksu city, Almaty city, Atyrau city, Republic of Kazakhstan occurring between 1 January 2016 and 31 December 2021. The consultations and maternity hospitals serve a population of similar ethnic and social background and have similar clinical management standards for pregnant women.

The Inclusion criteria: the presence of ultrasound screening of the first trimester of pregnancy at 10-14 weeks, single pregnancy, pregnancy between 22 and 42 weeks gestation. The exclusion criteria included multiple pregnancies, pregnancies complicated by neonatal

chromosomal or structural anomalies of the fetus. The gestation period was calculated from the first day of the last menstrual period and was corrected the index of the coccygeal-parietal size at the first screening ultrasound according to the Clinical Protocol of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan "Management of physiological pregnancy" dated September 19, 2013. The present study complied with the principles outlined in the Helsinki Declaration of the World Medical Organization. This study was approved by the Ethics Committee of the Semey Medical University approved the research protocol (Protocol # 2 of from 10/25/2018).

#### Data collection

Clinical data were obtained from individual cards f No. 077/y, No. 111/y, birth histories f No. 096/y, 001/y. Relevant demographic and clinical characteristics were included maternal age, height, weight, pre-pregnancy body mass index (BMI), parity, obstetrical history, life history, known diseases (anemia, hypertension, other cardiovascular diseases, pulmonary and bronchial diseases, diabetes mellitus, thyroid diseases, viral hepatitis, epilepsy, syphilis, myoma of the uterus, uterine anomalies), smoking status, neonatal characteristics. Body mass index (BMI) was calculated by the formula: weight (kg)/ height (m<sup>2</sup>). The group of pulmonary and bronchial diseases included pregnancies with chronic obstructive pulmonary disease, bronchial asthma, bronchitis, pneumonia. In this study, preterm birth was defined as birth at more than 22 full gestation weeks to 37 full gestation weeks. Newborns with FGR include both live born and still born newborns whose birth weight was below 2500 grams and who were >22 completed gestation weeks. In our study, 10 pregnant women had early or latent form of syphilis. Fetal distress was defined as a compromised condition of the fetus, discovered during birth or intrapartum period, characterized by a markedly abnormal heart rate or rhythm.

#### Statistical analysis

All statistical analyses were performed using the Stat Tech v. 3.0.9 program (developed by Stattech LLC, Russia). Cases without complete maternal and neonatal parameters were excluded. All variables were examined to determine whether they were normally distributed. Descriptive statistics included median (Q1 – Q3) for the continuous non-normally distributed variables. Results were compared between newborns with FGR and without FGR. The Mann-Whitney test was used between two groups to compare the means of non-normally variables. The  $\chi^2$  test was performed for comparing differences in categorical variables between groups. All confidence intervals (CI) were 95%. Statistical significance was defined as  $p < 0.05$  for a single test.

#### Results

##### Comparisons of the subjects, general information

The study population included 6547 pregnancies aged at onset from 18 to 47 years, which fulfilled the inclusion criteria and qualified for data analysis (age: Me (Q<sub>1</sub>, -Q<sub>3</sub>) = 28 years (24-32)). Table 1 shows neonatal characteristics of the study participants comparing fetal growth groups. In terms of birth, weight significantly statistical differences between fetal growth groups. In our study, 3211 girls and 3336 boys were born, out of which 85 girls and 75 boys had FGR (Tab. 1). FGR occurred irrespective of fetal sex

(p=0.296). According to our result, 6355 newborns were born alive and 192 newborns were stillborn, of which 136 newborns with FGR were born alive and 24 newborns with FGR were stillborn (p=0.001) (Tab. 1). The odds of being stillborn increased OR = 6.53 (95% CI: 4.12 - 10.35) in the presence of FGR (p=0.001). 604 newborns were premature born, of which 73 newborns with FGR were

premature born (p=0.001) (Tab. 1). The odds of premature born increased OR = 9.25 (95% CI: 6.7 - 12.79) in the presence of FGR (p=0.001). The mean fetal weight of newborns without FGR was Me = 3420 grams (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub> = 3080 grams - 3750 grams) and the mean weight of newborns with FGR was Me = 2200 grams (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub> = 1413 grams - 2420 grams) (p=0.001) (Tab. 1).

Table 1.

**Neonatal characteristics between fetal growth groups (n=6547).**

|   |                  | Normal fetal growth;<br>n=6387 | Fetal Growth Restriction;<br>n=160 | p-value* |
|---|------------------|--------------------------------|------------------------------------|----------|
|   |                  | n (%)                          | n (%)                              |          |
| Gender; n (%)   | Males (n=3336)   | 3261 (49.81)                   | 75 (1.14)                          | 0.296    |
|   | Females (n=3211) | 3126 (47.75)                   | 85 (1.3)                           |          |
| Birth; n (%)  | Live (n=6355)    | 6219 (94.99)                   | 136 (2.08)                         | 0.001    |
|   | Still (n=192)    | 168 (2.57)                     | 24 (0.36)                          |          |
| Premature birth; n (%)                                | No               | 5856 (89.45)                   | 87 (1.33)                          | 0.001    |
|   | Yes              | 531 (8.11)                     | 73 (1.11)                          |          |
| Weight; (grams) Me (Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub> ) |                  | 3420 (3080 – 3750)             | 2200 (1413 – 2420)                 | 0.001**  |

Note: Median (Q1-Q3) for weight. Those p-values less than 0.05 were considered statistically significant.  
\* -  $\chi^2$  test. \*\* - Mann - Whitney test.

Statistically significant differences were found when studying the presence of FGR depending on maternal parity (p<0.001) (Tab. 2). The odds of developing FGR after 1st delivery and 2nd delivery were lower compared to pregnancies who had their first birth (OR = 0.49 (95% CI: 0.33-0.73) (p=0.002) and OR =0.43 (95% CI: 2.67-0.7) (p=0.002), respectively). The pregnancies who have had three or more deliveries lower OR =0.92 (95% CI: 0.58-1.47) (p=0.039). The

social status of the mother in marriage did not influence the FGR (p=0.184) (Tab. 2). In our study, only 87 pregnancies said they smoked, of which only 3 pregnancies gave birth to a newborn with FGR (Tab. 2). Out of 6460 non-smoking pregnancies, only 157 pregnancies gave birth to newborns with FGR. Maternal smoking had no effect on the newborn's FGR (p=0.541). 26 pregnancies used in vitro fertilisation and they did not have newborns with FGR (p=0.419) (Tab. 2).

Table 2.

**Maternal socio-demographic characteristics between fetal growth groups (n=6547).**

|                                    |                | Normal fetal growth;<br>n=6387        | Fetal Growth Restriction;<br>n=160    | p-value* |
|------------------------------------|----------------|---------------------------------------|---------------------------------------|----------|
|                                    |                | Me (Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub> ) | Me (Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub> ) |          |
| Age; (years)                       |                | 28 (20 - 36)                          | 27 (18 - 36)                          | 0.28     |
| BMI; (kg/m <sup>2</sup> )          |                | 23 (20 – 26)                          | 22 (20 – 26)                          | 0.340    |
| Marriage; n (%)                    | Registered     | 5805 (88.67)                          | 139 (2.12)                            | 0.184    |
|                                    | Not registered | 467 (7.13)                            | 16 (0.24)                             |          |
|                                    | Single         | 115 (1.76)                            | 5 (0.08)                              |          |
| Parity; n (%)                      | 0 birth        | 2076 (31.71)                          | 75 (1.14)                             | 0.001**  |
|                                    | 1 birth        | 2180 (33.3)                           | 39 (0.59)                             |          |
|                                    | 2 births       | 1409 (21.52)                          | 22 (0.34)                             |          |
|                                    | 3 or more      | 722 (11.03)                           | 24 (0.37)                             |          |
| Smoking; n (%)                     | No             | 6303 (96.27)                          | 157 (2.41)                            | 0.541**  |
|                                    | Yes            | 84 (1.28)                             | 3 (0.04)                              |          |
| Extracorporeal insemination; n (%) | No             | 6361 (97.16)                          | 160 (2.44)                            | 0.419**  |
|                                    | Yes            | 26 (0.4)                              | 0 (0)                                 |          |

Note: Median (Q1-Q3) for age, BMI. Those p-values less than 0.05 were considered statistically significant.  
\* - Mann - Whitney test. \*\* -  $\chi^2$  test.

As shown in Table 3, if the pregnancy was complicated by pre-eclampsia, the newborn had a higher incidence of FGR compared to pregnancies without pre-eclampsia (p=0.001). Pregnancies with pre-eclampsia had significantly higher odds of developing FGR than pregnancies without pre-eclampsia, adjusted OR = 6.33 (95% CI: 4.41 - 9.07) (p=0.001) (Tab. 3). Depending on the severity of pre-

eclampsia, moderate degree of pre-eclampsia and severe degree of pre-eclampsia compared to pregnancies without pre-eclampsia had a higher incidence of FGR by OR = 2.49 (1.08 - 5.77) (p=0.027) and OR = 8.29 (5.64 - 12.18) (p=0.001), respectively (Tab. 3). In our study 4 pregnancies had a complication of HELLP, in both cases newborns were born with FGR (p=0.003) (Tab. 3).

Table 3.

**The frequency of complication of this pregnancy in the groups fetal growth groups (n=6547).**

|   |          | Normal fetal growth<br>n=6387 | Fetal Growth Restriction<br>n=160 | OR (95% CI)          | p-value* |
|---|----------|-------------------------------|-----------------------------------|----------------------|----------|
| Pre-eclampsia; n (%)  | No       | 6015 (91.87)                  | 115 (1.76)                        | 1.0                  | 0.001    |
|   | Yes      | 372 (5.68)                    | 45 (0.69)                         | 6.33 (4.41 – 9.07)   |          |
| Pre-eclampsia; n (%)  | No       | 6015 (91.87)                  | 115 (1.76)                        | 1.0                  | 0.027    |
|   | Moderate | 126 (1.92)                    | 6 (0.09)                          | 2.49 (1.08-5.77)     |          |
|   | Severe   | 246 (3.76)                    | 39 (0.6)                          | 8.29 (5.64 – 12.18)  |          |
| HELLP; n (%)  | No       | 6385 (97.53)                  | 158 (2.41)                        | 1.0                  | 0.003    |
|   | Yes      | 2 (0.03)                      | 2 (0.03)                          | 40.41 (5.65-288.72)  |          |
| Placental abruption of a normally located placenta; n (%)                     | No       | 6269 (95.75)                  | 147 (2.25)                        | 1.0                  | 0.001    |
|   | Yes      | 118 (1.8)                     | 13 (0.2)                          | 4,7 (2,59 – 8,52)    |          |
| Disorder of maternal-placental blood flow according to Doppler results; n (%) | No       | 6289 (96.06)                  | 113 (1.72)                        | 1.0                  | 0.001    |
|   | Yes      | 98 (1.5)                      | 47 (0.72)                         | 26.69 (17.99 – 39.6) |          |
| Polyhydramnios; n (%)   | No       | 6280 (95.92)                  | 156 (2.38)                        | -                    | 0.425    |
|   | Yes      | 107 (1.63)                    | 4 (0.06)                          | -                    |          |
| Oligohydramnios; n (%)  | No       | 6271 (95.78)                  | 113 (1.72)                        | 1.0                  | 0.001    |
|   | Yes      | 116 (1.77)                    | 47 (0.72)                         | 22.48 (15.28 – 33.1) |          |
| Fetal distress; n (%)   | No       | 6214 (94.91)                  | 140 (2.14)                        | 1.0                  | 0.001    |
|   | Yes      | 173 (2.64)                    | 20 (0.3)                          | 5.13 (3.14 – 8.39)   |          |
| Umbilical cord anomalies; n (%)   | No       | 6352 (97.02)                  | 157 (2.4)                         | -                    | 0.029    |
|   | Yes      | 35 (0.53)                     | 3 (0.04)                          | 3.47 (1.05 – 11.39)  |          |
| Chorioamnionitis; n (%)   | No       | 6338 (96.81)                  | 160 (2.44)                        | -                    | 0.266    |
|   | Yes      | 49 (0.75)                     | 0 (0)                             | -                    |          |
| Meconium leaking into the amniotic fluid; n (%)                               | No       | 6137 (93.74)                  | 151 (2.31)                        | -                    | 0.273    |
|   | Yes      | 250 (3.82)                    | 9 (0.14)                          | -                    |          |
| Placenta accreta; n (%)   | No       | 6382 (97.48)                  | 160 (2.44)                        | -                    | 1.0      |
|   | Yes      | 5 (0.08)                      | 0 (0)                             | -                    |          |
| Low-lying placenta according to the ultrasound scan; n (%)                    | No       | 6327 (96.64)                  | 155 (2.37)                        | 1.0                  | 0.006    |
|   | Yes      | 60 (0.92)                     | 5 (0.08)                          | 3.4 (1.35 – 8.59)    |          |
| Battledore placenta previa according to the ultrasound scan; n (%)            | No       | 6376 (97.39)                  | 159 (2.43)                        | -                    | 0.186    |
|   | Yes      | 11 (0.17)                     | 1 (0.01)                          | -                    |          |
| Complete placenta previa according to the ultrasound scan; n (%)              | No       | 6377 (97.4)                   | 158 (2.41)                        | -                    | 0.001    |
|   | Yes      | 10 (0.15)                     | 2 (0.03)                          | 8.07 (1.75 – 37.14)  |          |

\* -  $\chi^2$  test OR (95% CI) - Odds ratio (95% confidence interval)

Placental abruption of normally located placenta was more common in pregnancies with FGR than newborns without FGR, adjusted OR = 4.7 (95% CI: 2.59 - 8.52) (p=0.001) (Tab. 3). Placental insufficiency was more common in pregnancies with FGR OR = 26.69 (95% CI: 17.99 - 39.6) compared to pregnancies without FGR (p=0.001) (Tab. 3). The presence of oligohydramnios in a present pregnancy increased the odds of FGR compared to pregnancies without oligohydramnios, adjusted OR = 22.48 (95% CI: 15.28 - 33.1) (p=0.001) (Tab. 3). Fetal distress occurred more frequently in pregnancies with FGR compared to pregnancies without FGR, adjusted OR = 5.13 (95% CI: 3.14 - 8.39) (p=0.001) (Tab. 3). And for umbilical cord anomaly in this pregnancy, newborns with FGR occurred more frequently compared to newborns without umbilical cord anomaly, adjusted OR = 3.47 (95% CI: 1.05 - 11.39) (p=0.029) (Tab. 3). The development of FGR in present pregnancy was not influenced by polyhydramnios (p=0.425), placenta accrete (p = 1.000), chorioamnionitis

(p=0.266), and meconium discharge into amniotic fluid (p=0.273) (Tab. 3).

Low-lying placenta according to the ultrasound scan was more common in newborns with FGR compared to newborns without FGR, adjusted OR = 3.4 (95% CI: 1.35 - 8.59) (p=0.006) (Tab. 3). Complete placenta previa according to the ultrasound scan was more common in newborns with FGR compared to newborns without FGR, adjusted OR = 8.07 (95% CI: 1.75 - 37.14) (p=0.001) (Tab. 3). Battledore placenta previa according to the ultrasound scan had no effect on the development of FGR (p=0.186) (Tab. 3).

Women with anemia (Iron deficiency anemia and B12 vitamin deficiency anemia) before pregnancy were less likely to have newborns with FGR compared to women without anemia (p=0.001) (Tab. 4). Women with anemia had lower odds of developing FGR compared to women without anemia, adjusted (OR = 0.56; 95% CI: 0.41 to 0.77) (p=0.001). Women with previous pulmonary and bronchial

diseases had higher odds of developing FGR compared to women without previous pulmonary and bronchial diseases, adjusted (OR = 6.21; 95% CI: 2.39 to 16.12) (p=0.001). The development of FGR was not influenced by the presence of gestational DM (p = 0.327), gestational AH (p=0.608), prediabetes (p=0.526), type 1 and type 2 DM (p=0.808) and congenital and acquired heart defects of the mother (p=0.392) (Tab. 4). Women who had a heart rhythm abnormality before pregnancy were more likely to give birth to newborns with a FGR compared to women with a heart rhythm normality (p=0.001) (Tab. 4). There was a higher odds of developing FGR compared to women without a heart rhythm disorder, adjusted OR = 4.79 (95% CI: 1.68 - 13.67) (p=0.001). Whereas, women who had a history of

AH before pregnancy were more likely to have newborns with FGR compared to women without AH (p=0.049) (Tab. 4). Women with AH had higher odds of developing FGR compared to women without AH, adjusted OR = 2.05 (95% CI: 0.99-4.24) (p=0.049).

Women with syphilis were more likely to have a newborns with FGR (p=0.023) (Tab. 4). Women with syphilis had a higher chance of developing FGR compared to women without syphilis, adjusted OR = 10.09 (95% CI: 2.13 - 47.91). The presence of maternal epilepsy (p=0.513), thyroid disease (p = 0.977), uterine myoma (p = 0.460), uterine anomaly (p = 1.0), pregnancy cholestasis (p = 0.447), viral hepatitis (p = 0.823) did not affect the development of FGR of newborn (Tab. 4).

Table 4.

**Frequency of maternal extracorporeal disease in fetal growth groups (n=6547).**

|  |        | Normal fetal growth | Fetal Growth Restriction | OR (95% CI)          | p-value* |
|--|--------|---------------------|--------------------------|----------------------|----------|
|  |        | n=6387              | n=160                    |                      |          |
| Anaemia; n (%)                               | No     | 2570 (39.25)        | 87 (1.3)                 | 1.0                  | 0.001    |
|  | Yes    | 3817 (58.3)         | 73 (1.1)                 | 0.56 (0.41 – 0.7)    |          |
| Hypertension; n (%)                          | No     | 6227 (95.11)        | 152 (2.32)               | 1.0                  | 0.049    |
|  | Yes    | 160 (2.44)          | 8 (0.12)                 | 2.05 (0.99 – 4.24)   |          |
| Heart rhythm disturbance; n (%)              | No     | 6353 (97.04)        | 156 (2.38)               | 1.0                  | 0.001    |
|  | Yes    | 17 (0.26)           | 1 (5.6)                  | 4.79 ( 1.68 – 13.67) |          |
| Congenital and acquired heart defects; n (%) | No     | 6370 (97.3)         | 159 (2.43)               | -                    | 0.392    |
|  | Yes    | 17 (0.26)           | 1 (0.01)                 | -                    |          |
| Pulmonary and bronchial diseases; n (%)      | No     | 6354 (97.05)        | 155 (2.37)               | 1.0                  | 0.001    |
|  | Yes    | 33 (0.5)            | 5 (0.08)                 | 6.21 (2.39 – 16.12)  |          |
| Prediabetes; n (%)                           | No     | 6371 (97.31)        | 160 (2.44)               | -                    | 0.526    |
|  | Yes    | 16 (0.25)           | 0 (0)                    | -                    |          |
| Diabetes mellitus; n (%)                     | No     | 6370 (97.3)         | 160 (2.44)               | -                    | 0.808    |
|  | 1 type | 12 (0.18)           | 0 (0)                    | -                    |          |
|  | 2 type | 5 (0.08)            | 0 (0)                    | -                    |          |
| Thyroid diseases; n (%)                      | No     | 6370 (97.3)         | 160 (2.44)               | -                    | 0.977    |
|  | Yes    | 17 (0.26)           | 0 (0)                    | -                    |          |
| Viral hepatitis; n (%)                       | No     | 6337 (96.79)        | 159 (2.43)               | -                    | 0.823    |
|  | Yes    | 50 (0.77)           | 1 (0.01)                 | -                    |          |
| Pregnancy cholestasis                        | No     | 6364 (97.2)         | 160 (2.44)               | -                    | 0.447    |
|  | Yes    | 23 (0.36)           | 0 (0)                    | -                    |          |
| Epilepsy; n (%)                              | No     | 6257 (95.57)        | 155 (2.37)               | -                    | 0.37     |
|  | Yes    | 130 (1.98)          | 5 (0.08)                 | -                    |          |
| Syphilis; n (%)                              | No     | 6379 (97.43)        | 158 (2.82)               | 1.0                  | 0.023    |
|  | Yes    | 8 (0.12)            | 2 (0.03)                 | 10.09 (2.13 – 47.91) |          |
| Myoma of the uterus; n (%)                   | No     | 6309 (96.36)        | 157 (2.4)                | -                    | 0.460    |
|  | Yes    | 78 (1.19)           | 3 (0.04)                 | -                    |          |
| Uterine anomalies; n (%)                     | No     | 6379 (97.43)        | 160 (2.44)               | -                    | 1.0      |
|  | Yes    | 8 (0.12)            | 0 (0)                    | -                    |          |

\* -  $\chi^2$  test OR (95% CI) - Odds ratio (95% confidence interval)

The presence of a uterine scar influenced the chance of FGR (p=0.003) (Tab. 5). Pregnancies with uterine scar had a higher chance of FGR compared to pregnancies without uterine scar, adjusted OR = 1.92 (95% CI: 1.23 to 2.99) (p=0.003). Depending on the number of uterine scars, the odds of developing FGR increased each time (p=0.007) (Tab. 5). Pregnancies with one uterine scar and pregnancies with two uterine scars had higher chance of FGR development compared to pregnancies without uterine scar, adjusted OR = 1.65 (95% CI: 0.99 - 2.75) and OR =

3.22 (95% CI: 1.38 - 7.52), respectively. And pregnancies with three or more uterine scars had a higher chance of fetal FGR compared to pregnancies without uterine scar, adjusted OR = 3.07 (95% CI: 0.4-23.53).

A history of abortion had no effect on the development of FGR (p=0.76) (Tab. 5). Pregnancies that had pre-eclampsia in the previous birth were more likely to have a newborn with FGR at the next birth (p = 0.001). Pregnancies with previous pre-eclampsia had increased odds of developing FGR compared to women

without previous pre-eclampsia, adjusted OR = 5.14 (95% CI: 2.93 - 9.0) ( $p=0.001$ ) (Tab. 5). Preterm birth in previous births, previous birth of a baby with congenital malformations and birth of newborn weighing less than 2500 grams influenced the development of FGR in the maternal next pregnancy ( $p=0.001$ ) (Tab. 5). Previous maternal preterm birth increased the odds of developing FGR in the next pregnancy by compared to pregnancies without previous preterm birth, adjusted OR = 4.35 (95% CI: 2.87 - 6.61) ( $p=0.001$ ) (Tab. 5). Having a newborn

weighing less than 2500 grams in the previous birth increased the odds of developing FGR in the next pregnancy by compared to pregnancies who had a previous newborn weighing more than 2500 grams, adjusted OR = 3.63 (95% CI: 2.47 - 5.35). Having a newborn with congenital malformations in previous births increased the odds of developing newborns with FGR by compared to women who had previous healthy newborns, adjusted OR = 2.8 (95% CI: 1.0 - 7.8) ( $p=0.04$ ) (Tab. 5).

Table 5.

#### Frequency of complications of previous pregnancies in maternal history by fetal growth (n=6547).

|  |                 | Normal fetal growth<br>n=6387 | Fetal Growth Restriction<br>n=160 | OR (95% CI)        | p-value* |
|--|-----------------|-------------------------------|-----------------------------------|--------------------|----------|
| Abortion; n (%)  | No              | 5047 (77.09)                  | 128 (1.95)                        | -                  | 0.76     |
|  | Yes             | 1304 (19.92)                  | 32 (0.49)                         | -                  |          |
| A scar on the uterus; n (%)                            | No              | 5849 (89.34)                  | 136 (2.08)                        | 1.0                | 0.003    |
|  | Yes             | 538 (8.22)                    | 24 (0.37)                         | 1.92 (1.23 - 2.99) |          |
| A scar on the uterus; n (%)                            | No              | 5849 (89.34)                  | 136 (2.08)                        | 1.0                | 0.007    |
|  | 1 scar          | 444 (6.78)                    | 17 (0.26)                         | 1.65 (0.99 - 2.75) |          |
|  | 2 scars         | 80 (1.22)                     | 6 (0.09)                          | 3.22 (1.38 - 7.52) |          |
|  | 3 or more scars | 14 (0.21)                     | 1 (0.01)                          | 3.07 (0.4-23.53)   |          |
| Pre-eclampsia; n (%)                                   | No              | 6261 (95.63)                  | 145 (2.21)                        | 1.0                | 0.001    |
|  | Yes             | 126 (1.93)                    | 15 (0.23)                         | 5.14 (2.93 - 9.0)  |          |
| Pre-eclampsia; n (%)                                   | No              | 6261 (95.63)                  | 145 (2.21)                        | 1.0                | 0.001    |
|  | Moderate        | 117 (1.79)                    | 12 (0.19)                         | 4.43 (2.39 - 8.2)  |          |
|  | Severe          | 9 (0.14)                      | 3 (0.04)                          | 14.39 (3.86-53.72) |          |
| Premature birth; n (%)                                 | No              | 6078 (92.84)                  | 131 (2.0)                         | 1.0                | 0.001    |
|  | Yes             | 309 (4.72)                    | 29 (0.44)                         | 4.35 (2.87 - 6.61) |          |
| Gestational diabetes mellitus; n(%)                    | No              | 6230 (95.16)                  | 158 (2.41)                        | -                  | 0.327    |
|  | Yes             | 157 (2.4)                     | 2 (0.03)                          | -                  |          |
| Births of newborns weighing up to 2500 grams; n (%)    | No              | 5930 (90.57)                  | 125 (1.92)                        | 1.0                | 0.001    |
|  | Yes             | 457 (6.98)                    | 35 (0.53)                         | 3.63 (2.47 - 5.35) |          |
| Birth of newborns with congenital malformations; n (%) | No              | 6329 (96.67)                  | 156 (2.38)                        | 1.0                | 0.04     |
|  | Yes             | 58 (0.89)                     | 4 (0.06)                          | 2.8 (1.0 - 7.8)    |          |

\* -  $\chi^2$  test OR (95% CI) - Odds ratio (95% confidence interval)

#### Logistic regression between risk of FGR and maternal and perinatal risk factors

Logistic regression analysis revealed that the risk of developing FGR was lower in pregnancies with 1st delivery and 2nd delivery than in those without delivery (adjusted OR = 0.49; 95% CI: 0.33 - 0.73;  $p=0.001$  and OR = 0.43; 95% CI: 0.27 - 0.7;  $p=0.001$ , respectively) (Table 6). By contrast, anemia was protective and was associated with a reduced risk of FGR (OR = 0.56; 95% CI: 0.41 - 0.77;  $p=0.001$ ) in this sample. As shown in Table 6, hypertension and heart rhythm disturbance were associated with an increased risk of developing FGR in the study sample (adjusted OR = 2.05; 95% CI: 0.99 - 4.24;  $p=0.05$  and OR = 4.79; 95% CI: 1.68 - 13.67;  $p=0.003$ , respectively). Pulmonary and bronchial diseases and Syphilis increased the risk of FGR in the study sample (adjusted OR = 6.21; 95% CI: 2.39 - 16.12;  $p=0.001$  and OR = 10.09; 95% CI: 2.12 - 47.89;  $p=0.004$ , respectively) (Table 6).

Logistic regression analysis showed that risk of FGR were significantly higher in pregnancies with pre-eclampsia and with HELLP than in pregnancies without pre-eclampsia and without HELLP, (adjusted OR = 6.33; 95% CI: 4.41 -

9.07;  $p=0.001$  and OR = 40.41; 95% CI: 5.66 - 288.59;  $p=0.001$ , respectively) (Table 6). Moderate degree and severe degree of pre-eclampsia were more frequent the pregnancies with FGR compared with those without FGR, (adjusted OR = 2.49; 95% CI: 1.08 - 5.77;  $p=0.03$  and OR = 8.29; 95% CI: 5.64 - 12.18;  $p=0.001$ , respectively). Placental abruption of a normally located placenta and Disorder of maternal-placental blood flow according to Doppler results were associated with increased risk of FGR in this sample, (adjusted OR = 4.7; 95% CI: 2.59 - 8.52;  $p=0.001$  and OR = 26.69; 95% CI: 17.99 - 39.61;  $p=0.001$ , respectively) (Table 6).

Table 6 displays oligohydramnios and Fetal distress were associated with an increased risk of developing FGR in the study sample (adjusted OR = 22.49; 95% CI: 15.27 - 33.08;  $p=0.001$  and OR = 5.13; 95% CI: 3.14 - 8.4;  $p=0.001$ , respectively). Umbilical cord anomalies were associated with a high risk of FGR (adjusted OR = 3.47; 95% CI: 1.05 - 11.39;  $p=0.04$ ). Table 6 gives Low-lying placenta and complete placenta previa according to the ultrasound scan were associated with an increased risk of developing FGR (adjusted OR = 3.4; 95% CI: 1.35 - 8.58;

p=0.01 and OR = 8.07; 95% CI: 1.75 – 37.15; p=0.007, respectively).

Table 6 showed that risk of FGR were significantly higher in pregnancies with scar on the uterus than in pregnancies without scar on the uterus, (adjusted OR = 1.92; 95% CI: 1.23 – 2.99; p=0.004). The 2 scars on the uterus were more frequent the pregnancies with FGR compared with those without FGR and who had 1 scar or 3 and more scars on the uterus, (adjusted OR = 3.23; 95% CI: 1.38 – 7.52; p=0.007). By contrast, previous pre-eclampsia and previous premature birth were associated with an increased risk of developing FGR in the study

sample (adjusted OR = 5.14; 95% CI: 2.94 – 9.0; p=0.001 and OR = 4.35; 95% CI: 2.87 – 6.61; p=0.001, respectively) (Table 6).

Table 6 displays that risk of FGR were significantly higher in pregnancies with previous births of newborns weighing up to 2500 grams and with previous birth of newborns with congenital malformations than in pregnancies without previous births of newborns weighing up to 2500 grams and without previous birth of newborns with congenital malformations, (adjusted OR = 3.63; 95% CI: 2.47 – 5.35; p=0.001 and OR = 2.8; 95% CI: 1.0 – 7.8; p=0.049, respectively) (Table 6).

Table 6.

Maternal and perinatal risk factors for fetal growth restriction, OR derived from logistic regression analysis (n=6547).

|  |                 | AOR   | 95% CI        | p-value |
|--|-----------------|-------|---------------|---------|
| Parity   |                 | 0.88  | 0.76 – 1.02   | 0.1     |
| Parity   | 0 birth         | 1.0   |               |         |
|  | 1 birth         | 0.49  | 0.33 – 0.73   | 0.001   |
|  | 2 births        | 0.43  | 0.27 – 0.7    | 0.001   |
|  | 3 or more       | 0.92  | 0.58 – 1.47   | 0.72    |
| Anaemia  |                 | 0.56  | 0.41 – 0.77   | 0.001   |
| Hypertension   |                 | 2.05  | 0.99 – 4.24   | 0.05    |
| Heart rhythm disturbance   |                 | 4.79  | 1.68 – 13.67  | 0.003   |
| Pulmonary and bronchial diseases                                       |                 | 6.21  | 2.39 – 16.12  | 0.001   |
| Syphilis   |                 | 10.09 | 2.12 – 47.89  | 0.004   |
| Pre-eclampsia  |                 | 6.33  | 4.41 – 9.07   | 0.001   |
| Pre-eclampsia  | No              | 1.0   |               |         |
|  | Moderate        | 2.49  | 1.08 – 5.77   | 0.03    |
|  | Severe          | 8.29  | 5.64 – 12.18  | 0.001   |
| HELLP  |                 | 40.41 | 5.66 – 288.59 | 0.001   |
| Placental abruption of a normally located placenta                     |                 | 4.7   | 2.59 – 8.52   | 0.001   |
| Disorder of maternal-placental blood flow according to Doppler results |                 | 26.69 | 17.99 – 39.61 | 0.001   |
| Oligohydramnios; n (%)   |                 | 22.49 | 15.27 – 33.08 | 0.001   |
| Fetal distress   |                 | 5.13  | 3.14 – 8.4    | 0.001   |
| Umbilical cord anomalies   |                 | 3.47  | 1.05 – 11.39  | 0.04    |
| Low-lying placenta according to the ultrasound scan                    |                 | 3.4   | 1.35 – 8.58   | 0.01    |
| Complete placenta previa according to the ultrasound scan              |                 | 8.07  | 1.75 – 37.15  | 0.007   |
| A scar on the uterus   |                 | 1.92  | 1.23 – 2.99   | 0.004   |
| A scar on the uterus   | No              | 1.0   |               |         |
|  | 1 scar          | 1.65  | 0.98 – 2.75   | 0.057   |
|  | 2 scars         | 3.23  | 1.38 – 7.52   | 0.007   |
|  | 3 or more scars | 3.07  | 0.4 – 23.52   | 0.28    |
| Previous pre-eclampsia   |                 | 5.14  | 2.94 – 9.0    | 0.001   |
| Previous pre-eclampsia   | No              | 1.0   |               |         |
|  | Moderate        | 4.43  | 2.39 – 8.21   | 0.001   |
|  | Severe          | 14.39 | 3.86 – 53.73  | 0.001   |
| Previous premature birth   |                 | 4.35  | 2.87 – 6.61   | 0.001   |
| Previous births of newborns weighing up to 2500 grams                  |                 | 3.63  | 2.47 – 5.35   | 0.001   |
| Previous birth of newborns with congenital malformations               |                 | 2.8   | 1.0 – 7.8     | 0.049   |
| AOR – adjusted Odds ratio; 95% CI - 95% confidence interval            |                 |       |               |         |

**Discussion**

In our study, 6547 data were analyzed out of which 160 cases were with newborns with FGR. The results of our data analysis showed that first-time mothers are a significant risk factor for the development of FGR. Our results are in agreement with the results of other researchers. The authors of another study reported that first-time mothers often had newborns with FGR [17].

According to some studies, the fetus loses 10% to 30% of its body weight between the time of intrauterine death and subsequent postnatal assessment, if we consider the fact those two-thirds of dead fetuses had a body weight greater than the 10th percentile at birth. This suggests that the majority of stillbirths may have been of normal weight before death and FGR appeared after birth. Alternatively, stillbirths with FGR who were born with normal birth weight

may be missed [38].

In our study, only 87 women said they smoked. But it is possible that not all pregnant women answered honestly about their smoking status. In this study, smoking was not a significant risk factor for FGR. A similar lack of association between smoking and FGR was found in a study conducted in Australia [24], smoking status was not a significant risk factor for FGR [18]. But other studies have shown smoking as a risk factor for FGR [33, 37].

Placental ischemic manifestations in FGR and in pre-eclampsia are identical, as they share a common pathophysiological pathway involving impaired uteroplacental hypoperfusion [34]. In our study, when pregnancy was complicated by pre-eclampsia, neonates with FGR were more common in such cases compared to pregnant women without pre-eclampsia. Also, when the severity of pre-eclampsia was severe, there was high frequency of neonates with FGR compared to moderate pre-eclampsia and without pre-eclampsia. Some researchers have reported an association between the incidence of placental lesions as a consequence of maternal hypoperfusion and gestational age in pre-eclampsia [36]. They argued that maternal hypoperfusion disorders were more frequent in pregnant women with pre-eclampsia compared with those without pre-eclampsia and that pre-eclampsia in early pregnancy increased the frequency of placental lesions corresponding to maternal hypoperfusion. In another study, the authors revealed that pregnant women with pre-eclampsia in early pregnancy showed vascular lesions and placental hypoplasia, while in contrast, pregnant women with pre-eclampsia diagnosed at the end of the third trimester showed placental hyperplasia [35]. The Chinese-American Collaborative Project on Prevention of Neural Tube Defects, a large population-based cohort study investigated the association of GH and pre-eclampsia on FGR, where the authors revealed that early onset of GH and pre-eclampsia proved to be relatively more unfavourable to the fetus, and increased the risk of developing FGR [23]. Elevated blood pressure during pregnancy causes endothelial dysfunction and decreased placental perfusion, resulting in reduced fetal growth and lower birth weight [16].

In a retrospective cohort study, the authors revealed that newborns born to pregnancies with placental abruption increased the risk of low birth weight, perinatal death, and stillbirth [31]. In a prospective longitudinal study, they obtained clinical evidence suggesting that placental insufficiency may occur in preterm fetuses with FGR who have growth retardation late in gestation [4]. Previous studies have reported that FGR is associated with an increased risk of adverse perinatal outcomes and has been associated with emergency delivery for fetal distress, hospitalization of newborns in the intensive care department [22, 32, 40]. In a study comparing placental abnormalities in preterm and preterm fetuses associated with fetal growth restriction (FGR), the authors found that the placentas of preterm infants with FGR had multiple abnormalities reflecting uteroplacental insufficiency and impaired blood supply [3]. Previous preterm birth increased the chance of developing FGR in the next maternal pregnancy in this study. Our results were similar to other studies [20, 24]. Placental abruption of a normally located placenta; Disorder of maternal-placental blood flow according to Doppler

results; Oligohydramnios; Fetal distress; Umbilical cord anomalies; Low-lying placenta and complete placenta previa according to the ultrasound scan were associated with the chances of developing FGR in this study.

In this study, maternal anemia had a protective effect on fetal FGR. In another study examining risk factors for preterm birth, low birth weight, and low birth weight for gestational age of infants among Aboriginal women living in remote areas of Australia, the authors revealed that anemia had a protective effect [24]. Higher hemoglobin concentrations and lower hemoglobin decline may indicate poor plasma volume expansion, hemoconcentration [26] or high blood viscosity [43, 44]. High blood viscosity impairs placental blood flow, thereby reducing the supply of oxygen and nutrition to the fetus, causing FGR [19, 23, 44]. In some cases, hemodilution occurs, that is, a physiological adaptation that can facilitate uteroplacental circulation and reduce the risk of FGR [27]. Previous studies have shown that low hemoglobin levels in late pregnancy may reflect normal hemodynamic adaptation and plasma volume changes rather than poor maternal nutrition [13, 18, 47]. These may explain the protective effect of maternal anemia on the risk of developing FGR.

In our study, AH and heart rhythm disturbance were associated with the development of fetal FGR. In one study, the authors stated that a fetus with FGR is more common in women with coronary heart disease, AH and with insulin resistance [6]. A recent retrospective cohort study examined the impact of cardiac arrhythmias on perinatal outcomes, with the authors stating that pregnant women with cardiac arrhythmias had an increased risk of intrauterine fetal death [21]. In this study, we found that cardiac rhythm disturbance increased the chance of developing FGR. In a cohort study that assessed the risk of adverse perinatal outcomes in gestational DM, the authors state that gestational DM was associated with an increased risk of preterm birth, increased risk of stillborn fetus and pre-eclampsia, macrosomia [8]. In a recent study, pregnancies with DM and gestational DM were often observed to have macrosomic newborns, as even moderate maternal hyperglycemia increases the rate of accelerated fetal growth [14]. In our study, DM and gestational DM were not associated with FGR.

Pregnancies with syphilis had higher chance of developing FGR compared to pregnancies without syphilis in this study. A recent study compared differences in long-term growth and health between children exposed to syphilis but not infected with syphilis and a group of children not exposed to syphilis, where the authors found that syphilis infection did not have a significant negative effect on the growth and health of children from birth to 18 months of age [30]. In another study, women with syphilis, especially untreated syphilis and with higher titres (greater than 1:8), were at increased risk of FGR [39, 46, 48].

In conclusion, although knowledge and understanding of these pathological conditions has improved in recent years, there is still no uniform standard for identifying a fetus with FGR. Better identification of newborns that at risk of FGR, regardless of size, is necessary to prevent potentially harmful interventions in healthy newborns, but small newborns who were born as if of normal weight but have growth retardation. This will enable doctors to



recognise in a timely and appropriate manner newborns with seemingly normal size but with developmental growth retardation. Therefore, versatile future studies are needed to investigate the problem of FGR in the fetus.

**Funding.** The authors declared that this study received no financial support.

**Authorship contributions**

**Sharipova M.G., Tanysheva G.A. and Sharipova H.K.** - were major contributors to the study and made substantial contributions to the conception and design of the study.

**Sharipova M.G., Khamidullina Z.G., Sharipova H.K., Zhaksylykova Z.K., Lozhkina E.Yu., Kozhakhmetova D.K., Akimzhanov K.D.** - participated in the collection of study materials.

**Sharipova M.G., Shakhanova A.T.** - and performed data collection and statistical analyses of the data. Participated in writing the manuscript. Authenticate all original data.

**Tanysheva G.A., Kozhakhmetova D.K., Sharipova H.K., and Kozhakhmetova D.K.** - gave final approval of the version to be published. All authors have read and approved the final version of the manuscript.

**Conflict of Interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Publication details:** This material has not been published in other publications and is not pending review by other publishers.

**Literature:**

1. ACOG Fetal growth restriction // Practice Bulletin. 2019. № 133:e (204). P. 97–109.

2. *Alfirevic Z., Stampalija T., Gyte G.M.* Fetal and umbilical Doppler ultrasound in normal pregnancy под ред. Z. Alfirevic, Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2010. № 8. P. 1-38.

3. *Apel-Sarid L. et al.* Term and preterm (<34 and <37 weeks gestation) placental pathologies associated with fetal growth restriction // Archives of Gynecology and Obstetrics. 2010. № 5 (282). P. 487–492.

4. *Bardien N. et al.* Placental Insufficiency in Fetuses That Slow in Growth but Are Born Appropriate for Gestational Age: A Prospective Longitudinal Study // PLoS one. 2016. № 1 (11). P. e0142788.

5. *Barker D.J.P. et al.* Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. // BMJ. 1989. № 6673 (298). P. 564–567.

6. *Barker D.J.P. et al.* Fetal and placental size and risk of hypertension in adult life // BMJ (Clinical research ed.). 1990. № 6746 (301). P. 259–62.

7. *Beckmann C.R., Ling F.W., Herbert W.N., Laube D.W.* Obstetrics and gynecology / S. R. Beckmann CR, Ling FW, Herbert WN, Laube DW, Lippincott Williams & Wilkins, 2019. 8th ed. Section II P. 350-366.

8. *Billionnet C. et al.* Gestational diabetes and adverse perinatal outcomes from 716,152 births in France in 2012. // Diabetologia. 2017. № 4 (60). P. 636–644.

9. *Burton G.J., Fowden A.L., Thornburg K.L.* Placental Origins of Chronic Disease // Physiological reviews. 2016. № 4 (96). P. 1509–65.

10. *Burton G.J., Jauniaux E.* Pathophysiology of placental-derived fetal growth restriction // American journal of obstetrics and gynecology. 2018. № 2S (218). P. S745–S761.

11. *Chien P.F., Owen P., Khan K.S.* Validity of ultrasound estimation of fetal weight // Obstetrics and

gynecology. 2000. № 6 Pt 1 (95). P. 856–60.

12. *Damhuis S.E., Ganzevoort W., Gordijn S.J.* Abnormal Fetal Growth: Small for Gestational Age, Fetal Growth Restriction, Large for Gestational Age: Definitions and Epidemiology // Obstetrics and gynecology clinics of North America. 2021. № 2 (48). P. 267–279.

13. *Dewey K.G., Oaks B.M.* U-shaped curve for risk associated with maternal hemoglobin, iron status, or iron supplementation // The American journal of clinical nutrition. 2017. № Suppl 6 (106). P. 1694S-1702S.

14. *Dittkrist L. et al.* Percent error of ultrasound examination to estimate fetal weight at term in different categories of birth weight with focus on maternal diabetes and obesity // BMC pregnancy and childbirth. 2022. № 1 (22). P. 241.

15. *Dudley N.J.* A systematic review of the ultrasound estimation of fetal weight // Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2005. № 1 (25). P. 80–9.

16. *Everett T.R., Lees C.C.* Beyond the placental bed: Placental and systemic determinants of the uterine artery Doppler waveform // Placenta. 2012. № 11 (33). P. 893–901.

17. *Flenady V. et al.* Major risk factors for stillbirth in high-income countries: a systematic review and meta-analysis. // Lancet (London, England). 2011. № 9774 (377). P. 1331–40.

18. *Georgieff M.K., Krebs N.F., Cusick S.E.* The Benefits and Risks of Iron Supplementation in Pregnancy and Childhood // Annual review of nutrition. 2019. № 1 (39). P. 121–146.

19. *Hall W. A. et al.* A randomized controlled trial of an intervention for infants' behavioral sleep problems. // BMC pediatrics. 2015. № 1 (15). P. 181.

20. *Heaman M. I. et al.* Risk factors for spontaneous preterm birth among Aboriginal and non-Aboriginal women in Manitoba // Paediatric and Perinatal Epidemiology. 2005. № 3 (19). P. 181–193.

21. *Henry D. et al.* Maternal arrhythmia and perinatal outcomes. // Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association. 2016. № 10 (36). P. 823–7.

22. *Iraola A. et al.* Prediction of adverse perinatal outcome at term in small-for-gestational age fetuses: comparison of growth velocity vs. customized assessment // Journal of Perinatal Medicine. 2008. № 6 (36). P. 531–5.

23. *Julian C. G. et al.* Augmented uterine artery blood flow and oxygen delivery protect Andeans from altitude-associated reductions in fetal growth // American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology. 2009. № 5 (296). P. R1564-75.

24. *Kildea S.V. et al.* Risk factors for preterm, low birthweight and small for gestational age births among Aboriginal women from remote communities in Northern Australia // Women and birth : journal of the Australian College of Midwives. 2017. № 5 (30). P. 398–405.

25. *Kingdom J. et al.* Development of the placental villous tree and its consequences for fetal growth. // European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology. 2000. № 1 (92). P. 35–43.

26. *Koller O. et al.* Fetal growth retardation associated with inadequate haemodilution in otherwise uncomplicated

pregnancy // *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 1979. № 11 (58). P. 9–13.

27. *Koller O.* The clinical significance of hemodilution during pregnancy // *Obstetrical & gynecological survey*. 1982. № 11 (37). P. 649–52.

28. *Leon D. A. et al.* Reduced fetal growth rate and increased risk of death from ischaemic heart disease: cohort study of 15 000 Swedish men and women born 1915–29 // *BMJ*. 1998. № 7153 (317). P. 241–245.

29. *Liu Y. et al.* Impact of gestational hypertension and preeclampsia on low birthweight and small-for-gestational-age infants in China: A large prospective cohort study // *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn.)*. 2021. № 4 (23). P. 835–842.

30. *Luo H. et al.* Growth in syphilis-exposed and -unexposed uninfected children from birth to 18 months of age in China: a longitudinal study // *Scientific reports*. 2019. № 1 (9). P. 4416.

31. *Macheku G. S. et al.* Frequency, risk factors and fetomaternal outcomes of abruptio placentae in Northern Tanzania: a registry-based retrospective cohort study // *BMC pregnancy and childbirth*. 2015. № 1 (15). P. 242.

32. *Marconi A.M. et al.* Comparison of fetal and neonatal growth curves in detecting growth restriction // *Obstetrics and gynecology*. 2008. № 6 (112). P. 1227–1234.

33. *McCowan L., Horgan R. P.* Risk factors for small for gestational age infants // *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2009. № 6 (23). P. 779–793.

34. *Mifsud W., Sebire N.J.* Placental pathology in early-onset and late-onset fetal growth restriction // *Fetal diagnosis and therapy*. 2014. № 2 (36). P. 117–28.

35. *Nelson D. B. et al.* Placental pathology suggesting that preeclampsia is more than one disease // *American journal of obstetrics and gynecology*. 2014. № 1 (210). P. 66.e1–7.

36. *Ogge G. et al.* Placental lesions associated with maternal underperfusion are more frequent in early-onset than in late-onset preeclampsia // *Journal of perinatal medicine*. 2011. № 6 (39). P. 641–52.

37. *Panaretto K. et al.* Risk factors for preterm, low birth weight and small for gestational age birth in urban

Aboriginal and Torres Strait Islander women in Townsville // *Australian and New Zealand Journal of Public Health*. 2006. № 2 (30). P. 163–170.

38. *Poon L. C. Y. et al.* Birthweight with gestation and maternal characteristics in live births and stillbirths // *Fetal diagnosis and therapy*. 2012. № 3 (32). P. 156–65.

39. *Qin J.-B. et al.* Risk factors for congenital syphilis and adverse pregnancy outcomes in offspring of women with syphilis in Shenzhen, China: a prospective nested case-control study // *Sexually transmitted diseases*. 2014. № 1 (41). P. 13–23.

40. *Smith-Bindman R. et al.* US Evaluation of Fetal Growth: Prediction of Neonatal Outcomes // *Radiology*. 2002. № 1 (223). P. 153–161.

41. Society for Maternal-Fetal Medicine Publications Committee [et al]. Doppler assessment of the fetus with intrauterine growth restriction // *American journal of obstetrics and gynecology*. 2012. № 4 (206). P. 300–8.

42. *Sparks T. N. et al.* Fundal height: a useful screening tool for fetal growth? // *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2011. № 5 (24). P. 708–712.

43. *Steer P.J.* Maternal hemoglobin concentration and birth weight // *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2000. № 5 (71). P. 1285S–1287S.

44. *Taylor D.J., Lind T.* Red cell mass during and after normal pregnancy // *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 1979. № 5 (86). P. 364–370.

45. *Walker D.-M., Marlow N.* Neurocognitive outcome following fetal growth restriction // *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*. 2007. № 4 (93). P. F322–F325.

46. *Wijesooriya N.S. et al.* Global burden of maternal and congenital syphilis in 2008 and 2012: a health systems modelling study // *The Lancet. Global health*. 2016. № 8 (4). P. e525–33.

47. *Xiong X. et al.* Anemia during pregnancy in a Chinese population // *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2003. № 2 (83). P. 159–164.

48. *Zhang X.-H. et al.* Effectiveness of treatment to improve pregnancy outcomes among women with syphilis in Zhejiang Province, China // *Sexually Transmitted Infections*. 2016. № 7 (92). P. 537–541.

#### Corresponding author:

**Sharipova Meruert** – assistant of the Department of Obstetrics and Gynaecology named after A.A. Kozbagarov NJSC «Semey Medical University», Semey, Republic of Kazakhstan;

**Address:** F17G0D4 (071400) Kazakhstan, Abay Region, Semey, 103 Abay Kunanbayev St.

**E-mail:** meruert\_sharipov@mail.ru

**Phone:** +7 701 748 97 91

Получена: 13 Ноября 2023 / Принята: 12 Декабря 2023 / Опубликовано online: 28 декабря 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.6.008

УДК 616.71-001.544-089

## **РАЗРАБОТКА УСТРОЙСТВА ДЛЯ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПЕРЕЛОМОВ ПРОКСИМАЛЬНОГО ОТДЕЛА ПЛЕЧЕВОЙ КОСТИ. ПРОВЕДЕНИЕ БИОМЕХАНИЧЕСКОГО ЭКСПЕРИМЕНТА.**

**Арман С. Мусабеков**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8618-0345>

**Ерсин Т. Жунусов**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1182-5257>

**Айдос С. Тлемисов**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4239-6627>

**Сабина К. Аубакирова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1730-4230>

**Александр А. Проказюк**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6030-4749>

**Алишер Болатұлы**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0004-4272-7758>

**Багдат Н. Азаматов**<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6381-5846>

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

<sup>2</sup> Международный научный центр травматологии и ортопедии, г. Алматы, Республика Казахстан;

<sup>3</sup> Центр абилитации и реабилитации для лиц с инвалидностью, г. Семей, Республика Казахстан;

<sup>4</sup> Восточно-Казахстанский технический университет им. Д. Серикбаева, г. Усть-Каменогорск, Республика Казахстан.

### **Резюме**

**Введение.** Переломы проксимальной части плечевой кости составляют 5 - 10% от всех переломов опорно-двигательной системы. В мировой литературе описаны множество методов хирургического лечения вышеуказанных переломов, но до сих пор не существует общепринятого стандарта. В связи с чем все еще продолжают работы по изобретению новых видов имплантов, различных хирургических методов для улучшения результатов хирургической реабилитации переломов проксимального отдела плечевой кости.

**Цель исследования.** Разработать новое устройство для стабильно-функционального остеосинтеза переломов проксимального отдела плечевой кости.

**Материалы и методы.** Было изобретено новое устройство для остеосинтеза перелома проксимального отдела плечевой кости. Для проверки стабильности остеосинтеза перелома проксимального отдела плечевой кости разработанным устройством было проведено биомеханическое исследование в системе «кость – фиксатор - кость». Всего было использовано 4 штуки моделей плечевой кости Humerus, 4th Gen., фирмы «Sawbones». Был смоделирован перелом хирургической шейки и проведены испытания на сжатие со скоростью 5 мм/мин и на скручивание со скоростью 5°/мин в режиме статической нагрузки.

**Результаты.** При исследовании двух моделей плечевой кости в системе «кость-фиксатор-кость» на сжатие, средняя величина предельной нагрузки составила 1105,35 Ньютона, средняя величина смещения отломков при вышеуказанной нагрузке составило 1,61 мм. При исследовании двух моделей плечевой кости в системе «кость-фиксатор-кость» на скручивание, средняя величина предельной нагрузки составила 16,22 Нм, а средний угол смещения отломков при вышеуказанной нагрузке составил 48,970.

**Выводы.** Проведенное биомеханическое исследование доказало стабильность остеосинтеза перелома проксимального отдела плечевой кости разработанным устройством. В исследование не было включено контрольной группы, в связи с чем в дальнейшем необходимо провести компьютерное моделирование методом конечных элементов с включением контрольной группы со стандартной блокируемой пластиной.

**Ключевые слова:** перелом проксимального отдела плечевой кости, разработанное устройство, биомеханическое исследование, остеосинтез.

### **Abstract**

## **DEVELOPMENT OF A DEVICE FOR THE SURGICAL TREATMENT OF THE PROXIMAL HUMERUS FRACTURES. CONDUCTING A BIOMECHANICAL EXPERIMENT.**

**Arman S. Mussabekov**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8618-0345>

**Yersin T. Zhunussov**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1182-5257>

**Aidos S. Tlemisov**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4239-6627>

**Sabina K. Aubakirova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1730-4230>

**Alexander A. Prokazyuk**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6030-4749>

**Alisher Bolatuly**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0004-4272-7758>

**Bagdat Azamatov**<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6381-5846>

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

<sup>2</sup> International science centers of traumatology and orthopedics, Almaty, Republic of Kazakhstan;

<sup>3</sup> Center for habilitation and rehabilitation for persons with disabilities, Semey, Republic of Kazakhstan.

<sup>4</sup> D. Serikbayev East Kazakhstan Technical University, Ust-Kamenogorsk, Republic of Kazakhstan.

**Introduction.** Proximal humerus fractures account for 5–10% of all fractures of the musculoskeletal system. Many methods of surgical treatment of the proximal humerus fractures are described in the world literature, but there is still no generally accepted standard. According to the above information, the invention of new types of implants and various surgical methods to improve the results of proximal humerus fractures surgery is still continuous.

**Aim.** To develop a new device for stable and functional osteosynthesis of the proximal humerus fractures.

**Materials and methods.** A new device for osteosynthesis of proximal humerus fractures was invented. The biomechanical study was carried out in the “bone-fixator-bone” system, to check the stability of osteosynthesis of the proximal humerus fracture by the developed device. A total of 4 Humerus humerus models, 4th Gen., from “Sawbones”, were used. A surgical neck fracture was made and compression tests were performed at a speed of 5 mm/min and torsion tests at a speed of 5<sup>0</sup>/min in static load mode.

**Results.** When studying two models of the humerus in the “bone-fixator-bone” system for compression, the average maximum load was 1105.35 Newton, the average displacement of fragments under the above load was 1.61 mm. When studying two models of the humerus in the “bone-fixator-bone” system for torsion, the average maximum load was 16.22 Nm, and the average angle of displacement of the fragments at the above load was 48.970.

**Conclusion.** The biomechanical study proved the stability of osteosynthesis of the proximal humerus fracture using the developed device. The study did not include a control group, and therefore further finite element computer simulations should be performed to include a control group with a standard locking plate.

**Key words:** proximal humerus fracture, перелом проксимального отдела плечевой кости, developed device, biomechanical study, osteosynthesis.

Түйіндеме

## ТОҚПАН ЖІЛІКТІҢ ПРОКСИМАЛЬДЫ БӨЛІГІНІҢ СЫНЫҚТАРЫН ХИРУРГИЯЛЫҚ ЕМДЕУГЕ АРНАЛҒАН ҚҰРЫЛҒЫНЫ ӘЗІРЛЕУ. БИОМЕХАНИКАЛЫҚ ЭКСПЕРИМЕНТ ӨТКІЗУ.

**Арман С. Мусабеков**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8618-0345>

**Ерсин Т. Жунусов**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1182-5257>

**Айдос С. Тлемисов**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4239-6627>

**Сабина К. Аубакирова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1730-4230>

**Александр А. Проказюк**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6030-4749>

**Алишер Болатұлы**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0004-4272-7758>

**Багдат Н. Азаматов**<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6381-5846>

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

<sup>2</sup> Халықаралық Травматология және ортопедия ғылыми орталығы, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>3</sup> Мүгедектігі бар адамдарға арналған абилитация және оңалту орталығы, Семей қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>4</sup> Дәулет Серікбаев атындағы Шығыс Қазақстан техникалық университеті, Өскемен қ., Қазақстан Республикасы.

**Өзектілігі.** Тоқпан жіліктің проксимальды бөлігінің сынықтары тірек-қимыл жүйесінің барлық сынықтарының 5–10% құрайды. Әлемдік әдебиеттерде жоғарыда аталған сынықтарды хирургиялық емдеудің көптеген әдістері сипатталған, бірақ әлі күнге дейін қабылданған стандарт жоқ. Осыған байланысты тоқпан жіліктің проксимальды бөлігі сынықтарының хирургиялық оңалту нәтижелерін жақсарту үшін импланттардың жаңа түрлерін, әртүрлі хирургиялық әдістерді ойлап табу жұмыстары әлі де жалғасуда.

**Зерттеудің мақсаты.** Тоқпан жіліктің проксимальды бөлігі сынықтарының тұрақты-функционалды остеосинтезіне арналған жаңа құрылғы ойлап табу.

**Материалдар мен әдістер.** Тоқпан жіліктің проксимальды бөлігі сынықтарының остеосинтезіне арналған жаңа құрылғы жасалынды. Тоқпан жіліктің проксимальды бөлігі сынықтарының әзірленген құрылғымен остеосинтезінің тұрақтылығын тексеру үшін «сүйек – фиксатор – сүйек» жүйесінде биомеханикалық зерттеу жүргізілді. «Sawbones» фирмасында жасалған Humerus, 4th Gen. тоқпан жілік модельдерінің барлығы 4 данасы қолданылды. Хирургиялық мойынының сынығы модельденіп, статикалық жүктеме режимінде 5 мм/мин қысу және 50/мин бұралу сынақтары жүргізілді.

**Нәтижелері.** "Сүйек-фиксатор-сүйек" жүйесіндегі иық сүйегінің екі моделін қысу режимінде зерттеген кезде, шекті жүктеменің орташа мәні 1105,35 Ньютонды құрады, жоғарыда көрсетілген жүктеме кезінде сынық бөліктерінің жылжуының орташа мәні 1,61 мм құрады. "Сүйек-фиксатор-сүйек" жүйесіндегі иық сүйегінің екі моделін бұралу режимінде зерттеген кезде шекті жүктеменің орташа шамасы 16.22 Нм, ал жоғарыда көрсетілген жүктеме кезінде сынық бөліктерінің жылжуының орташа бұрышы 48.970 құрады.

**Тұжырым.** Жүргізілген биомеханикалық зерттеу тоқпан жіліктің проксимальды бөлігі сынықтарын әзірленген құрылғымен остеосинтезі тұрақты екенін дәлелдеді. Зерттеуге бақылау тобы енгізілмеген, осыған байланысты болашақта стандартты құлыптама пластина қолданылған бақылау тобын қоса отырып, ақырлы элементтер әдісімен компьютерлік модельдеу жүргізу қажет.

**Түйінді сөздер:** тоқпан жіліктің проксимальды бөлігінің сынығы, әзірленген құрылғы, биомеханикалық зерттеу, остеосинтез.

#### **Библиографическая ссылка:**

Мусабеков А.С., Жунусов Е.Т., Тлемисов А.С., Аубакирова С.К., Проказюк А.А., Болатұлы А., Азаматов Б.Н. Разработка устройства для хирургического лечения переломов проксимального отдела плечевой кости. Проведение биомеханического эксперимента // Наука и Здравоохранение. 2023. 6(Т.25). С. 71-76. doi 10.34689/SH.2023.25.6.008

Mussabekov A.S., Zhunussov Ye.T., Tlemisov A.S., Aubakirova S.K., Prokazyuk A.A., Bolatuly A., Azamatov B. Development of a device for the surgical treatment of the proximal humerus fractures. Conducting a biomechanical experiment // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 6, pp. 71-76. doi 10.34689/SH.2023.25.6.008

Мусабеков А.С., Жунусов Е.Т., Тлемисов А.С., Аубакирова С.К., Проказюк А.А., Болатұлы А., Азаматов Б.Н. Тоқпан жіліктің проксимальды бөлігінің сынықтарын хирургиялық емдеуге арналған құрылғыны әзірлеу. Биомеханикалық эксперимент өткізу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2023. 6 (Т.25). Б.71-76. doi 10.34689/SH.2023.25.6.008

#### **Введение.**

Переломы проксимальной части плечевой кости, по данным зарубежных крупных исследований составляют 5 - 10% от всех переломов опорно-двигательной системы и 26% от всех переломов плечевой кости [1]. По своей структуре данные травмы делятся на переломы хирургической шейки, анатомической шейки, головки, большого и малого бугорка плечевой кости. Не всегда встречаются изолированные переломы вышеуказанных анатомических образований, чаще происходят смешанные переломы с разделением проксимального отдела плечевой кости на несколько фрагментов. Американский исследователь, травматолог-ортопед Charles S. Neer на основании изучения данных переломов изобрел свою 4-х фрагментную классификацию, которой до сих пор пользуются ортопеды со всего мира. Согласно его концепции, сломанные фрагменты связаны с сухожилиями мышц вращательной манжеты, и смещаются под воздействием последних в разных направлениях. По классификации Neer, отдельным фрагментом считается костный отломок, смещенный на расстояние больше 1 см или повернутый более 45 градусов [2].

Лечение переломов проксимального отдела плечевой кости можно провести как консервативными методами, так и оперативными. При переломах без смещения или с минимальным смещением костных отломков, консервативное лечение позволяет добиться хороших функциональных результатов [3]. Примерно 20% от всех переломов проксимального отдела плечевой кости являются многофрагментными и требуют хирургического лечения в соответствии с критериями классификации

Neer [4]. В мировой литературе описаны множество методов хирургического лечения вышеуказанных повреждений, но до сих пор не существует общепринятого стандарта [5]. Однако с изобретением блокируемой пластины, в которой винты с резьбовой головкой блокируются в отверстиях пластины и образуют жесткую механическую конструкцию, во всем мире возросло количество операции выполняемых данным методом [6,7]. Блокируемые пластины внесли существенный вклад в развитие хирургических методов лечения сложных переломов проксимального отдела плечевой кости [8]. Несмотря на это, частота осложнений после применения данного метода, по данным мировой научной литературы колеблется в пределах от 18% до 37% [9]. Наиболее часто встречающиеся осложнения: вторичное смещение костных отломков, перфорация винтов в полость сустава, субакромиальный импинджмент, асептический некроз головки плечевой кости [10]. Учитывая вышеуказанные осложнения, данный метод остеосинтеза переломов проксимального отдела плечевой кости все еще нуждается в дальнейшем усовершенствовании и разработке новых изобретений [11,12].

**Цель исследования** – разработать новое устройство для стабильно-функционального остеосинтеза переломов проксимального отдела плечевой кости.

Для достижения цели были поставлены следующие **задачи:**

1. Разработать 3D модель блокируемой пластины нового дизайна;
2. Изготовить разработанное устройство из титана на специальном ЧПУ-станке;

3. Провести биомеханическое исследование стабильности остеосинтеза перелома проксимального отдела плечевой кости разработанным устройством в системе «кость – фиксатор – кость».

#### Материалы и методы исследования.

Нами была разработана новая концепция «Hold ball» для хирургического лечения переломов проксимального отдела плечевой кости (свидетельство об авторском праве №13193 от 13.11.2020г.). Идея концепции заимствована из спортивных игр с мячом, где захват шара пальцами с обеих сторон делает удерживание более жестким, помогает выполнению точного броска. Как известно из курса нормальной анатомии, головка плечевой кости имеет шаровидную форму, а суставная поверхность головки соответствует приблизительно одной трети шара. На основе данной концепции разработано устройство для стабильно-функционального остеосинтеза переломов проксимального отдела плечевой кости.

Устройство состоит из пластинчатого элемента дугообразного поперечного сечения (1), с резьбовыми отверстиями для блокирующих винтов в проксимальной (2) и дистальной части (3), так же на пластине имеется паз с резьбовыми отверстиями малого диаметра (5) для установки двух гнувшихся дугообразно мини-лепестков (6), блокирующие винты и винты для фиксации лепестков (рисунок 1).



**Рисунок 1. Разработанное устройство для остеосинтеза переломов проксимального отдела плечевой кости.**

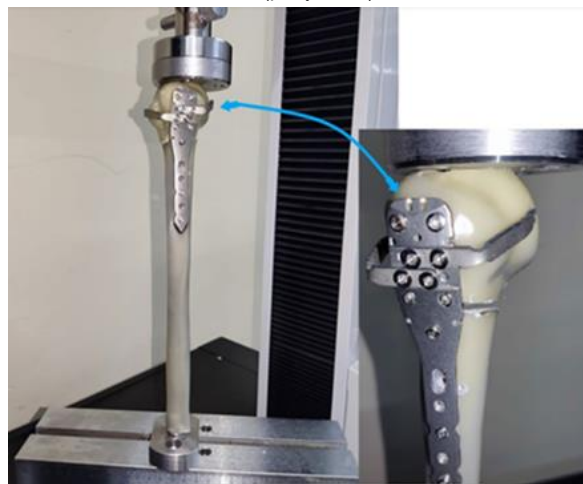
(Figure 1. Developed device for proximal humerus fractures osteosynthesis).

В качестве прототипа изобретения была взята блокируемая пластина для проксимального отдела плечевой кости фирмы ChM. В начале были сделаны чертежи и 3D модель устройства с применением компьютерной программы AutoCAD. Далее на основании 3D модели, изготовлено само устройство на токарных станках DMU 50 с ЧПУ и CTX 510 esoline в центре компетенций «Smart engineering», расположенного на базе НАО «Восточно-Казахстанского технического университета им. Д. Серикбаева», город Усть-Каменогорск. Материал изделия – медицинский титан ВТ6 (grade 5).

Главным отличием разработанной пластины от прототипа является то, что фиксация перелома осуществляется не только блокирующими винтами внутри кости, но и снаружи при помощи специальных маленьких «лепестков», которые дополнительно сжимают головку и костные фрагменты плечевой кости снаружи.

Для проверки стабильности остеосинтеза перелома проксимального отдела плечевой кости разработанным устройством было проведено биомеханическое исследование в системе «кость – фиксатор – кость». Исследование проводилось в аккредитованной экспериментально-прикладной и научно-исследовательской лаборатории «Technical Universal Verification», г. Анкара, Турецкая Республика. Для проведения эксперимента были использованы специальные композитные модели плечевой кости Humerus, 4th Gen., фирмы «Sawbones» с губчатым сердечником из твердого пенопласта 17 PCF для механических испытаний (SKU:3404).

На моделях плечевой кости был смоделирован поперечный перелом в области хирургической шейки, с оставлением пространства между отломками в 5 мм. Разработанная пластина уложена по латеральной поверхности проксимальной части модели плечевой кости, произведена фиксация перелома блокирующими винтами. Далее маленькие лепестки дугообразно изогнуты по диаметру головки и основанием установлены в специальный паз пластины с маленькими отверстиями. Произведено сжатие проксимального фрагмента, и лепестки фиксированы специальными винтами к пластине и латеральному кортикальному слою проксимальной части плечевой кости. Всего были использованы 4 штуки моделей плечевой кости. Каждая модель плечевой кости была жестко фиксирована специальным приспособлением испытательной машины (рисунок 2).



**Рисунок 2. Биомеханическое исследование в системе «кость – фиксатор – кость».**

(Figure 2. Biomechanical test in the «bone-implant-bone» system).

Были проведены биомеханические испытания в режиме статической нагрузки на сжатие со скоростью 5 мм/мин на двух моделях, и на скручивание со скоростью 5°/мин на двух моделях. Во время испытания композитная кость располагалась так, чтобы сила сжатия проходила через ось плечевой кости. Сжатие проводилось до тех пор, пока костные отломки не соприкоснулись друг с другом. Во время испытания на скручивание композитную кость жестко фиксировали на торсионном аппарате с помощью приспособлений, предназначенных для конкретного образца. Затем прикладывалась осевая скручивающая сила со скоростью 5°/мин и испытание продолжалось до поломки блокирующих винтов.

**Результаты.**

При проведении испытании на сжатие в режиме статической нагрузки со скоростью 5 мм/мин не было определено поломки металлоконструкции, тест проводился до контакта отломков друг с другом. При исследовании двух моделей плечевой кости в системе

«кость-фиксатор-кость» на сжатие, были получены схожие результаты. Средняя величина предельной нагрузки составила 1105,35 Ньютона, средняя величина смещения отломков при вышеуказанной нагрузке составило 1,61 мм. Полученные данные указаны в таблице 1.

Таблица 1.

**Биомеханическое исследование на сжатие.**

(Table 1. Biomechanical compression test).

| Образец | Предельная нагрузка (Н) | ПД при предельной нагрузке (мм) | Жесткость(Н/мм) | Поломка образца |
|---------|-------------------------|---------------------------------|-----------------|-----------------|
| 1       | 910,2                   | 1,22                            | 780,9           | нет             |
| 2       | 1300,5                  | 1,99                            | 800,1           | нет             |
| Среднее | 1105,35                 | 1,61                            | 790,50          | -               |
| СД      | 275,98                  | 0,54                            | 13,58           | -               |

При проведении испытании на скручивание в режиме статической нагрузки со скоростью 5<sup>0</sup>/мин, тест проводился до срыва или поломки винтов, фиксирующих устройство к диафизу модели плечевой кости. При исследовании двух моделей плечевой кости

в системе «кость-фиксатор-кость» на скручивание средняя величина предельной нагрузки составила 16.22Нм, а средний угол смещения отломков при вышеуказанной нагрузке составил 48.97<sup>0</sup>. Полученные данные указаны в таблице 2.

Таблица 2.

**Биомеханическое исследование на скручивание.**

(Table 2. Biomechanical torsion test).

| Образец | Максим. крутящий момент (НМ) | ДП предельной нагрузки при максимальном крутящем моменте (°) | Жесткость (Н°) | Поломка образца          |
|---------|------------------------------|--|----------------|--------------------------|
| 1       | 17.87                        | 52.46  | 0.46           | Винт был вырван из кости |
| 2       | 14.58                        | 45.49  | 0.51           | Винт был сорван и сломан |
| Среднее | 16.22                        | 48.97  | 0.48           | -                        |
| СД      | 2.33                         | 4.93   | 0.03           | -                        |

**Обсуждение**

Лечение сложных и нестабильных переломов проксимального отдела плечевой кости все еще остается сложной задачей. В мировой литературе сообщается о различных методах остеосинтеза, таких как внутрикостный со стержнями, наkostный пластинами, чрезкостный различными аппаратами внешней фиксации и эндопротезирование плечевого сустава [13]. Несмотря на это, в настоящее время не существует «золотого стандарта» хирургического лечения данных переломов [14]. Во всем мире продолжают работы по изобретению новых видов имплантов, различных способов для улучшения результатов хирургической реабилитации переломов проксимального отдела плечевой кости [15].

Учитывая вышеуказанную информацию, нами было разработано новое устройство на основе блокируемой пластины. Данное устройство позволяет произвести дополнительную фиксацию костных отломков снаружи при помощи мини-лепестков, которые удерживают головку плечевой кости шаровидной формы и придают стабильность остеосинтезу. Устройство было протестировано при помощи биомеханического эксперимента в системе «кость-фиксатор-кость».

Результаты проведенного исследования показали высокую стабильность фиксации перелома проксимального отдела плечевой кости разработанным устройством. При проведении тестов на сжатия по оси, были выдержаны максимально предельные нагрузки до 1105,35 Ньютона, не было обнаружено признаков нестабильности фиксации или вторичного смещения отломков. При проведении тестов на скручивание, во время приложения максимальных нагрузок поломались винты, фиксирующие пластину к диафизу плечевой кости. Это связано с тем, что пластина была фиксирована к диафизу плечевой кости всего двумя винтами, и для лучшей стабильности необходимо использовать все четыре отверстия. Ослабления сжатия головки мини лепестками или разболтанности винтов, фиксирующих данные приспособления, обнаружено не было. Полученные результаты совпадают с результатами аналогичных исследований из зарубежной научной литературы [16].

Слабыми сторонами исследования является то, что биомеханическое исследование было проведено всего на 4 моделях, не было контрольной группы с использованием прототипа изобретения. Сильные стороны исследования заключаются в том, что были



использованы композитные модели плечевой кости, специально предназначенные для проведения биомеханических тестов, исследование проводилось в зарубежной аккредитованной экспериментально-прикладной и научно-исследовательской лаборатории, полученные данные оказались схожими с результатами подобных исследований из зарубежной литературы.

#### Выводы

Разработано новое устройство для стабильно-функционального остеосинтеза переломов проксимального отдела плечевой кости. Чертежи и схемы были вбиты в компьютерную программу AutoCAD, при помощи которой создана 3D модель устройства нового дизайна. Устройство было изготовлено на специальных токарных станках с ЧПУ. Проведено биомеханическое исследование стабильности остеосинтеза перелома проксимального отдела плечевой кости разработанным устройством в системе «кость – фиксатор – кость». Полученные результаты подтверждают стабильность остеосинтеза, не отличаются от результатов похожих биомеханических экспериментов из зарубежной научной литературы. В связи с отсутствием контрольной группы, в будущем планируется провести компьютерное моделирование остеосинтеза перелома проксимального отдела плечевой кости разработанным устройством и стандартной наkostной блокируемой пластиной с использованием метода конечных элементов.

**Конфликт интересов.** Авторы не заявляют о конфликте интересов.

#### Вклад авторов.

**Мусабеков А.С., Жунусов Е.Т.** – разработка устройства и концепции, написание статьи.

**Тлемисов А.С., Аубакирова С.К., Проказюк А.А.** – проведение биомеханического эксперимента, анализ полученных результатов, систематический анализ.

**Болатұлы А.** – обзор зарубежной литературы, написание резюме, сбор информации.

**Азаматов Б.Н.** – помощь в разработке схем и чертежей устройства, интерпретация результатов биомеханического эксперимента.

**Финансирование.** Данное исследование выполнено в рамках проекта грантового финансирования Комитета науки Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан: ИРН AP13067824 «Разработка и оптимизация методов диагностики и хирургической реабилитации травм с применением искусственного интеллекта и робототехники».

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

#### Литература.

1. Arumugam S., Arumugam V., Raviraman V. Surgical management of proximal humerus fracture treated with locking compression plate // *Int J Res Orthop*. 2017. 3(6):1165.
2. Beeres F.J.P., Hallensleben N.D.L., Rhemrev S.J., Goslings J.C., Oehme F., Meylaerts S.A.G. et al. Plate fixation

of the proximal humerus: an international multicentre comparative study of postoperative complications // *Arch Orthop Trauma Surg*. 2017. 137(12):1685–92.

3. Cappellari A., Trovarelli G., Andriolo M., Berizzi A., Ruggieri P. Reverse shoulder arthroplasty for treatment of proximal humerus complex fractures in elderly: A single institution experience // *Injury – International journal of the Care of the Injured*. Volume 53, supplement 1, S2-S7, March 2022.

4. Gregory T.M., Vandenbussche E., Augereau B. Surgical treatment of three and four-part proximal humeral fractures // *Orthop Traumatol Surg Res*. 2013. 99(1): S197–207.

5. Haasters F., Siebenbürger G., Helfen T., Daferner M., Böcker W., Ockert B. Complications of locked plating for proximal humeral fractures - are we getting any better? // *J Shoulder Elb Surg*. 2016. 25(10): e295–303.

6. Jacob T.T., Nayak M. Functional outcome of patients treated with proximal humeral internal locking osteosynthesis plate in proximal humeral fractures // *International Journal of Research in Orthopaedics*. December 2020, Volume 6, Issue 6, pages 1182-1185.

7. Kim H., Chung Y.G., Jang J.S., Kim Y., Park S. Bin, Song H.S. Why locking plates for the proximal humerus do not fit well // *Arch Orthop Trauma Surg*. 10 November 2020, Volume 142, pages 219-226.

8. Padegimas E.M., Zmistowski B., Lawrence C., Palmquist A., Nicholson T.A., Namdari S. Defining optimal calcar screw positioning in proximal humerus fracture fixation // *J Shoulder Elb Surg*. 2017. 26(11):1931–7.

9. Passaretti D., Candela V., Sessa P., Gumina S. Epidemiology of proximal humeral fractures: a detailed survey of 711 patients in a metropolitan area // *J Shoulder Elb Surg*. 2017. 26(12):2117–24.

10. Paulo O.T., Vincenzo G., Eder S., Hugo A., João P. C., William B., Jose Ricardo L.M., Hilton A.K. Biomechanical behavior of three types of fixation in the two-part proximal humerus fracture without medial cortical support // *PLoS ONE*. 2019 Jul 30. doi: 10.1371/journal.pone.0220523.

11. Schumaier A., Grawe B. Proximal Humerus Fractures: Evaluation and Management in the Elderly Patient. 2018. 9:1–11.

12. Seetharam C.T., Jayaram M., Bachhappa S.H., Ramalingaiah Y., Hadi S.A. Study of surgical management of fracture of proximal humerus by PHILOS plate and screws // *Int J Res Orthop*. 2020. 6(3):462.

13. Subash Y., Dhama I.M. An evaluation of functional outcome following surgical management of fractures of the proximal humerus with Neer's scoring system // *Int J Res Orthop*. 2017. 4(1):46.

14. Vachtsevanos L., Hayden L., Desai A.S., Dramis A. Management of proximal humerus fractures in adults. 2014. 5(5):685–93.

15. Venkat K., Blake B., Neil K. Complications Associated with Locking Plate of Proximal Humerus Fractures // *Indian J Orthop*. 2018. 2(5):108–116.

#### Контактная информация:

**Мусабеков Арман С.** – ассистент кафедры травматологии и детской хирургии НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан;

**Почтовый адрес:** Республика Казахстан, 071400, г. Семей, ул. Посмакова 96 – кв.59.

**e-mail:** arm\_85\_@mail.ru

**Телефон:** + 7 775 370 91 76

Получена: 02 Октября 2023 / Принята: 12 Декабря 2023 / Опубликовано online: 28 Декабря 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.6.009

УДК 616-001.5

## **ТАБАНЫҢ ТАЙҚУЫН, ТОБЫҚ СЫНЫҚТАРЫНЫҢ ЖӘНЕ ЖІЛІК АРАЛЫҚ СИНДЕСМОЗ ДИАСТАЗЫН ОРНЫНА КЕЛТІРІП ТАБАНДЫ АСЫҚТЫ ЖІЛІККЕ БЕКІТУГЕ АРНАЛҒАН ҚҰРЫЛҒЫНЫ ҚОЛДАНУДАҒЫ КЛИНИКАЛЫҚ НӘТИЖЕЛЕРІ**

**Аскар С. Серикбаев**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6077-5065>

**Алмас А. Дюсупов**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2086-8873>

**Жанар М. Жуманбаева**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-8941-862X>

**Ольга Т. Ван**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-3065-2061>

**Жанар И. Смагулова**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-4993-5432>

**Алуа М. Шарапиева**<sup>1</sup>, **Асанали А. Сеиткабылов**<sup>1</sup>,

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

### **Түйіндеме**

**Өзектілігі.** Тобық сынықтары - егде жастағы әлсіз науқастарда немесе жас буындардағы сирақ-табан буынындағы қарапайым бұралы жарақаты нәтижесінде пайда болатын жиі кездесетін жарақаттар. Бұл сынықтарды емдеудегі жарақаттан кейінгі кездесетін буын беттеріндегі артроз қаупін азайту үшін бірлескен тұрақтылық пен теңестіруді қалпына келтіруге бағытталған. Тобық сынықтарының сынуы барлық сынықтардың шамамен 9% құрайды, 100 000 адамға 122 жиілікте кездеседі және 100 000 адамға 83 ауруханаға жатқызуды қажет ететін жарақат түрі болып кездеседі. Бәсекелес хирургиялық технологияларды жүйелі шолудан алынған дәлелдемелер ұзақ мерзімді нәтижелерге көбірек көңіл бөлумен қоса, қосымша бағалау қажет деген қорытындыға келді.

**Зерттеу мақсаты:** Табанның тайқуы, немесе шығуы бар тобық сүйектерінің күрделі сынықтарын емдеу кезінде оларға репозиция жасайтын және біздерді тура өткізуге арналып жасалған құрылғымен табанды асықты жілікке трансартикулярлы бекітуді травматологияның жедел көмек көрсетудегі клиникалық тәжірибесінде пайдалану арқылы, осы жарақатты аурулардың емдеу нәтижелерін жақсарту.

**Зерттеу материалдары мен әдістері.** Зерттеу дизайны 2015-2018 жылдар аралығында жүргізілген проспективті клиникалық зерттеу. Зерттеуге тобықтың жабық сынықтары, табанның шығуымен немесе тайқуымен жүретін барлығы 142 науқас алынды. Табанды асықты жілікке буын арқылы бекіту жасалған науқастар саны 87 ер адамдар (61,3%) және 55 әйел адамдар (38,7%) олардың жас ерекшеліктері 19 дан 75 жасты құрады (орташа жастары 46,1±2,5 жыл). Зерттеу тобына 97 науқас кірді, олардың емдеу үрдісіне ойластырылған құрылғы қолданылды. Салыстыру тобында 45 адам (31,7%), оларға құрылғыны қолданусыз біз өткізілді. Клиникалық зерттеу шеңберінде асқыну жиілігін, ұзақ мерзімдегі функционалдық нәтижелерді, емдеу ұзақтығының көрсеткіштерін кешенді талдау жүргізілді.

**Статистикалық есептеулер.** Сандық деректерді талдау кезінде Шапиро-Уилк критерийін визуалды бағалаумен және қолданумен үлгідегі белгінің дұрыс таралуына тексеру жүргізілді. Жиілік индикаторларын салыстыру үшін Пирсон  $\chi^2$  критерийі қолданылды. Егер кез-келген кіші топтардың саны 10-нан аз болса, онда Фишердің екі жақты дәл критерийі қолданылды. Нөлдік гипотезаны қабылдау үшін  $P=0,05$  статистикалық маңыздылық деңгейі қабылданды.

**Зерттеу нәтижелері:** Зерттеу тобының деректерімен салыстырғанда тобық сынықтарының табан тайқуымен немесе шығуы кезіндегі науқастарды емдеудегі салыстыру тобының деректерімен салыстырғанда негізгі топтағы артроз-артриттің салыстыру тобымен салыстырғанда 3 есе төмен екенін көрсетті (5,2%,  $p=0,07$  және 15,6%,  $p=0,07$ ), КТ бойынша буындарының шеміршек тіндерінің зақымдануы 31,3% - ға, ( $p=0,048$ ) аз, тобық пен аяқ сынықтарының, екіншілік ығысуы және біздердің сынуы 12,8% - ға аз болды ( $p<0,01$ ) және біздердің айналасындағы жұмсақ тіндердің қабынуы 3 есе азайды, біздік остеомиелит мүлдем болған жоқ. Сондықтан емдеудің жақсы нәтижелері негізгі топта 19,1% - ға ( $p=0,03$ ), ал қанағаттанарлық нәтижелер 14,7% - ға, ( $p<0,01$ ) аз болды. Негізгі топта қанағаттанарлықсыз нәтижелер болған жоқ. Негізгі топпен салыстырғанда салыстырмалы топтағы асқынулары бар науқастар арасында емдеу ұзақтығы  $10,1\pm 0,7$  ( $p=0,04$ ) тәулікті құрады (11,0%,  $p=0,03$ ).

**Қорытынды:** СТБ сүйек-капсула-байлам негізінің ауыр механикалық жарақаты кезіндегі емдеу нәтижелерін жақсартуға мүмкіндік беретін жоғарыдағы кемшіліктерді болдыртпайтын осы заманға сай «Табанның тобық сынықтарының және жілік аралық синдесмоз диастазының, тайқуын орнына келтіріп, табанды асықты жілікке трансартикулярлы бекітуге арналған құрылғы» жасалынып оны клиникалық тәжірибеде пайдаландық. Құрылғыға РФ №2690613, А61В17/56 (2018.08) 04.06.2019 ж. патент алынды.

**Түйінді сөздер:** тобық сынығы, табанның тайқуы, трансартикулярлы бекіту, біздерді тура өткізуге арналған құрылғы.

## Summary

**CLINICAL RESULTS WHEN USING THE DEVICE TO ELIMINATE FOOT SUBLUXATION, DIASTASIS OF THE TIBIOFIBULAR SYNDESMOSIS, DISPLACEMENT OF ANKLE FRAGMENTS AND TRANSARTICULAR FIXATION OF THE FOOT TO THE TIBIA****Askar S. Serikbaev**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6077-5065>**Almas A. Dyussupov**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2086-8873>**Zhanar M. Zhumanbayeva**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-8941-862X>**Olga T. Van**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-3065-2061>**Zhanar I. Smagulova**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-4993-5432>**Alua M. Sharapiyeva**<sup>1</sup>, **Asanali A. Seitkabylov**<sup>1</sup><sup>1</sup> NCJSC «Semey Medical University», Semey, Republic of Kazakhstan.

**Relevance.** Ankle fractures are common injuries that can occur as a result of a simple twisting injury in older, weakened patients or in a younger population. Treatment of these fractures is aimed at restoring joint stability and alignment in order to reduce the risk of post-traumatic ankle arthritis. Ankle fractures account for approximately 9% of all fractures, occur with a frequency of 122 per 100,000 people and a frequency requiring hospitalization of 83 per 100,000 people. The data obtained from a systematic review of competing surgical technologies has led to the conclusion that further evaluation is needed, including closer attention to long-term results.

**Aim.** Improvement of treatment results in patients with complex ankle fractures with subluxation or dislocation of the foot, using the developed device for reposition and trans-articular fixation of the foot (TFF) to the tibia.

**Materials and methods of research.** Study design a prospective clinical trial conducted in 2015-2018. In total, the study included data from 142 patients with closed ankle fractures, with subluxation or dislocation of the foot. Among 142 patients undergoing transarticular fixation of the foot to the tibia, there were 87 men (61.3%) and 55 women (38.7%) aged 19 to 75 years (mean age M=46.1; SD=2.5; 95% CA (33.5-74.5)). The main group of the study included 97 patients who used the developed device during treatment. In the comparison group there were 45 people (31.7%), in whom the fixing spokes were carried out without using a device, and the reposition was carried out manually according to A.V. Kaplan (1979).

**Statistical calculations:** When analyzing quantitative data, a check was carried out on the correctness of the distribution of the trait in the sample, with a visual assessment and application of the Shapiro-Wilk criterion. Pearson's  $\chi^2$  criterion was used to compare frequency indicators. If the number of any subgroups was less than 10, then Fischer's two-sided exact criterion was applied. The level of statistical significance  $p=0.05$  was adopted to reject the null hypothesis.

**Results.** In the treatment of patients with ankle fractures, subluxation or dislocation of the foot and with rupture of the MBS with the proposed device in patients of the study group, compared with the data of the comparison group, it was shown that arthrosis in the main group, compared with the comparison group, was 3 times lower (5.2%,  $p=0.07$  and 15.6%,  $p=0.07$ ), damage to cartilaginous tissues of joints by CT by 31.3%, ( $p=0.048$ ) less, secondary displacement of ankle and foot fragments, bending and breakdown of spokes by 12.8% ( $P<0.01$ ) were less common, and inflammation of soft tissues around the spokes decreased by 3 times, there was no spoke osteomyelitis at all. Therefore, there were 19.1% more good treatment results in the main group ( $p=0.03$ ), and 14.7% less satisfactory results ( $p<0.01$ ). There were no unsatisfactory results in the main group. The duration of treatment among patients with complications in the comparative group compared to the main group was  $10.1\pm 0.7$  ( $p=0.04$ ) days (by 11.0%,  $p=0.03$ ).

**Conclusions.** The use in clinical practice of the "Device for the elimination of foot subluxation, diastasis of interbursal syndesmosis, displacement of ankle fragments and transarticular fixation of the foot to the tibia" (RF Patent No.2690613, June 2019) for the treatment of severe GSS injuries allowed to reduce the frequency of complications observed among patients of the comparison group during their treatment, thereby improving treatment results patients of the study group.

**Key words:** ankle fracture, dislocation of the foot, transarticular fixation, device for precise knitting needles.

## Резюме

**КЛИНИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ УСТРОЙСТВА ДЛЯ УСТРАНЕНИЯ ПОДВЫВИХА СТОПЫ, ДИАСТАЗА МЕЖБЕРЦОВОГО СИНДЕСМОЗА, СМЕЩЕНИЯ ОТЛОМКОВ ЛОДЫЖЕК И ТРАНСАРТИКУЛЯРНОЙ ФИКСАЦИИ СТОПЫ К БОЛЬШЕБЕРЦОВОЙ КОСТИ****Аскар С. Серикбаев**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6077-5065>**Алмас А. Дюсупов**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2086-8873>

**Жанар М. Жуманбаева<sup>1</sup>**, <http://orcid.org/0000-0001-8941-862X>

**Ольга Т. Ван<sup>1</sup>**, <http://orcid.org/0000-0003-3065-2061>

**Жанар И. Смагулова<sup>1</sup>**, <http://orcid.org/0000-0003-4993-5432>

**Алуа М. Шарапиева<sup>1</sup>, Асанали А. Сеиткабылов<sup>1</sup>**

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

**Актуальность.** Переломы лодыжки являются распространенными травмами, которые могут возникнуть в результате простой скручивающей травмы у старых ослабленных пациентов или у молодого населения. Лечение этих переломов направлено на восстановление стабильности и выравнивания суставов, чтобы снизить риск посттравматического артрита голеностопного сустава. Переломы лодыжки составляют примерно 9% всех переломов, встречаются с частотой 122 на 100 000 человек и частотой, требующей госпитализации, 83 на 100 000 человек. Данные, полученные в результате систематического обзора конкурирующих хирургических технологий, привели к выводу, что необходима дальнейшая оценка, включая более пристальное внимание к долгосрочным результатам.

**Цель исследования.** Улучшение результатов лечения у больных со сложными переломами лодыжек с подвывихом или вывихом стопы, с применением разработанного устройства для репозиции и трансартикулярной фиксации стопы (ТФС) к большеберцовой кости.

**Материалы и методы исследования.** Дизайн исследования проспективное клиническое исследование, проведенное в 2015-2018 гг. Всего в исследование включены данные 142 пациентов с закрытыми переломами лодыжек, с подвывихом или вывихом стопы. Среди 142 пациентов, подвергавшихся трансартикулярной фиксации стопы к большеберцовой кости, было 87 мужчин (61,3%) и 55 женщин (38,7%) в возрасте от 19 до 75 лет (средний возраст  $M=46,1$ ;  $SD=2,5$ ; 95% CA (33,5-74,5)). В основную группу исследования были включены 97 пациентов, у которых в процессе лечения применялось разработанное устройство. В группе сравнения было 45 человек (31,7%), у которых проведение фиксирующих спиц осуществлялось без использования устройства, а репозиция осуществлялась вручную по А.В. Каплану (1979).

**Статистические расчеты.** При анализе количественных данных, проводилась проверка на правильность распределения признака в выборке, с визуальной оценкой и применением критерия Шапиро-Уилка. Для сравнения частотных показателей использовался критерий  $\chi^2$  Пирсона. Если число каких-либо подгрупп было менее 10, то применялся двусторонний точный критерий Фишера. Уровень статистической значимости  $p=0,05$  был принят для отклонения нулевой гипотезы.

**Результаты.** При лечении больных с переломами лодыжек, подвывихом или вывихом стопы и с разрывом МБС предлагаемым устройством у больных исследуемой группы по сравнению с данными группы сравнения показали, что артрозо-артриты в основной группе, по сравнению с группой сравнения, были в 3 раза ниже (5,2%,  $p=0,07$  и 15,6%,  $p=0,07$ ), поражение хрящевых тканей суставов по КТ на 31,3%, ( $p=0,048$ ) меньше, вторичное смещение отломков лодыжек и стопы, изгиб и поломка спиц на 12,8% ( $P<0,01$ ) реже встречались, а воспаление мягких тканей вокруг спиц уменьшилось в 3 раза, сплицевого остеомиелита вообще не было. Поэтому хороших результатов лечения было в основной группе на 19,1% ( $p=0,03$ ) больше, а удовлетворительных результатов на 14,7%, ( $p<0,01$ ) меньше. В основной группе неудовлетворительных результатов не было. Продолжительность лечения среди больных с осложнениями в сравнительной группе по сравнению с основной группой составила  $10,1\pm 0,7$  ( $p=0,04$ ) суток (на 11,0%,  $p=0,03$ ).

**Выводы.** Применение в клинической практике «Устройство для устранения подвывиха стопы, диастаза межберцового синдесмоза, смещения отломков лодыжек и трансартикулярной фиксации стопы к большеберцовой кости» (Патент РФ№2690613, июнь 2019г.) для лечения тяжелых травм ГСС позволило снизить частоту осложнений, наблюдавшихся среди больных группы сравнения при их лечении, тем самым улучшить результаты лечения больных группы исследования.

**Ключевые слова:** перелом лодыжек, вывих стопы, трансартикулярная фиксация, устройство для точного проведения спиц.

#### **Библиографиялық сілтеме:**

Серикбаев А.С., Дюсупов А.А., Жуманбаева Ж.М., Ван О.Т., Смагулова Ж.И., Шарапиева А.М., Сеиткабылов А.А. Табанның тайқуын, тобық сынықтарының және жілік аралық синдесмоз диастазын орнына келтіріп табанды асықты жілікке бекітуге арналған құрылғыны қолданудағы клиникалық нәтижелері // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2023. 6 (Т.25). Б. 77-90. doi 10.34689/SH.2023.25.6.009

Serikbaev A.S., Dyussupov A.A., Zhumanbayeva Zh.M., Van O.T., Smagulova Zh.I., Sharapiyeva A.M., Seitkabylov A.A. Clinical results when using the device to eliminate foot subluxation, diastasis of the tibiofibular syndesmosis, displacement of ankle fragments and transarticular fixation of the foot to the tibia // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 6, pp. 77-90. doi 10.34689/SH.2023.25.6.009

Серикбаев А.С., Дюсупов А.А., Жуманбаева Ж.М., Ван О.Т., Смагулова Ж.И., Шарапиева А.М., Сеиткабылов А.А. Клинические результаты при использовании устройства для устранения подвывиха стопы, диастаза межберцового синдесмоза, смещения отломков лодыжек и трансартикулярной фиксации стопы к большеберцовой кости // Наука и Здоровоохранение. 2023. 6 (Т.24). С. 77-90. doi 10.34689/SH.2023.25.6.009

**Өзектілігі.**

Тобық сынықтары - егде жастағы әлсіз науқастарда немесе жас буындардағы сирақ-табан буынындағы қарапайым бұралу жарақаты нәтижесінде пайда болатын жиі кездесетін жарақаттар. Бұл сынықтарды емдеудегі жарақаттан кейінгі кездесетін буын беттеріндегі артроз қаупін азайту үшін бірлескен тұрақтылық пен теңестіруді қалпына келтіруге бағытталған [6]. Тобық сынықтарының сынуы барлық сынықтардың шамамен 9% құрайды, 100 000 адамға 122 жиілікте кездеседі [7] және 100 000 адамға 83 ауруханаға жатқызуды қажет ететін жарақат түрі болып кездеседі [10]. Бәсекелес хирургиялық технологияларды жүйелі шолудан алынған дәлелдемелер ұзақ мерзімді нәтижелерге көбірек көңіл бөлуді қоса, қосымша бағалау қажет деген қорытындыға келді [20].

Зерттеулер көрсеткендей, 11 жастан асқан науқастарда шамамен тұрақты сынықтардың оннан бірі тобық сынықтарына байланысты [15]. АҚШ-тың тобық сынықтарын эпидемиологиялық зерттеуде бес жыл ішінде 673 214 жағдайды анықтады, бұл 10 000 адамға 4,22 жарақат көрсеткішін берді [8]. Тобық сынықтарының сынуы барлық жастағы және екі жыныстағы адамдарда кездеседі, бірінші шыңы жас ерлерде және екінші шыңы егде жастағы әйелдерде кездеседі [11]. Егде жастағы әйелдерде тобық сыну қаупінің жоғарылауы мен сүйектің минералды тығыздығының төмендеуі арасында байланыс орнатылды [19], бұл егде жастағы әйелдердегі тобық сынуы әлсіздіктің болжамшысы болып саналатындығын көрсетеді. Өмір сүру ұзақтығының ұлғаюымен болашақта тобық сынықтары жиілігі де артуы мүмкін [9]. Бұл сынық сынуларының күрделі сипатын және жасы ұлғайған сайын науқастардың клиникалық жағдайының күрделенуін ескере отырып, тобық сынықтарын емдеуге әсер етеді деп күтілуде [1,21]. Орнынан тайған тобық сынықтарының табан тайқуымен немесе шығуымен болатын, сондай-ақ тобық буынының сіңір байлам аппаратының зақымдануы әдебиеттер бойынша, тірек-қимыл аппаратының барлық жарақаттарының 6%-дан 32%-ға дейін құрайды. Ал сирақ сүйектерінің 40,0-69,7% сынықтарын құрайды [23,17].

Консервативті емдеудің қолайсыз нәтижелерінің жиілігі кейбір мәліметтер бойынша 63%, ал хирургиялық емдеуде - 39% жетуі мүмкін. Емнің орташа ұзақтығы жоғары болып қалады (3,5-6 ай және одан да көп). Науқастардың тұрақты мүгедектігімен байланысты емдеу нәтижелері олардың жиілігі жағдайлардың 2,0-2,8% құрайды. Мұндай жиі жағымсыз нәтижелердің себебі тобықтардың және табанның репонирленген жағдайдағы сынықтардың толық бітісуіне дейінгі кезеңдегі ұстап тұрудың қиындығы болып табылады [2].

Осылайша жабық күрделі тобық сынықтарының табан тайқуымен немесе шығуы кезіндегі емдеу нәтижелерін жақсартуға бағытталған ғылыми-зерттеу жұмыстарын қажет етеді.

**Зерттеудің мақсаты:** Табанның тайқуы, немесе шығуы бар тобық сүйектерінің күрделі сынықтарын емдеу кезінде оларға репозиция жасайтын және біздерді тура өткізуге арналып жасалған құрылғымен табанды асықты жілікте трансартикулярлы бекітуді травматологияның жедел көмек көрсетуіндегі клиникалық тәжірибесінде пайдалану арқылы, осы жарақатты аурулардың емдеу нәтижелерін жақсарту.

**Зерттеу материалдары мен әдістері.** Зерттеу дизайны 2015-2018 жылдар аралығында жүргізілген проспективті клиникалық зерттеу. Зерттеуге тобықтың жабық сынықтары, табанның шығуымен немесе тайқуымен жүретін барлығы 142 науқас алынды. Табанды асықты жілікке буын арқылы бекіту жасалған науқастар саны 87 ер адамдар (61,3%) және 55 әйел адамдар (38,7%) олардың жас ерекшеліктері 19 дан 75 жасты құрады (орташа жастары  $46,1 \pm 2,5$  жыл).

Зерттеу тобына 97 науқас кірді, олардың емдеу үрдісіне ойластырылған құрылғы қолданылды. Салыстыру тобында 45 адам (31,7%), оларға құрылғыны қолданусыз біз өткізілді.

Зерттеуге енгізілген белгілері: жасы 18 жастан асқан науқастар; тобық сынықтарының және асықты жіліктің төменгі эпифизінің артқы шетінің тайған сынықтары табанның тайқуы немесе шығуы бар науқастар; табанды асықты жілікке буын арқылы бекітуді қолдана отырып емдеу; тиісті емдеу әдістерін қолдануға және алынған деректерді ғылыми зерттеу жүргізу үшін жасырын пайдалануға ақпараттандырылған келісімнің болуы.

Зерттеуге енгізілмейтін белгілері: бақылаудың ұзақ мерзімдегі деректерінің болмауы және толық тексерілулердің болмауы; декомпенсация сатысындағы ауыр соматикалық аурулардың, өмірге қауіп төндіретін жағдайлардың, ауыр политравманың болуы; зерттеуге қатысудан бас тарту [3,4].

Зерттеу тобына емдеу барысында әзірленген құрылғы қолданылған 97 науқас енгізілді. Салыстыру топтарында 45 адам болды, оларда өткізілген біздер құрылғыны пайдаланбай жүзеге асырылды. Барлық науқастар осы емдеу әдісін жүргізуге ерікті түрде өздерінің ақпараттық келісімдерін берді және ол биоэтика бойынша жергілікті комитетпен келісілді.

Жалпы клиникалық әдістер – шағымдары және физикалық тексеру. Рентгенологиялық әдістер. Рентгенологиялық зерттеулер Siemens Luminas Fusion (2013) рентген аппаратын қолдану арқылы жүргізілді. Стационардағы және амбулаторлық емдеу кезінде науқастарды клиникалық бақылау. Емдеудің функционалдық нәтижелерін анықтау - ызыл асық буынындағы функциональдық жетістік Американдық сирақ және табан ортопедиялық қоғамның (AOFAS) жасаған сирақ және табан жарақаттарын емдеу нәтижесінің шкаласы (FAOS) бойынша 1 жылдан кейін бағаланды [18].

*Статистикалық талдау.* 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% CA) немесе стандартты ауытқуды (SD) сипаттаумен арифметикалық орташа мәнмен - M (орташа) көрсетілді. Егер белгілердің таралуы қалыптыдан өзгеше болса, орталық шама ретінде медиана (Me) мен кавартильдер (Q1, Q3) және кавартиль аралық интервалдар (IQR) пайдаланылды. Жиіліктік көрсеткіштерді салыстыру үшін  $\chi^2$  Пирсон критерийі қолданылды. Кез келген топшалардың саны 10 адамнан кем болса – t Фишердің екі жақты нақты өлшемі қабылданды. Нөлдік гипотезаны теріске шығару үшін  $p=0,05$  статистикалық мәнділік деңгейі қабылданды.

**Зерттеу нәтижелері.**

Клиникалық зерттеу шеңберінде асқыну жиілігін, ұзақ мерзімдегі функционалдық нәтижелерді, емдеу ұзақтығының көрсеткіштерін кешенді талдау жүргізілді.

Клиникалық нәтижелерді бағалау үшін пайда болған асқынулардың жиілігіне талдау жүргізілді (кесте 1).

Бірінші кестеде көрсетілгендей, табанды, асықты жілікке қызыл асық және тобық асты буындары арқылы, өкше және тобық сүйектерінен өткізу кезінде біздердің

дұрыс өтпеулері олардың өткір ұштарының ауытқуларына байланысты жиі кезігеді [25]. Осындай ауытқулар салыстырмалы топтағы 45 аурудың 13 науқасында кезікті (28,9%,  $p=0,03$ ), ал негізгі топтағы 97 аурулардың бірде бірінде кезікпеді. Табанның орнынан екіншілік тайқуы салыстырмалы топта 20%, науқастарда кезіксе, негізгі топта бұл көрсеткіш 7,2%-ды ( $p=0,04$ ) құрады. Мұның өзі, осы көрсеткіштің негізгі топта 12,8%, төмендегенін көрсетіп отыр.

Кесте 1.

**Табанды асықты жілікке қызыл асық буын арқылы бекіту үшін бізді өткізу ерекшеліктерімен байланысты асқынулардың жиілігі.**

(Table 1. Frequency of complications associated with the peculiarities of the transfer of the foot to the tendon through the red joint).

| Асқынулар  | Топтар        |                    | Критерий                  | P      |
|--|---------------|--------------------|---------------------------|--------|
|  | негізгі, n=97 | салыстырмалы, n=45 |                           |        |
| Өткізу кезінде біздердің дұрыс орналаспауы                           | 0             | 13 (28,9%)         | Фишердің дәлдік критерийі | p=0,03 |
| Сынықтардың екіншілік ығысуы және / немесе табанның екіншілік тайқуы | 7 (7,2%)      | 9 (20,0%)          |                           | p=0,04 |
| Біздердің сынуы  | 0             | 4 (8,9%)           |                           | p=0,01 |
| Біздік остеомиелит   | 0             | 1 (2,2%)           |                           | p=0,05 |
| Біздер маңайындағы жұмсақ тіндердің қабынуы                          | 8 (8,2%)      | 11 (24,4%)         |                           | p=0,01 |

Біздердің сынуы (8,9%,  $p=0,01$ ) және біздердің маңайындағы жұмсақ тіндердің қабынуы кезіндегі өкше сүйегінің остеомиелиті (2,2%,  $p=0,05$ ), тек қана салыстырмалы топтағы ауруларда кезікті. Біздердің маңайындағы жұмсақ тіндерінің қабынуы негізгі топта 8,2% кезіксе осындай көрсеткіш салыстырмалы топта 24,4%, науқастарда байқалды  $p=0,01$  бұл негізгі топтың жақсы көрсеткішінің үш есеге жуық артықшылығын көрсетеді.

Бізді өткізу кезінде біздердің дұрыс өткізілмеуі жиі болды. Ол тек салыстыру тобында ғана орыналды (28,9%,  $p=0,03$ ). Бірқатар жағдайларда екі топта да біздің майысу нәтижесінде табанның екінші рет ығысулары кезікті. Өзірленген құрылғыны қолдану кезінде біздерді өткізу ерекшеліктері осы асқыну жиілігін 12,7%, ( $p=0,01$ ) төмендетуге мүмкіндік берді (салыстыру тобында 20,0% - дан негізгі топта ( $p=0,006$ ) 7,2% - ға дейін) [5].

Бекіту процесінде біздің сынуы тек салыстыру тобында ғана байқалды (8,9% жағдайда,  $p=0,05$ ). Біздің пайымдауымызша, бұл айырмашылықтар тең қабырғалы үш бұрыштың шыңында орналасқан біздерге оларға түсетін жүктемелердің тең бөлінуімен байланысты болды. Ал бір жазықтықта өткен біздер жөнінде біздерге түсетін жүктемелер тең болады деп механика заңы бойынша айту қиын. Сондай-ақ, біздер айналасында жұмсақ тіндердің қабынуы жиі байқалады. Салыстыру тобында ол 24,4%-ды құрап, негізгі ден үш есе төмен

болды. Жалпы негізгі топтағы асқыну жиілігі салыстыру тобына қарағанда 5,5 есе төмен болды. Егер асқынулардың бір бөлігі сол бір емделушілерде дамығанын ескеретін болсақ, салыстыру тобындағы осындай сан 22 (48,9%), негізгі топта – 10 (10,3%), алайырмашылықтар 4,7 есеге тең болды.

Құрылғыны пайдалану кезінде де, оны пайдаланбаған кезде де бекіту 3-5 бізді сирақ-табан буындары арқылы өткізуді кездейді. Негізгі топта енгізу барлық жағдайларда 3 бізді өткізумен шектелді. Салыстыру тобында жоғарыда көрсетілгеніндей 28,9% ( $p=0,002$ ) жағдайда, бастапқы біздер дұрыс өткізілген жоқ. Оларды қайта өткізуді ескере отырып, буындар арқылы жүргізілген біздердің орташа саны салыстыру тобында  $4,1 \pm 0,1$  тең болды бұл негізгі топтың көрсеткішінен  $1,1 \pm 0,1$  ( $p=0,002$ ) жоғары болды. Біз клиникалық топтарда осы асқынудың даму жиілігіне және буын бетінің зақымдану ауданына компьютерлік томография зерттеудің деректері бойынша біздермен буын шеміршектерінің ауданының негізгі топта және салыстырмалы топтарда қанша бүлінетінін анықтап салыстырмалы талдау жүргіздік. Оның нәтижелері 2-кестеде көрсетілген. 2-ші кестеде көрсетілгендей негізгі топтағы 97 аурудың тек 5 науқасында ғана артроз-артриттердің белгісі байқалды 5,2%, ал салыстырмалы топтағы 45 науқастың 7 (15,6%,  $p=0,071$ ) осы асқыну анықталды.

Кесте 2.

**Құрылғының қолданылуына байланысты буын шеміршектерінің біздермен зақымдануларының таралуы және артроз-артриттің жиілігі.**

(Table 1. Distribution of damage to articular cartilage and the frequency of arthrosis-arthritis due to the use of the device).

| Клиникалық манифестацияланған артроз-артрит болуы және зақымдану көлемі (КТ) | Клиникалық топ          |      |                        |      | критерий                  | P     |
|--|-------------------------|------|------------------------|------|---------------------------|-------|
|  | Негізгі                 |      | Салыстыру              |      |                           |       |
|  | абс.саны (n=97, КТn=33) | %    | абс.сан (n=45, КТn=15) | %    |                           |       |
| Артроз-артрит бар болуы  | 5                       | 5,2  | 7                      | 15,6 | Фишердің дәлдік критерийі | 0,071 |
| 2% азырақ  | 21                      | 63,6 | 5                      | 33,3 |                           | 0,048 |
| 2-5%   | 9                       | 27,3 | 6                      | 40,0 |                           | 0,392 |
| 6-10%  | 3                       | 9,1  | 3                      | 20,0 |                           | 0,489 |
| 10% артық  | -                       | -    | 1                      | 6,7  |                           | -     |

Негізгі топта қосымша емдеуді талап ететін клиникалық манифестациямен артроз-артрит дамуының жиілігі салыстыру тобына қарағанда 3 есе төмен болды. Алайда, Фишердің t-критеріі арқылы анықталған айырмашылықтары айтарлықтай емес ( $p=0,071$ ). Негізгі топта буынды шеміршектің ең аз зақымдануы (оның жалпы ауданының 2%-дан кем) айтарлықтай жиі анықталды 63,6%, ал осындай көрсеткіш салыстырмалы топта 33,3%, ( $p=0,048$ ) құрады. Буын шеміршектерінің 2-5% көлемінің зақымдануы КТ бойынша негізгі топта 27,3%, ал салыстырмалы топта 40,0%, ( $p=0,392$ ), науқастарда анықталса, ал 6-10%, 9,1 және 20,0%, ( $p=0,489$ ), науқастарда кезікті.

Бір айта кететін жай, 10% артық буын шеміршектерінің бүлінуі тек салыстырмалы топта ғана анықталды (6,7%) оған себеп ем шара көрсету кезіндегі біздерді еріксіз бірнеше рет қайталап, өткізулеріне байланысты, сирақ-табан буынындағы буын шеміршектерінің бүлінуі де заңдылық деп есептеуге болады.

#### № 1 Клиникалық мысал

Науқас К., 59 жаста Семей Жедел жәрдем медициналық ауруханасының политравма бөліміне «Сол жақ сирақтың сыртқы тобықғының сынығы, дельта тәрізді байламның үзілуі табанның сыртқы тайқуы» деген

диагнозымен түсті. Жарақат тұрмыстық. Жарақат алған кейін 7 тәуліктен соң келді. Біріншілік көмекті тұрғылықты мекен жайы бойынша ауруханада көрсетілген, гипсті лонгета салынған.

Аяғының қатты ауырсынуына байланысты 7 тәуліктен соң ЖЖМА жедел жәрдем көлігімен жеткізілді. Сол жақ сирақты гипсті таңғыш ішінде рентгенге түсіргенде, сыртқы тобықтың орнынан жылжығаны және табанның сыртқа тайқуымен болды (сурет 1).

Гипс байламын шешкенде, сирақ табан буынының және табанның жұмсақ тіндерінің қатты ісінгені көрінді. Сирақ табан буынындағы қозғалыстың шектелуі, қатты ауырсынуы байқалды.

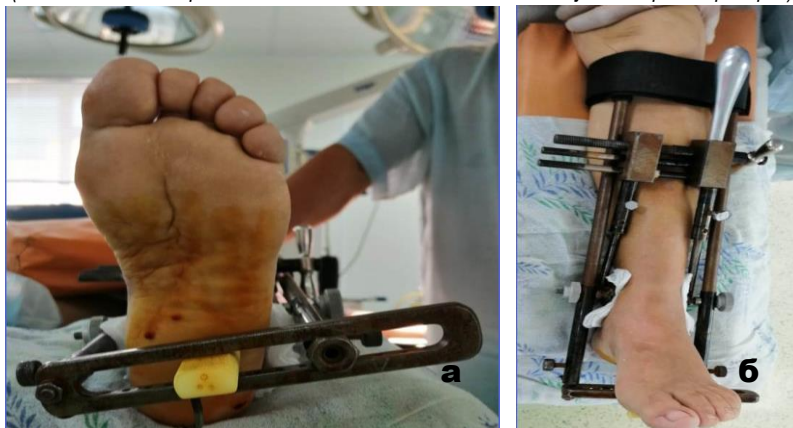
Белдегі 3-4 бел омыртқасының арасынан жұлын анестезиясы жасалынып, сирақ табан буынына: «Табанның тобық сынықтарының және жілік аралық синдесмоз диастазының, тайқуын орнына келтіріп, табанды асықты жілікке трансартикулярлы бекітуге арналған құрылғы» аяққа орнатылып, табанның сыртқа тайқуын және сыртқы тобық сүйегінің сынықтарын орнына келтіреді (сурет 2).

Жасаған амалымыздың дұрыстығын, құрылғыны аяқтан шешпей 2 - қырынан рентген бақылау суретіне түсірілді (сурет 3,4).



а – көрініс алдынан  
б - көрініс жанынан  
Сурет 1. Гипс байламының астындағы, сол жақ сирақтың сыртқы тобықғының жылжуы және табанның сыртқа тайқуы.

(Picture 1. Under the plaster cast: lateral dislocation of the left ankle joint and plantar prolapse).



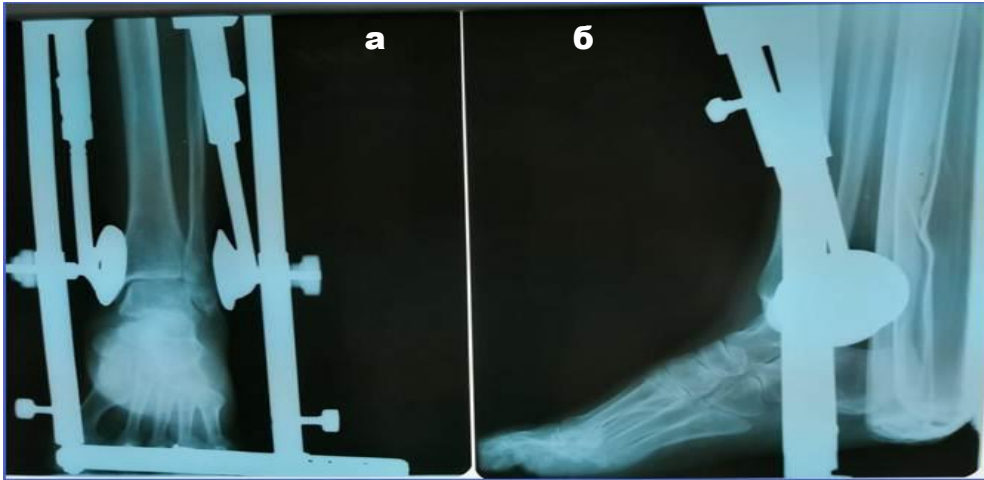
а - табаннан көрініс,  
б - үстінен көрініс  
Сурет 2. Табанның тайқуын, сирақ сүйектерінің синдесмозының жыртылып ажырауын, тобық сүйектерінің сынықтарын орнына келтіріп, табанды асықты жілікке біздермен бекітетін құрылғыны (Патент № 2690613, 2019, РФ) аяққа орнатылуы.

(Picture 2. Installation of a foot device (Patent No. 2690613, 2019, Russian Federation), replacing foot slippage, rupture of the syndesmosis of the tibia, and fractures of the ankle joint bones).



Табанның және сыртқы тобық сүйегінің сынықтарының дұрыс орнына келгеніне көз жеткізген соң, табан асты жұмсақ тіндері арқылы, өкше сүйек, тобық асты буыны, сирақ табан буыны арқылы асықты жілікке Илизаровтың

(d-2мм) 3 бізін, тең қабырғалы үш бұрышты тесігі бар біздер бағыттаушы арқылы өткізуге дайын екені көрсетіліп тұр.



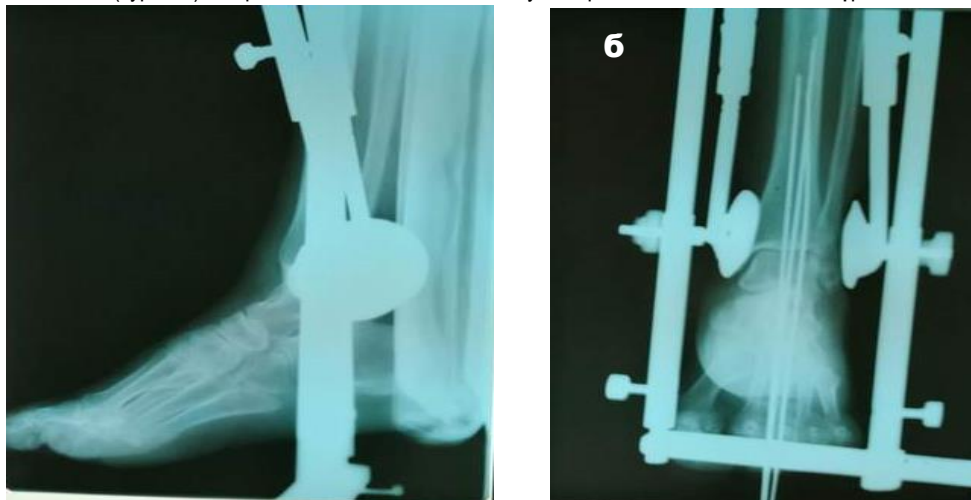
а - алдынан көрініс

б - жанынан көрініс

**Сурет 3. Сол жақ сирақ табан буынына салынған «құрылғы». Табанның тайқуы және сыртқы тобық сынығы орнында.**  
(Picture 3. The "device" is inserted into the left ankle joint. Slipped foot and external ankle fracture in situ).

Біздердің дұрыс өткізілгенін рентген суретіне түсіру арқылы бақылағанда (сурет 4) олардың тек қана, өкше,

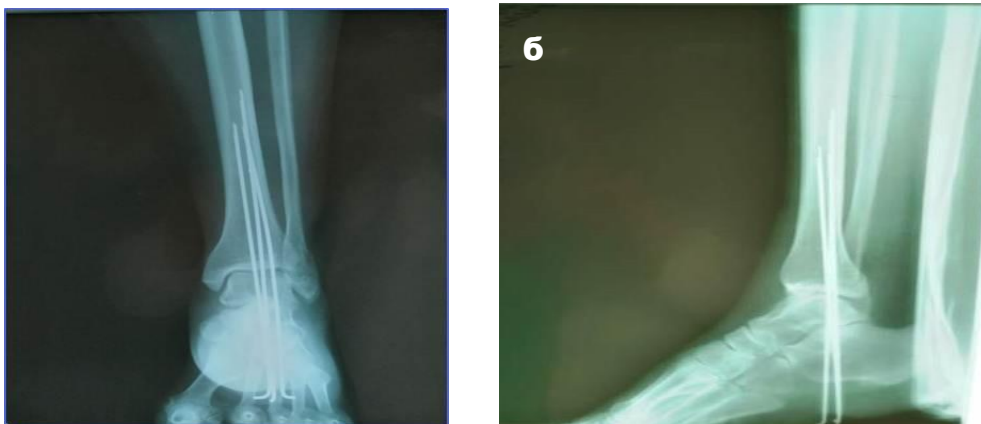
топай асты буындарынан, топай сүйегі арқылы сирақ табан буындарынан асықты жілікке дұрыс өткені көрініп тұр.



а - көрініс жанынан

б - көрініс алдынан

**Сурет 4. Науқас Қ., репозициядан кейінгі, құрылғыны аяқтан алмай түсірілген рентгенограммалары.**  
(Picture 4. X-rays of patient K. after reposition, taken without removing the apparatus).



а - алдыңғы көрініс

б - жанынан көрініс

**Сурет 5. Табан асты тіндері, өкше сүйек, топай асты буыны, топай сүйек, сирақ табан буыны арқылы асықты жілікке біздердің дұрыс өтуі.**  
(Picture 5. Proper passage of muscles through the plantar tissue, calcaneus, talus, talus, ankle).

Тек біздердің дұрыс өткізілгеніне құрылғыны шешпей тұрып көз жеткізгеннен кейін қана, құрылғы науқастың аяғынан шешіледі. Құрылғыны аяқтан шешкеннен кейін, табанды және тобық сынықтарын құрылғысыз, өткізілген 3 біздердің өздері ғана тайдырмай ұстап тұрғанына көз жеткізу үшін біз тағыда, аяқты 2 көріністе рентгенге түсіреміз (сурет 6).

6-шы суретте көлтірілгендей, біздер (3) табан асты тіндері, өкше сүйек, топай асты буыны, топай сүйек, сирақ табан буыны арқылы асықты жілікке дұрыс

ауытқымай өткені көрініп тұр. Құрылғы жоқ. Табан және тобық сынықтары өз орнында.

Сирақ пен табанға артқы және U - тәрізді гипсті таңғыштар салынады. Гипстің табандағы бөліктерінде біздердің айналасындағы табандағы тері жараларын бақылап, уақытында байлам жасап тұру үшін 3x4 тесік қалдырады.

Табандағы біздердің сыртқы ұштары Г-тәріздес, теріден 1см қашықтықта бүгіліп қиылады (сурет 6).



Сурет 6. Табандағы біздердің қайырылып кесілгеннен кейінгі көрінісі.

Бұл әдісте тек біздердің ғана жарақаты болады.

(Picture 6. The appearance of the spokes on the sole after bending and cutting. With this method, only the knitting needles are injured).

Стационарға түскенінен 4 күннен кейін науқас амбулаторлық емдеуге ауруханадан шығарылып үйіне қайтарылды. Емдеу кезінде ешқандай байқалатындай тосын өзгерістер байқалмады. Табан – сирақ тіндерінің ісіктері қайтып, гипстік байламдар босай бастағанда аптасына бір рет оның лонгеталық бөлшектерін аяққа сыртқы бинттер арқылы қысып байланып отырылды. Емдеу басталғалы бір айдан кейін, табанды жерге тіреп, қолтық таяқтарының көмегімен жаралы аяққа аздап салмақ салына бастады. Осындай аяққа салмақ салу бірте бірте ұлғайтылып, 2 айдан кейін қолтық

таяқтарының біреуін тастап тек бір таяққа сүйеніп жаралы аяққа салмақ салу басталды. Осы кезде біздер табан сирақтан алынып тасталды. Айта кету керек, біздерді аларда, біздердің маңайындағы табан тіндерінде ешқандай да біз жарақаттарының асқынуы, орындарынан жылжуы байқалмады.

Ал 2,5 айдан кейін, қолтық таяқтың екіншісінде тасталып ауру қол таяққа көшірілді. 3 айдан кейін гипстік байлам мүлдем алынып тасталды да, сирақ табан буынына байқаулық рентгенологиялық зерттеу жасалынды (сурет 7).



а - көрініс алдынан

б – көрініс жанынан

Сурет 7. 12 айдан кейінгі сирақ-табан буынының рентгенограммасы.

(Picture 7. X-ray of the ankle-foot joint after 12 months).

7-ші суретте көрсетілгендей рентгенограммалардың алдыңғы және жанындағы көріністерде топай сүйектің сирақ табан буынында тайқуы көрінбейді, сыртқы тобық сүйегінің сынығы толығымен біткен. Жілік аралық синдесмозында екі жіліктің өз орындарында тұрғандығы байқалады. Осы көріністер, аурудың сирақ табан буынындағы жарақаттары, ұсынылып отырған құрылғыны пайдаланудың арқасында үш айдан кейін, толық сауыққанын көрсетеді. Науқас 4 айдан кейін, өз мамандығы бойынша жұмысқа шығарылды. Сирақ табан буынындағы қозғалыс қызметі толығымен орнына келді (сурет 8).

9-шы суретте келтірілгендей, сыртқы тобық сүйегінің сынып, табанның сыртқа тайқуы бар сирақ табан буынының күрделі сынықты табанның 4-айдан кейінгі ем

шарадан соң, сирақ табан буынындағы қозғалыстары, жарақаты болмаған оң жақ табанның қозғалысынан ешқандай айырмашылығы жоқ екені толығымен көз жеткізуге болады. Оның дәлелі, сол жақ табанның табанға қарай бүгілуі (сурет 8,а) және сираққа қайырылуы (сурет 8,б) оң жақ табанның қозғалысына толық сәйкес келуі.

Тобық сүйектерінің күрделі сынықтары кезіндегі табанның орнынан тайқуы немесе толық шығуы бар, сирақ табан буынының жарақаттары травматологияда кезігетін жарақаттардың ең бір ауыр түрлеріне жатады.

Себебі, бұл жарақаттардың нәтижелеріне байланысты, келешекте аяқтардың тірек-қыймыл қозғалысының қалай орнына келуіне байланысты.



а - табанның бүгілуі



б - табанның қайырылуы

**Сурет 8. Функционалдық сынамаларды жүргізу кезіндегі науқастың аяғының фото суреттері.**

(Picture 8. Photographs of the patient's leg during functional testing).

Жарақат алған адам сәл ақсаудан, жүре алмай қалып мүгедек болуына душар болуы мүмкін, болып та жатыр.

Сондықтан, осындай жарақаттардың жабық түрде, аз травмалық әдістермен емделгені дұрысырақ екеніне ешкімнің де күмәні болмайтыны даусыз.

Жіңішке (d 2мм) 3 бізбен ғана табанның тайқуын, орнынан жылжып кеткен күрделі тобық сүйектерінің сынықтарын орындарынан тайдырмай ұстап тұру, ауруға, дәрігерге де пайдасы өте жоғары аз травмалық ота түрі. Осындай остеосинтез кезінде ота жарақаттың тек табанда ғана 6 мм шеңберде орналасуы кей кездерде өте ыңғайлы да, қымбатты.

Мысалы: табан сыртында, сирақ табан буыны маңайында, сирақтың бойында сыртқы тері жарақаттары немесе аурулары (псориаз, экзема, іріңді ұсақ-үлкен жаралар т.б.) болған жағдайда, осы келтірілген тіндерді тіліп ота жасауға мүмкіндік болмағанда, осы бізді ғана пайдалану әдісі, құны өте жоғары, таптырмас әдіс екені дәлелдеуді қажет етпейді.

Оған келесі №2 клиникалық мысал: Табанның үстіңгі жағы мен сирақтың бойында псориазбен бүлінген терілері бар науқас үшін таптырмайтын әдіс екені дәлелденді. Себебі, сирақ табан буыны маңайында тері қабатының бүлінуіне байланысты қандайда болмасын ота жасауға ешқандай мүмкіндік жоқ еді.

#### **№2 клиникалық мысал**

Науқас Б., 57 жаста, ауруханаға мынандай диагнозбен келіп түсті: (44-B2.1). Жабық түрдегі сол жақ сирақтың сыртқы және ішкі тобығының жабық сынығы, жілік аралық

синдесмоздың жырталуы, табанының сыртқа тайқуы (сурет 9).

Сирақтың тері сызаттары, фликтеналары, және қосымша: псориаздық ауруы анықталды. Жарақат өнеркәсіптік, науқастың айтуынша, жұмыста аяғына ауыр зат құлаған. Бастапқыда аудандық аурухана деңгейінде амбулаторлық жағдайда емделді. Жарақат алған сәттен бастап ауруханаға жеткізу уақыты 11 - тәулік.

Рентгенологиялық зерттеу кезінде: сол жақ сирақтың сыртқы және ішкі тобығының сынуы және сынықтардың орнынан жылжуы, жілік аралық синдесмоздың жырталуы және табанның сыртқа тайқуы анықталды (сурет 9).

Жұлынға анестезия жүргізумен тобық сынығына бір сәтте орнына түсіру жүргізілді. Табанды асықты жілікке буын арқылы бекіту жүзеге асырылды.

Науқастың аяғына: Табанның тобық сынықтарын және ЖАС диастазының тайқуын орнына келтіріп, табанды асықты жілікке біздермен трансартикулярлы бекітуге арналған құрылғыны науқастың жарақаттанған аяғына орнатылды да, табан-тобық сынықтарын, ЖАС диастазын орнына келтіріліп (сурет 10) біздермен асықты жілікке бекітілді.

Біздердің табан, асықты жілік тіндерінен дұрыс өткізілгенін және де табанның тобық сынықтарының, ЖАС диастазының орнына келтірілгенін рентгенологиялық зерттеу кезінде, біздердің дұрыс өткізілгені, табанның тайқуы, тобық сынықтарының орнына келтірілгені және ЖАС ажырауы жойылғаны анықталды. СТБ рентгенограммасында анықталды. 11-ші суретте біздердің өткізілгеннен кейінгі аяқтың жалпы түрі көрсетілген.





а - көрініс алдынан                      б - көрініс жанынан

**Сурет 9. Науқас Б.-нің ауруханаға түскен кездегі сирақ-табан буынының рентгенограммасы.**  
(Picture 9. X-ray of the ankle-foot joint of patient B. when he was admitted to the hospital).



а - көрініс жанынан

б - көрініс табан жағынан, псориаз таңбалары

**Сурет 10. Сирақ-табан буынын бекітуге арналған құрылғының науқас Б.-нің аяғындағы көрінісі.**  
(Picture 10. View of patient B's leg with an ankle fixation device).



а) көрініс жанынан,    б) көрініс табан жағынан псориаз таңбалары

**Сурет 11. Біздердің өткізілгеннен кейінгі аяқтың жалпы түрі 13-ші суретте табан буындары арқылы біздермен бекітуден кейінгі рентгенограммалар сипатталған.**  
(Picture 11. (The general view of the lower leg after the insertion of needles is shown in Figure 13, radiographs after fixation through the joints of the foot.)

Науқас Б., емделуінің 13-ші тәулігінде амбулаторлық емделуге ауруханадан үйіне шығарылды.

Емделгеніне 1,5 ай өткен кезде, науқас бақылауға шақыртылып, табанындағы біздер алынып, СТБ

рентгенологиялық зерттеу жүргізілді, аяғы 2 көріністе рентгенге түсірілді (сурет 14).

12-ші суретте келтірілгендей, науқастың СТБ анатомиялық құрылысы толығымен орнына келгені көрініп тұр.



а - көрініс жанынан; б - көрініс алдынан; в - сау аяқтың алдынан көрінісі.

**Сурет 12. Сирақ табан буындары арқылы біздермен бекітуден кейінгі рентгенограммалар.**

(Picture 12. X-ray after fixation with pins through the ankle joints).



а - табанның СТБ бүгілуі

б - табанның СТБ жоғары бүгілуі

**Сурет 13. Науқас Б, 12 айдан кейінгі функционалдық сынамаларды жүргізу кезіндегі науқастың аяғының фотосуреттері. Псориаз таңбалары.**

(Picture 13. Patient B, control photographs of the patient's leg after 12 months during functional testing. Symptoms of psoriasis).

Асықты жілікпен, топай сүйек және тобық сүйектерінің аралықтарындағы буын аралықтары барлық жерлерде бірдей қашықтықта орналасқан. Сынған ішкі және сыртқы тобық сүйектерінің сынықтары бір бірімен бітісіп кеткен, ЖАС ашылуы көрінбейді, жіліктер бір бірімен өз буын

қатынасында дұрыс орналасқан. Жоғарыда келтірілген емдеудің бас кезіндегі жетістіктері, науқасқа емделуден 12 айдан кейінгі уақытта СТБ жүргізілген функционалдық сынамалардың жоғарғы деңгейде екеніне көз жеткіздік (сурет 13).



а - көрініс алдынан

б - көрініс жанынан

**Сурет 14. Науқас Б., сирақ-табан буынының 12 айдан кейінгі рентгенограммасы.**

(Picture 14. Patient B., x-ray of the ankle joint after 12 months).

12 айдан кейінгі рентгенологиялық зерттеу көрінісі 14-шы суретте келтірілген. Тобық сүйектерінің сынықтары толығымен біткен, ЖАС-да жіліктер арасындағы синдесмоз кеңдігі орнында, буын қуыстары барлық жерлерде бірдей алшақтықта орналасқан. Топай сүйекпен, асықты жіліктің бір бірінен тайқуы анықталмайды.

**Талқылау.** Тобық сынықтары, травматология-ортопедия саласында кезігетін, тірек-буын аппаратының сынықтарының 9,0-15,0% құрайды [6,13].

Осы жарақаттарды емдеуге арналған консервативті және хирургиялық мүмкіндіктерінің көпшілігіне қарамастан, ем шаралардың қанағаттанарлықсыз нәтижелері 7,0-38,0%-ды мөлшерінде кезігеді, ал кейбір ауыр пронациялық, сынықтардың қанағаттанарлықсыз нәтижелері тіпті 40%-ға дейін көтеріледі [12,22].

Тобық сүйектерінің сынықтарының күрделілігіне байланысты, науқастар емделіп болғаннан кейін, қазіргі кездегі медицинадағы ең жоғарғы тәжірибелерді пайдаланылса да, аурулардың арасында кезігетін мүгедектік көрсеткіштері 4,0%-дан 46,0%-ға дейін кезігетіні белгілі [16,24,14].

Осындай СТБ кезігетін күрделі сынықтарды емдеу үшін, жуандығы 1,5-2,0 мм болатын біздермен табанды, СТБ арқылы, асықты жілікке тігіп бекіту арқылы емдейтін ЦИТО-дан (Москва) А.В. Каплан (1979 ж) ұсынған жабық түрдегі ота жасау әдісі кеңінен Семей қаласының ЖЖМА политравма-ортохирургия бөлімшесінде ерте кезден пайдаланылып келеді. Бұл әдіс бойынша табанның тайқуы не шығуы бар күрделі тобық сынықтарын емдеу кезінде, табанның тайқуын не, шығуын және күрделі тобық сынықтарын А.В. Каплан (1979) әдісімен, қолмен репозиция жасау арқылы орнына әкеліп ұстап тұрып, екінші дәрігер, 2-3 біздерді, табанның өкше тұсынан: өкше сүйектен, топай асты буыны арқылы-топай сүйектен, СТБ арқылы-асықты жілікке өткізіп,табанды асықты жілікке, сүйек сынықтары біткенше (2-3 ай) бекітеді. Қосымша, сирақ-табанға тері сыртынан гипс байламдары салынады.

Келтірілген әдістің, аз травмалы (инвазивті), шығынды аз талап ететін, жедел (ургентті) көмегін жасау кезінде, таптырмайтын ем түрлілігіне қарамастан, әдісті қолдану кезінде, көптеген кемшіліктері де байқалады.

Тіпті біздерді қайталап өткіздірмейтін арнайы жасалған: «Табан арқылы асықты жілікке біздерді трансартикулярлық өткізуге арналған құрылғыны (Авт.күәлік №55201, 2006 және Патент №19661, 2006, ҚРЮМ) пайдаланған кезде де, біздерді еріксіз қайта өткізуге тура келген жағдайларға душар болдық, ол құрылғының репозиция жасау мүмкіндігі жоқтығымен түсіндіріледі. №19661, 2006 ҚР патенті алынған «құрылғының пайдасы тек біздерді тура өткізуге ғана арналған.

Сондықтан біз, қолдар арқылы табанның тайқуы бар, күрделі тобық сынықтарын-табанды, асықты жілікке орнына әкеліп, олар тайып кетпес үшін еріксіз біздермен, оларды бір біріне бекітуге мәжбүрміз.

Ал біздерсіз, табан, тобық сүйектерінің сынықтары, асықты жілікке байланысты орындарына келген келмегенін білу үшін, науқастарды рентгенологиялық

суретке түсіре алмаймыз, себебі, олар орындарынан ешбір қиындықсыз біздерсіз тайып кетеді.

Сол себепті, біздер дұрыс өтсе де,табан-сүйек тайқулары қалып қойған ауруларға бақылау рентгенологиялық зерттеулерден кейін, қайтадан репозиция жасау үшін біздерді суырып алып, тағы да мөлшермен репозиция жасап біздерді екінші рет өткізуге тура келеді,кейде үшінші... төртінші рет.

Біздерді қайталап өткізген кезде, СТБ бірінші травма алу кезінде бүлінбеген тіндерінің (сүйек, шеміршек,бұлшық ет, қан тамырлары мен нервтердің) бүлінетіндігі. Осындай екінші рет мағынасыз, керек емес, бүлінулер неғұрлым көп болса, ем нәтижелерінің қорытындысының төмендейтіні дәлелді қажет етпейді.

Оған дәлел, төменде келтірілген науқастардың емдеу нәтижелерінің олардың арасында кезіккен асқинуларға байланысты көрсеткіштері болып табылады.

Осы кемшіліктерді болдырмас үшін біз осы «құрылғыға» (Патент №19661, 2006) табан және тобық сүйектерінің сынықтарының тайқуларына репозиция жасайтын қосымша құрылғы жасап, осы екі құрылғының бірігіп, бір құрылғыдай жұмыс істей алатын «құрылғы» жасап ұсындық, оны 2015-2018 жылдары (доктарантура өту кезінде) негізгі топтың 97 науқастарында пайдаландық, пайдалылығына көз жеткізіп, осы құрылғыға 2018 жылдың бас кезінде РФ ФИПС-іне ұсынып РФ №2690613,2019ж июнь айында, Патентін алдық.

Табанның СТБ толық шығуын мөлшермен қолмен орнына келтіргеннен кейін, сирақ және СТБ құрылғыны (Патент №2690613, 2019) орнатқаннан кейінгі:

**Бірінші мүмкіншілігі** - табан және күрделі тобық сынықтарының және ЖАС диастазын қолмен репозиция жасалғаннан кейінгі қалдықты тайқуларын, топай сүйектің буын беттерін, асықты жіліктің буын беттеріне дұрыс орналасу дәрежесін, сау аяқтағы сияқты орнына келтіріп, репозиция жасай алатындығы;

**екінші мүмкіншілігі** - репозициясы жасалған СТБ сынықтарының, олардың тайқуларының орнында тұрғандығын тексеру үшін біздерді өткізіп бекітпей тұрып, рентгенологиялық зерттеу жасай алатындығымыз. Егер сынықтар орнында тұрмаса, біздер болмағандықтан қайтадан репозиция жасауға болатындығы, ал ЭОП болса (ЖЖМА 2017 жылдан бастап ЭОП бар) бірден бірінші ретте репозиция жасауға болатындығы.

**үшінші мүмкіншілігі** - репозиция дұрыс жасалғанына көз жеткізілген соң, біздерді бірден – табан асты тіндері арқылы, олардың үш бұрышты орналсқан жағдайында, өкше топай сүйектерді, СТБ арқылы асықты жілікке тура өткізуге болатындығы;

**төртінші мүмкіншілігі** - біздердің дұрыс өткендігін тексеру үшін репозицияны бұзбай тағы да рентгенологиялық зерттеу жүргізе алатындығымыз.

Істелген ота тәсілдерінің дұрыстығына көз жеткізілгеннен кейін ғана, құрылғыны аяқтан алып, сирақ-табанның тері қабаттарының сыртынан гипсті таңғыш салынады.

Міне осындай жаңа құрылғының (Патент № 2690613, 2019, РФ) төрт мүмкіншілігі осы құрылғының жоғарғы технологиялық мүмкіндіктері болуының

арқасында, жабық түрде, аз травмалы (инвазивті) 3 бізді ғана пайдаланып, остеосинтез отасын СТБ-ың күрделі жарақаттарына травматология-ортопедия саласының клиникалық тажрибесіне кіргізуге болатынына көз жеткіздік.

Оған дәлел жаңа құрылғыны (Патент №2690613, 2019) пайдаланған негізгі топтың 97 ауруларына және салыстырмалы топтағы 45 ауруға құрылғыны пайдаланбай, ем жүргізгендегі емдеу нәтижелері.

**Қортынды.** СТБ сүйек-капсула-байлам негізінің ауыр механикалық жарақаты кезіндегі емдеу нәтижелерін жақсартуға мүмкіндік беретін жоғарыдағы кемшіліктерді болдыртпайтын осы заманға сай «Табанның тобық сынықтарының және жілік аралық синдесмоз диастазының, тайқуын орнына келтіріп, табанды асықты жілікке трансартикулярлы бекітуге арналған құрылғы» жасап негізгі топтағы 97 ауруға пайдаландық. Құрылғыға РФ №2690613, А61В17/56 (2018.08) 04.06.2019 ж. патент алынды. Бұл құрылғының жетістігі табанның тайқуын, жілік аралық синдесмоз ЖАС) диастазын, тобық сынықтарының тайқуын қалпына келтіреді және табанды асықты жілік сүйегіне трансартикулярлы бекітілуіне арналған құрылғыда қаңқасы белдемшесі бар, бұрандасы және миллиметрлі бөлінісі бар шкаласы және екі фильцті қалқанша төсеніші бар, ол тобықтың анатомиялық пішіндерін қайталайды және ішкі телескопиялық стержндері бар, бұл ретте стержннің біреуі қозғалыссыз бекітілген, ал екіншісі қаңқа бойымен белдемшеде қозғалу мүмкіндігі бар, бұранда көмегі арқылы біріншіге қатысты жақындатуға және алшақтатуға болады.

**Авторлардың қосқан үлестері:** Барлық авторлар зерттеу кезінде өз үлестерін қосты. Манускриптті жазуда, дизайн және материалдарды жинау зерттеу тобымен бірге жүргізілді: Дюсупов А.А., Серикбаев А.С., Жуманбаева Ж.М., Сеиткабылов А.А.

**Қызығушылық конфликтісі:** Авторлар ұжымы материалдар жинауда, олардың құрылымын зерттеуде, және оларға интерпретация жасауда ешқандай жанжалдардың болмағандығын айтады. Қандайда бір мекемелерден қаржыландыру көзі болған жоқ.

#### Әдебиеттер:

1. Майоров Б.А., Тульчинский А.Э., Беленький И.Г., Сергеев Г.Д., Барсукова И.М., Ендовицкий И.А. Лечение пострадавших с чрезвычайными переломами бедренной кости в травмоцентре 1-го уровня Ленинградской области // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2021. №3. С. 68–76.
2. Салихов Р.З., Панков И.О., Плаксейчук Ю.А., Соловьев В.В. Ошибки и осложнения при лечении сложных переломов области голеностопного сустава // Практическая медицина. 2014. Т.2, №4(80). С. 128-131.
3. Серикбаев А.С., Дюсупов А.А., Дюсупова А.А., Козыкенов А.А., Кабдешов А.К., Сеиткабылов А.А. Клинические результаты лечения переломов лодыжек с вывихом стопы с использованием аппарата для точного проведения спиц // Наука и здравоохранение. 2018. Т.20, №4. С. 61-72.

4. Серикбаев А., Сеиткабылов А.А. Эффективность применения устройства для точного проведения спиц при трансартикулярной фиксации в лечении переломов лодыжек с подвывихом и вывихом стопы // XIV Международная (XXIII Всероссийская) Пироговская конференция студентов и молодых ученых. – М., 2019. - 115 с.

5. Серикбаев А.С., Дюсупов А.З., Дюсупов А.А. Табанның орнынан шығуымен жүретін тобықтың күрделі сынығы кезіндегі трансартикулярлы бекітуді оңтайландыру // Материалы Международной научно-практической конференции молодых ученых «Наука и здоровье». Семей, 2016. 162 с.

6. Серикбаев А.С., Дюсупов А.З., Дюсупов А.А. Табанның орнынан шығуымен жүретін тобықтың күрделі сынығы кезіндегі трансартикулярлы бекітуді оңтайландыру // Материалы Международной научно-практической конференции молодых ученых «Наука и здоровье». Семей, 2016. 162 с.

7. Comat G., Barbier O., Ollat D. The posterior malleolar fracture: a parachute injury not to be overlooked // OrthopTraumatol Surg Res. 2014. Vol. 100, №4. P. 4190-4122.

8. Court-Brown C.M., Caesar B. Epidemiology of adult fractures: A review // Injury. 2006. 37(8):691–697. doi:10.1016/j.injury.2006.04.130.

9. Court-Brown C.M., Duckworth A.D., Clement N.D., McQueen M.M. Fractures in older adults: A view of the future? // Injury. 2018. 49(12):2161–2166. doi:10.1016/j.injury.2018.11.009.

10. Donken C.C., Al-Khateeb H., Verhofstad M.H., van Laarhoven C.J. Surgical versus conservative interventions for treating ankle fractures in adults // Cochrane Database Syst Rev. 2012. 15(8):CD008470.

11. Johnston B.C., Patrick D.L., Devji T., Maxwell L.J., Bingham C.O., Beaton D., Guyatt G.H. Chapter 18: Patient-reported outcomes. In Higgins T.J., Chandler J., Cumpston M., Li T., Page M.J., Welch V.A. (Eds.), Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 6.2 (updated February 2021): Cochrane. 2021.

12. Kadakia R.J., Ahearn B.M., Schwartz A.M., Tenenbaum S., Bariteau J.T. Ankle fractures in the elderly: Risks and management challenges // Orthopedic Research and Reviews. 2017. 9:45–50. doi:10.2147/ORR.S112684. [Google Scholar]

13. Kiely P.D., Lloyd M.E. Ankle arthritis - an important signpost in rheumatologic practice // Rheumatology. – Oxford, 2021. Vol. 60, №1. P. 23-33.

14. Lampridis V., Gougoulis N., Sakellariou A. Stability in ankle fractures: Diagnosis and treatment // EFORT Open Rev. 2018. Vol. 3, №5. P. 294-303.

15. Ma X., Wang X., Huang J., Zhang C., Chen L. Internal fixation of distal tibiofibular syndesmosis injuries: a systematic review with meta-analysis // IntOrthop. 2013. 37:1755–1763. doi:10.1007/s00264-013-1999-x.

16. Paley D., Fischgrund J. Open reduction and circular external fixation of intraarticular calcaneal fractures // ClinOrthopRelat Res. 2013. №290. P. 125–131.

17. Rammelt S., Sangeorzan B.J., Swords M.P. Calcaneal Fractures - Should We or Should We not Operate? // Indian J Orthop. 2018. №52(3). P. 220-230.



18. Scheer R.C., Newman J.M., Zhou J.J., Oommen A.J., Naziri Q., Shah N.V., Uribe J.A. Ankle fracture epidemiology in the united states: Patient-related trends and mechanisms of injury // *Journal of Foot and Ankle Surgery* // 2020. 59(3):479–483. doi:10.1053/j.fas.2019.09.016.

19. So E., Rushing C.J., Simon J.E., Goss D.A., Prissel M.A., Berlet G.C. Association between bone mineral density and elderly ankle fractures: A systematic review and meta-analysis // *Journal of Foot and Ankle Surgery*. 2020.59(5):1049–1057. doi:10.1053/j.fas.2020.03.012.

20. Somersalo A., Paloneva J., Kautiainen H., Lönnroos E., Heinänen M., Kiviranta I. Incidence of fractures requiring inpatient care // *Acta Orthop*. 2014. 85:525–530. doi:10.3109/17453674.2014.908340.

21. van Halsema M.S., Boers R.A., Leferink V.J. An overview on the treatment and outcome factors of ankle fractures in elderly men and women aged 80 and over: A systematic review // *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*. 2021 doi:10.1007/s00402-021-04161-y.

22. Vlček M., Pech J., Musil V., Stingl J. Conservative and Surgical Treatment for Distal Ulna Fractures Associated with Distal Radius Fractures // *Acta Chir Orthop Traumatol Cech*. 2015. №82(6). P.412-417.

23. Weijermars W., Bos N., Filtness A., Brown L., Bauer R., Dupont E., Martin J.L., Perez K., Thomas P. Burden of injury of serious road injuries in six EU countries // *Accid Anal Prev*. – 2018. - №111. – P. 184-192.

24. Wire J., Hermena S., Slane V.H. Ankle Fractures. 2023 Aug 8. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–. PMID: 31194464.

25. Ziotoff H.J., Christensen J.C., Mendicino R.W., Schuberth J.M., Schwartz N.H., Thomas J.L., Weil L.S. Sr. AOFAS universal foot and ankle scoring system: forefoot (module 2). *American College of Foot and Ankle Surgeons* // *J Foot Ankle Surg*. 2002. №41(2). P. 109-111.

#### References: [1-5]

1. Maiorov B.A., Tul'chinskii A.E., Belen'kii I.G., Sergeev G.D., Barsukova I.M., Endovitskii I.A. Lechenie postradavshikh s chrezvertel'nymi perelomami bedrennoi kosti v travmotsentre 1-go urovnya Leningradskoi oblasti [Treatment of victims with pertrochanteric fractures of the

femur in the 1st level trauma center of the Leningrad region]. *Mediko-biologicheskie i sotsial'no-psikhologicheskie problemy bezopasnosti v chrezvychainykh situatsiyakh* [Medical-biological and socio-psychological problems of safety in emergency situations]. 2021. №3. pp. 68–76. [in Russian]

2. Salikhov R.Z., Pankov I.O., Plakseichuk Yu.A., Solov'ev V.V. Oshibki i oslozhneniya pri lechenii slozhnykh perelomov oblasti golenostopnogo sustava [Errors and complications in the treatment of complex fractures of the ankle joint]. *Prakticheskaya meditsina* [Practical medicine]. 2014. T.2, №4(80). pp. 128-131. [in Russian]

3. Serikbaev A.S., Dyusupov A.A., Dyusupova A.A., Kozykenov A.A., Kabdeshov A.K., Seitkabylov A.A. Klinicheskie rezul'taty lecheniya perelomov lodyzhek s vyvikhom stopy s ispol'zovaniem apparata dlya tochnogo provedeniya spits [Clinical results of treatment of ankle fractures with foot dislocation using a device for precise placement of pins]. *Nauka i zdavookhraneniye* [Science & Healthcare]. 2018. T.20, №4. pp. 61-72. [in Russian]

4. Serikbaev A., Seitkabylov A.A. Effektivnost' primeneniya ustroystva dlya tochnogo provedeniya spits pri transartikulyarnoi fiksatsii v lechenii perelomov lodyzhek s podvyvikhom i vyvikhom stopy [Efficiency of using a device for precise placement of pins during transarticular fixation in the treatment of ankle fractures with subluxation and dislocation of the foot]. *XIY Mezhdunarodnaya (XXIII Vserossiiskaya) Pirogovskaya konferentsiya studentov i molodykh uchenykh* [XIV International (XXIII All-Russian) Pirogov Conference of Students and Young Scientists]. – M., 2019. - 115 p. [in Russian]

5. Serikbaev A.S., Dyusupov A.Z., Dyusupov A.A. Tabannуң ornynan shyғуymen zhүretin tobyқtuң kyrdeli synyғу kezindegi transartikulyarly bekitudi oңtailandyru [Optimizing transarticular fixation in complex ankle fractures with plantar dislocation]. *Materialy Mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii molodykh uchenykh «Nauka i zdorov'e»* [Materials of the International Scientific and Practical Conference of Young Scientists "Science and Health"]. Semey, 2016. 162 p. [in Russian]

#### Корреспондент-автор:

**Серикбаев Аскар Сеиткабылович** - медицина ғылымдарының магистры «Семей медицина университеті» КЕАҚ, Шұғыл медицина кафедрасының ассистенті.

**Мекенжайы:** Қазақстан Республикасы, 071400, Семей қ., Абай к., 103.

**E-mail:** Askar.s\_79@mail.ru

**Телефон:** +7(775)4012011

Received: 01 October 2023 / Accepted: 17 December 2023 / Published online: 28 December 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.6.010

UDC 617-089.844- 615.036.8

## ASSESSMENT OF RISK FACTORS FOR DEVELOPMENT OF URETHRAL STRICTURES AND BLADDER NECK SCLEROSIS IN PATIENTS WHO HAVE UNDERWENT SURGERY FOR BENIGN PROSTATE HYPERPLASIA

Yerbol M. Kairambayev<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1399-1451>

Vladimir A. Sidekhmenov<sup>2</sup>, Assylbek C. Mailybayev<sup>3</sup>,

Tolkyn A. Bulegenov<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6392-2748>

Alexander I. Neimark<sup>4</sup>, Almira K. Akhmetova<sup>1</sup>,

Zhanar M. Urazalina<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4494-6565>

Maksim R. Pivin<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7206-8029>

Lyudmila M. Pivina<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8035-4866>

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

<sup>2</sup> Semey Kidney Center, Semey, Republic of Kazakhstan;

<sup>3</sup> Medical Center of the NCJSC "Semey Medical University", Semey, Republic of Kazakhstan;

<sup>4</sup> Altay State Medical University, Barnaul, Russian Federation.

### Abstract

**Introduction.** Urethral stricture and sclerosis of the bladder neck are the most common urological pathologies in men in various countries. The main cause of strictures is urethral fibrosis due to sexually transmitted infections, pelvic injuries, and surgical interventions.

**The aim** is to study the contribution of various risk factors to the development of urethral strictures and bladder sclerosis in patients undergoing surgery for benign prostatic hyperplasia (BPH).

**Materials and methods.** We conducted a retrospective epidemiological study of the prevalence of late complications of surgical intervention with calculation of odds ratio for each risk factors on a continuous sample of operated patients for three years, from 2019 to 2021 (total 702 people). The critical level for significance of differences in groups was accepted as  $p < 0.05$ . All statistical analysis procedures were performed using SPSS 20.

**Results.** Urethral strictures and bladder neck sclerosis occurred in the postoperative period in 4.9% of patients. The main risk factors with a statistically significant level were the emergency type of hospitalization (OR=0.015,  $p=0.006$ ), the presence of infectious inflammation before surgery (OR=0.624,  $p=0.042$ ) and the amount of residual urine before surgery (OR=1.014,  $p=0.022$ ). High OR rates were also typical for transurethral resection of prostate (TURP), overweight and obesity, diabetes mellitus, and disease duration of more than a year.

**Conclusion.** When planning and performing surgical intervention for BPH, as well as when managing the patient in the postoperative period, it is necessary to take into account risk factors for the development of urethral strictures and sclerosis of the bladder neck in order to develop and implement preventive measures.

**Keywords:** urethral stricture, benign prostatic hyperplasia, sclerosis of the bladder neck, transurethral resection, odds ratio.

### Резюме

## ОЦЕНКА ВКЛАДА ФАКТОРОВ РИСКА В РАЗВИТИЕ СТРИКТУР УРЕТРЫ И СКЛЕРОЗА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ОПЕРАТИВНОЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО ПО ПОВОДУ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Ербол М. Кайрамбаев<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1399-1451>

Владимир А. Сидехменов<sup>2</sup>, Асылбек С. Майлыбаев<sup>3</sup>,

Толкын А. Булегенов<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6392-2748>

Александр И. Неймарк<sup>4</sup>, Альмира К. Ахметова<sup>1</sup>,

Жанар М. Уразалина<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4494-6565>

**Максим Р. Пивин<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-7206-8029>

**Людмила М. Пивина<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-8035-4866>

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

<sup>2</sup> Почечный центр города Семей, г. Семей, Республика Казахстан;

<sup>3</sup> Медицинский центр НАО «Медицинский университет Семей» г. Семей, Республика Казахстан;

<sup>4</sup> Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул, Российская Федерация.

**Введение.** Стриктура уретры и склероз шейки мочевого пузыря являются одной из частых урологических патологий у мужчин в различных странах. Основные причины стриктур обусловлены фиброзом уретры, вследствие инфекций, передающихся половым путем, травм таза, оперативных вмешательств.

**Целью исследования** явилось изучение вклада различных факторов риска в развитие стриктур уретры и склероза мочевого пузыря у пациентов, перенесших оперативное вмешательство по поводу доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ).

**Материалы и методы.** Мы провели ретроспективное эпидемиологическое исследование распространенности поздних осложнений оперативного вмешательства с расчетом отношения шансов для каждого из факторов риска на сплошной выборке из оперированных пациентов за три года – с 2019 по 2021 гг. (всего 702 человека). Критический уровень значимости различий в группах был принят, как  $p < 0,05$ . Все процедуры статистического анализа выполнялись с помощью программы SPSS 20.

**Результаты.** Стриктуры уретры и склероз шейки мочевого пузыря встречались в послеоперативном периоде у 4,9 % пациентов. Основными факторами риска, имеющими статистически достоверный уровень, послужили экстренный тип госпитализации (ОШ=0,015,  $p=0,006$ ), наличие инфекционного воспаления до операции (ОШ=0,624,  $p=0,042$ ) и количество остаточной мочи до операции (ОШ=1,014,  $p=0,022$ ). Высокие показатели ОШ также были характерны для ТУРП, избыточного веса и ожирения, сахарного диабета, длительности заболевания более года.

**Заключение.** При планировании и проведении оперативного вмешательства по поводу ДГПЖ, а также при ведении пациента в послеоперационном периоде необходимо учитывать факторы риска развития стриктур уретры и склероза шейки мочевого пузыря с целью разработки и внедрения профилактических мероприятий.

**Ключевые слова:** стриктура уретры, доброкачественная гиперплазия простаты, склероз шейки мочевого пузыря, трансуретральная резекция, отношение шансов

Түйіндеме

## **ҚУЫҚ АСТЫ БЕЗІНІҢ ҚАТЕРСІЗ ГИПЕРПЛАЗИЯСЫ БОЙЫНША ОПЕРАЦИЯ ЖАСАЛҒАН НАУҚАСТАРДА УРЕТРА СТРИКТУРАСЫНЫҢ ЖӘНЕ ҚУЫҚ СКЛЕРОЗЫНЫҢ ДАМУЫНА ҚАУІП ФАКТОРЛАРЫНЫҢ ҮЛЕСІН БАҒАЛАУ**

**Ербол М. Кайрамбаев<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-1399-1451>

**Владимир А. Сидехменов<sup>2</sup>, Асылбек С. Майлыбаев<sup>3</sup>,**

**Толкын А. Булегенов<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-6392-2748>

**Александр И. Неймарк<sup>4</sup>, Альмира К. Ахметова<sup>1</sup>,**

**Жанар М. Уразалина<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-4494-6565>

**Максим Р. Пивин<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-7206-8029>

**Людмила М. Пивина<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-8035-4866>

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

<sup>2</sup> Семей қаласындағы Бүйрек орталығы, Семей қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>3</sup> «Семей медицина университеті» КеАҚ Медициналық орталығы, Семей қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>4</sup> Алтай мемлекеттік медицина университеті, Барнаул, Ресей Федерациясы.

**Кіріспе.** Үрпі стриктурасы мен қуық мойынының склерозы, көптеген елдерде ерлер урологиялық патологиясының жиі себептерінің бірі болып табылады. Стриктуралардың негізгі себептері жыныстық қатынаспен берілетін инфекцияның, жамбас жарақаттарының, операциялардың әсерінен үрпінің фиброзы. Зерттеу мақсаты қуық асты безінің қатерсіз гиперплазиясына байланысты операция жасалған науқастарда үрпі стриктурасы мен қуық склерозының дамуына әртүрлі қауіп факторлерінің әсерін зерттеу.

**Материалдар мен әдістер.** Біз қауіп қатер факторының әрқайсысына мүмкіндіктер қатынасын есептеу арқылы үш жылда операция жасалған науқастар арасында – 2019 ж. 2021 жж. (барлығы 702 науқас) операциялық араласулардың кеш асқынуларының таралуын ретроспективті эпидемиологиялық зерттеу жүргіздік. Топтардың әртүрлі қажеттілігінің критикалық деңгейі  $p < 0,05$  болып қабылданды. Статистикалық сараптаманың барлық шаралары SPSS 20 бағдарламасы бойынша жасалды.

**Нәтижелер.** Үрпі стриктуралары мен қуық мойын склерозы операциядан кейінгі кезеңде 4,9 % науқастарда кездесті. Статистикалық нақты деңгейі бар негізгі қауіп факторлары, госпитализацияның жедел түрі (МҚ=0,015,  $p=0,006$ ), операцияға дейінгі инфекциялық қабыну (МҚ=0,624,  $p=0,042$ ) және операцияға дейінгі қалдық зәр мөлшері (МҚ=1,014,  $p=0,022$ ). МҚ жоғарғы көрсеткіштері ҚТҮР-ға, артық салмақ және семіздік, бір жылдан аса созылмалы аурулар бар науқастарда болды.

**Қорытынды.** ҚБҚГ бойынша операциялық араласуларды жоспардау кезінде, сонымен қатар операциядан кейінгі кезеңде науқастарды жүргізуде, үрпінің стриктурасы мен қуық мойын склерозының алдын алу шараларын құрастыру және еңгізу мақсатында оның дамуының қауіп қатер факторлерін ескеру керек.

**Түйінді сөздер:** уретральды стриктура, қуықасты безінің қатерсіз гиперплазиясы, қуық мойын склерозы, трансуретральды резекция, ықтималдық қатынасы.

#### **Bibliographic citation:**

Kairambayev Ye.M., Sidekhenov V.A., Mailybayev A.C., Bulegenov T.A., Neimark A.I., Akhmetova A.K., Urazalina Zh.M., Pivin M.R., Pivina L.M. Assessment of risk factors for development of urethral strictures and bladder neck sclerosis in patients who have underwent surgery for benign prostate hyperplasia // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 6, pp. 91-96. doi 10.34689/SH.2023.25.6.010

Кайрамбаев Е.М., Сидехменов В.А., Майлыбаев А.С., Булегенов Т.А., Неймарк А.И., Ахметова А.К., Уразалина Ж.М., Пивин М.Р., Пивина Л.М. Оценка вклада факторов риска в развитие стриктур уретры и склероза мочевого пузыря у пациентов, перенесших оперативное вмешательство по поводу доброкачественной гиперплазии предстательной железы // *Наука и Здравоохранение*. 2023. 6(Т.25). С. 91-96. doi 10.34689/SH.2023.25.6.010

Кайрамбаев Е.М., Сидехменов В.А., Майлыбаев А.С., Булегенов Т.А., Неймарк А.И., Ахметова А.К., Уразалина Ж.М., Пивин М.Р., Пивина Л.М. Қуық асты безінің қатерсіз гиперплазиясы бойынша операция жасалған науқастарда уретра стриктурасының және қуық склерозының дамуына қауіп факторларының үлесін бағалау // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2023. 6 (Т.25). Б.91-96. doi 10.34689/SH.2023.25.6.010

#### **Introduction**

Benign prostatic hyperplasia (BPH) is common among adult and older men and affects their quality of life, sexual function, and genitourinary health. Transurethral resection of the prostate (TURP) is one of the leading surgical procedures for the treatment of BPH. It has proven itself well in clinical practice, with good efficacy and safety [17].

Urethral stricture and sclerosis of the bladder neck are the common urological pathologies in men in various countries. It is defined as a narrowing of the urethral lumen requiring interventions to improve urine flow rate.

The main causes of strictures are fibrosis of the urethra, due to sexually transmitted infections, pelvic injuries, and surgical interventions [14, 16]. The most difficult urethral strictures that require radical treatment are strictures with a length of more than 5 cm, posterior stenoses, the absence of previous symptoms from the lower urinary tract and traumatic strictures [10].

The incidence and factors contributing to the development of urethral stricture after TURP are still a matter of debate. In a study by Indian scientists, the incidence of urethral strictures after bipolar TURP was 4.3%. An increased risk of developing strictures is associated with a small meatal canal size [12]. In patients with large prostate glands, the risk of developing postoperative urethral strictures increases, the incidence rate increases to 19% [4, 11].

Stenosis or sclerosis of the bladder neck is a long-term complication of surgical interventions for benign prostatic hyperplasia. The overall incidence of this pathology is 1.3% after TURP, 0.66% after enucleation and 1.2% after ablation [2].

A number of studies have found that the risk of developing urethral strictures and sclerotic changes in the bladder neck is associated with the presence of inflammatory diseases of the prostate gland, the type of surgery, the diameter of surgical instruments, the use of a urethral catheter, and a large volume of the prostate before surgery [7, 15].

**The aim** is to study the contribution of various risk factors to the development of urethral strictures and bladder sclerosis in patients undergoing surgery for benign prostatic hyperplasia.

#### **Materials and methods.**

In order to study the main risk factors for the development of late complications after open adenectomy and transurethral resection for benign prostatic hyperplasia, we conducted a retrospective epidemiological study of the prevalence of late complications of surgical intervention (urethral strictures and sclerosis of the bladder neck). Then we did calculation of the odds ratio for each of the risk factors on continuous a sample of operated patients in the urology departments of two clinics in Semey, the Emergency Hospital and the Kidney Center institution, for three years (from 2019 to 2021). A total of 702 people underwent surgical treatment. Information about the risk factors was obtained from patient records. The social and demographic characteristics of the individuals included in the epidemiological study are presented in Table 1. The vast majority of patients were in the age range from 61 to 80 years (82.7%) and were urban residents. Most of the patients were hospitalized as planned.

Table 1.

**Social and demographic characteristics of studied patients.**

| Characteristics         | N          | %   |       |
|-------------------------|------------|-----|-------|
| Age (years)             | 40-50      | 4   | 0,6%  |
|                         | 51-60      | 118 | 16,7% |
|                         | 61-70      | 361 | 51,4% |
|                         | 71-80      | 219 | 31,3% |
| Residency place         | City       | 526 | 75,0% |
|                         | Settlement | 176 | 25,0% |
| Type of hospitalization | Planned    | 443 | 63,2% |
|                         | Emergency  | 259 | 36,8% |

*Inclusion criteria:*

1) Patients with benign prostatic hyperplasia after adenomectomy aged 50 to 80 years;

2) Patients with benign prostatic hyperplasia after transurethral resection of the prostate gland aged 50 to 80 years.

*Exclusion criteria:*

1) Patients with urethral stricture diagnosed before surgery;

2) Patients with benign prostatic hyperplasia with concomitant psychiatric diseases;

3) Patients with malignant prostatic hyperplasia;

4) Patients with acute kidney injury or chronic renal failure;

5) Age of patients over 80 years;

6) Refusal to participate in the study.

The assessment of laboratory tests included a general urinalysis using a hardware method, in which the greatest interest was the determination of protein, the number of leukocytes and erythrocytes, since these indicators indicated the severity of local inflammatory reactions.

Transabdominal ultrasound examination of the prostate with determination of residual urine volume was performed in all patients included in the study. The method allows you to evaluate the structure of the organ, the condition of the surrounding tissues, and the volume of residual urine in the bladder. The method of studying urodynamics is uroflowmetry, which evaluates the duration and volumetric flow rate of urine. A decrease in uroflowmetry indicators indicates the presence of bladder outlet obstruction of the urethra.

To assess the dynamics of the severity of dysuric symptoms, we used the IPSS scale (International Prostate Disease Summary System), which makes it possible to determine the severity of symptoms and choose a rational treatment method accordingly. Number of points: from zero to seven indicates minor disturbances, from eight to 19 - moderate disturbances, from 20 to 35 indicates severe symptoms of the disease.

The results of the study were analyzed using descriptive statistics methods. To assess the contribution of each risk factor to the development of late postoperative complications, odds ratios were calculated, which are a characteristic for quantitatively describing the closeness of the relationship between signs in a certain statistical population. The critical level of significance of differences in groups was accepted as  $p < 0.05$ . All statistical analysis procedures were performed using SPSS 20.

**Results**

Table 2 presents data on the main risk factors for the formation of late complications of surgical treatment of BPH in the studied patients. The main risk factors studied were the presence of diabetes mellitus (18%), overweight or obesity (21.1%), disease duration of more than one year before surgery (76.9%), lack of preoperative therapeutic treatment (20.9%), emergency type of hospitalization (36.8%), type of surgical intervention, presence of inflammatory reactions before surgery (18.1%), prostate size before surgery more than 45 cm<sup>3</sup> (17.8%), volume of residual urine before surgery more than 150 ml (79.9%), average IPSS score before surgery.

Table 2.

**Characteristics of risk factors of studied patients.**

| Characteristics  | N                    | %   |        |
|--|----------------------|-----|--------|
| Diabetes Mellitus of 2 type  | yes                  | 126 | 18,0%  |
|  | no                   | 576 | 82%    |
| Body mass index  | < 30                 | 554 | 79,9%  |
|  | > 30                 | 149 | 21,1%  |
| Duration of disease  | < 12 months          | 162 | 23,1 % |
|  | 12 months >          | 540 | 76,9%  |
| Conservative treatment before surgery  | yes                  | 555 | 79,1%  |
|  | no                   | 147 | 20,9%  |
| Type of hospitalization  | planned              | 443 | 63,2%  |
|  | emergent             | 259 | 36,8%  |
| Leukocyturia before surgery  | yes                  | 127 | 18,1 % |
|  | no                   | 575 | 81,9%  |
| Type of surgical treatment   | TUR BPH              | 335 | 47,8%  |
|  | adenomectomy         | 367 | 52,2%  |
| Volume of residual urine before surgery                                      | 100-149 ml           | 141 | 20,1%  |
|  | 150 ml >             | 561 | 79,9%  |
| Prostate size before surgery   | < 45 cm <sup>3</sup> | 125 | 17,8%  |
|  | > 45 cm <sup>3</sup> | 577 | 82,2%  |
| Average IPSS score before surgery  | 8-19 points          | 99  | 14,1%  |
|  | 20-35 points         | 603 | 85,9%  |
| Urethral strictures and sclerosis of the bladder neck 6 months after surgery | yes                  | 29  | 4,1 %  |
|  | no                   | 673 | 95,9%  |

Table 3 presents the odds ratios for the development of late complications after surgery for BPH. The results of the analysis indicate that people of different ages have almost the same chances of developing urethral strictures and sclerosis of the bladder neck ( $p = 0.134$ ), however, the negative value of coefficient B indicates some protective effect of increasing age in relation to the development of complications. It may be associated with a more pronounced inflammatory reaction to surgery in young people due to a better immune response and increased proliferation of epithelial cells.

An increase in body mass index above 30 is accompanied by a 1.641-fold increase in the odds of developing urethral strictures and bladder neck sclerosis, but this indicator did not have a statistically significant level. The same trend was observed for diabetes mellitus (OR=1.734) and disease duration (duration of more than a year increased the risk of developing late complications by 2.702 times), but without a statistically significant level.

Table 3.

**Odds ratios for risk factors for late complications of surgical treatment of BPH.**

| Факторы риска                           | B      | OR    | 95% confidence interval |             | p     |
|---|--------|-------|-------------------------|-------------|-------|
|   |        |       | lower limit             | upper limit |       |
| Age                                     | -0,085 | 0,919 | 0,823                   | 1,026       | 0,134 |
| Body mass index                         | 0,495  | 1,641 | 0,563                   | 4,786       | 0,364 |
| Diabetes Mellitus of 2 type             | 0,55   | 1,734 | 0,155                   | 19,439      | 0,655 |
| Duration of disease                     | 0,994  | 2,702 | 0,838                   | 8,712       | 0,096 |
| Conservative treatment before surgery   | -0,555 | 0,574 | 0,085                   | 3,892       | 0,57  |
| Type of hospitalization                 | -4,178 | 0,015 | 0,001                   | 0,293       | 0,006 |
| Leukocyturia before surgery             | -0,471 | 0,624 | 0,396                   | 0,983       | 0,042 |
| Type of surgical treatment              | -0,469 | 0,625 | 0,301                   | 1,299       | 0,208 |
| Volume of residual urine before surgery | 0,014  | 1,014 | 1,002                   | 1,026       | 0,022 |
| Average IPSS score before surgery       | 0,004  | 1,004 | 0,855                   | 1,178       | 0,964 |
| Prostate size before surgery            | 0,026  | 1,026 | 0,938                   | 1,122       | 0,574 |

Conservative therapy before surgical treatment had a protective effect, reducing the risk of developing late complications of surgery by 0.574 times. Planned hospitalization had a more favorable effect on the formation of urethral strictures and sclerosis of the bladder neck in comparison with emergency type of hospitalization (OR=0.015), the result had a statistically significant level (p<0.01). A statistically significant level was also established for leukocyturia before surgery: its absence also had a beneficial effect on long-term results of surgery (OR=0.624; p<0.05).

The type of surgical treatment also played a significant role in the formation of urethral strictures. Thus, transvesical adenomectomy led to a lower risk of late postoperative complications in comparison with transurethral resection by 0.624 times. When calculating the odds ratio for TUR to adenomectomy, this indicator reached 1.79, but no statistically significant level was observed.

An increase in the volume of residual urine in the bladder before surgical treatment by more than 150 ml led to an increase in the risk of late complications by 1.014 times, while statistically significant differences were noted in comparison with persons in whom this indicator was lower. The total IPSS score did not affect the risk of developing urethral stricture (OR=1.004), the indicator did not have a statistically significant level. The same situation occurred with regard to the size of the prostate before surgery; the result did not have a statistically significant level. This fact can be explained by the fact that for large glands, the preferred method of surgical treatment was transvesical adenomectomy, which is more favorable with respect to the development of late complications.

**Discussion**

Analysis of the study results indicates that urethral strictures and bladder neck sclerosis occurred in the postoperative period in 4.9% of patients. The main risk factors with a statistically significant level were the emergency type of hospitalization, the presence of infectious inflammation before surgery and the amount of residual urine before surgery. High OR rates were also typical for overweight and obesity, diabetes mellitus, and

disease duration of more than one year. These data are consistent with the results of other studies, which demonstrate the prevalence of late postoperative complications in 3.9–6.4% of patients [3]. Statistically significant risk factors for complications are a long surgical time, the presence of concomitant diseases such as diabetes mellitus and obesity (p<0.01; 0.01, respectively) [8], weight of the gland before surgery (p<0.01) [9]. Preoperative antibiotic treatment showed a protective effect (p = 0.042), and a positive preoperative urine culture was a predictor of bladder neck sclerosis (p = 0.021) [6].

In another study, important risk factors for developing urethral stricture were stricture length greater than 2 cm (p = 0.024), older age (p = 0.042), being overweight (p = 0.021), and previous urethral procedures (p = 0.021) [13]. A study conducted by Turkish authors to assess the rate of development of urethral strictures and risk factors after bipolar transurethral resection of the prostate showed that six months after surgery this complication developed in 10.5% of patients. A higher incidence of urethral strictures was observed in patients who underwent transurethral resection of the prostate for the second time (p = 0.007), with the use of a catheter before surgery (p = 0.009), with a high level of leukocyturia before surgery (p = 0.013), as well as in patients with a long-term postoperative catheterization (p=0.046) [1]. The results of a systematic review with meta-analysis showed an increase in the development of urethral strictures after TURP compared with enucleation and ablation procedures. The main predictors of complications are the use of monopolar energy, instrument caliber and duration of postoperative catheterization [5].

**Conclusion**

Urethral stricture and bladder neck sclerosis are late postoperative complications of surgical interventions for benign prostatic hyperplasia. Independent predictors of this complication were transurethral resection of the prostate, duration of the disease, the presence of diabetes mellitus, emergency hospitalization of the patient, bacterial inflammation before surgery, and the amount of residual urine before surgery. When planning and conducting surgical intervention, as well as when managing the patient

in the postoperative period, it is necessary to take these factors into account in order to develop and implement preventive measures.

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

**Authors' contribution:** Kairambayev Y., Pivina L., Neimark A. - concept and design, literature search, analysis or interpretation, writing; Bulegenov T., Urazalina Zh., Akhmetova A.K. - interpretation, writing; Pivin M., Sidekhenov V., Mailybayev A. - search and selection of articles, writing. All authors contributed to the manuscript revision, read and approved the submitted version, and agree to be personally accountable for the authors' own contributions and for questions related to the accuracy or integrity of any part of the work. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This research received no external funding.

**Informed Consent Statement:** Informed consent was obtained from all subjects involved in the study. Written informed consent has been obtained from the patient(s) to publish this paper.

**Institutional Review Board Statement:** The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki and approved by the Local Ethics Commission of the Semey Medical University on 28 December 2018, Protocol N 4.

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

#### Literatura:

1. Afandiyev F., Ugurlu O. Factors predicting the development of urethral stricture after bipolar transurethral resection of the prostate // *Rev Assoc Med Bras.* 2022. V.68(1). P. 50-55.
2. Castellani D., Wroclawski M.L., Pirola G.M., Gauhar V., Rubilotta E., Chan V.W., Cheng B.K., Gubbiotti M., Galosi A.B., Herrmann T.R.W., Teoh J.Y. Bladder neck stenosis after transurethral prostate surgery: a systematic review and meta-analysis // *World J Urol.* 2021. V.39(11). P.4073-4083.
3. Castellani D., Antonucci M., Signoretti M., Cipriani C., Vittori M., Bertolo R., Gasparri L., Dellabella M., Bove P. Urethral and bladder neck stenosis after thulium laser enucleation of the prostate: Analysis of risk factors in a series of 1003 patients // *Andrologia.* 2022. V.54(9). e14523.
4. Elsaqa M., Serag M., Leenlani N., Elsayy M.M., Sakr M., Youssif T.A., Rashad H., Tayeb M.M. The incidence of urethral stricture and bladder neck contracture with transurethral resection vs. holmium laser enucleation of prostate: A matched, dual-center study // *Can Urol Assoc J.* 2023. V.17(1). E35-E38.
5. Garza-Montúfar M.E., Cobos-Aguilar H., Treviño-Baez J.D., Pérez-Cortéz P. Factors Associated with Urethral and Bladder Neck Stricture After Transurethral Resection of the Prostate // *J Endourol.* 2021. V.35(9). P.1400-1404.
6. Goßler C., Pfänder F., Haas M., Mayr R., Gierth M., Burger M., Rosenhammer B., Breyer J. Risk factors for bladder

neck contracture after transurethral resection of the prostate // *Prostate.* 2023. V.83(11). P.1020-1027.

7. Grechenkov A., Sukhanov R., Bezrukov E., Butnaru D., Barbagli G., Vasyutin I., Tivtikyan A., Rapoport L., Alyaev Y., Glybochko P. Risk factors for urethral stricture and/or bladder neck contracture after monopolar transurethral resection of the prostate for benign prostatic hyperplasia // *Urologia.* 2018. V.85(4). P.150-157.

8. Gür A., Sönmez G., Demirtaş T., Tombul Ş.T., Halitgil K., Demirtaş A. Risk Factors for Early Urethral Stricture After Mono-Polar Transurethral Prostate Resection: A Single-Center Experience // *Cureus.* 2021. V.13(11). e19663.

9. Hu J., Zhao Y., He T., Chen Y., Wang Z., Peng L. Risk factors for postoperative complications following one-stage proximal hypospadias repair involving the disconnection of the urethral plate: a retrospective study // *BMC Pediatr.* 2023. V.23(1). P.504.

10. King C., Rourke K.F. Urethral Stricture is Frequently a Morbid Condition: Incidence and Factors Associated with Complications Related to Urethral Stricture // *Urology.* 2019. V.132. P.189-194.

11. Komura K., Inamoto T., Takai T., Uchimoto T., Saito K., Tanda N., Minami K., Oide R., Uehara H., Takahara K., Hirano H., Nomi H., Kiyama S., Watsuji T., Azuma H. Incidence of urethral stricture after bipolar transurethral resection of the prostate using TURis: results from a randomised trial // *BJU Int.* 2015. V.115(4). P.644-652.

12. Mannem S.R., Mallikarjuna C., Bhavatej E., Taif N.B.M., Ravichander O., Syed M.G. Incidence of urethral stricture following bipolar transurethral resection of prostate: A single-center study // *Indian J Urol.* 2022. V.38(2). P.146-150.

13. Pallares-Méndez R., Cota-Agüero J.A., Gutierrez-Gonzalez A., Cervantes-Miranda D.E., Hernández-Aranda K.L., Ochoa-Arviso M., Aguilar-Rivera L.G. Risk factors associated with urethral stricture recurrence after end-to-end urethroplasty and buccal mucosal graft urethroplasty // *Urologia.* 2022. V.89(2). P. 268-273.

14. Payne S.R., Anderson P., Spasojević N., Demilow T.L., Teferi G., Dickerson D. Male urethral stricture disease: why management guidelines are challenging in low-income countries // *BJU Int.* 2022. V.130(2). P.157-165.

15. Tao H., Jiang Y.Y., Jun Q., Ding X., Jian D.L., Jie D., Ping Z.Y. Analysis of risk factors leading to postoperative urethral stricture and bladder neck contracture following transurethral resection of prostate // *Int Braz J Urol.* 2016. V.42(2). P.302-311.

16. Wessells H., Morey A., Souter L., Rahimi L., Vanni A. Urethral Stricture Disease Guideline Amendment (2023) // *J Urol.* 2023. V.210(1). P. 64-71.

17. Zeng X.T., Jin Y.H., Liu T.Z., Chen F.M., Ding D.G., Fu M., Gu X.Q., Han B.M., Huang X. Clinical practice guideline for transurethral plasmakinetic resection of prostate for benign prostatic hyperplasia (2021 Edition) // *Mil Med Res.* 2022. V.9(1). P.14.

#### Corresponding author:

**Pivina Lyudmila**, candidate of Medical Sciences, Professor of the Department of Emergency Medicine, NCJSC "Semey Medical University", Semey, Kazakhstan.

**Postal address:** Semey, Kazakhstan 071400, Abaya st. 103.

**Email:** semskluda@rambler.ru

**Phone:** +7(705)5227300



Received: 21 August 2023 / Accepted: 30 October 2023 / Published online: 28 December 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.6.011

УДК 616.383-006.314.03-053.2

## **ЗАГРУДИННАЯ КОЛОЭЗОФАГОПЛАСТИКА У ДЕТЕЙ С НЕКОРРЕГИРУЕМЫМ РУБЦОВЫМ СТЕНОЗОМ ПОСЛЕ ХИМИЧЕСКИХ ОЖОГОВ ПИЩЕВОДА**

**Абай З. Кусаинов<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-6256-7438>

**Капан Т. Турсунов<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-1972-7918>

**Саматбек А. Мырзахмет<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/000-0002-6191-7600>

**Жалгас К. Куниязов<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-8436-954X>

<sup>1</sup> НАО «Казахский Национальный Медицинский Университет имени С.Д. Асфендиярова», Кафедра детской хирургии с курсом детской анестезиологии и реаниматологии академика К.С. Ормантаева, г. Алматы, Республика Казахстан.

### **Резюме**

Частота некорректируемых, консервативными методами лечения, рубцовых стенозов после химических ожогов пищевода (ХОП) по данным авторов колеблется от 3 до 20%. В таких случаях единственными радикальным методом хирургического лечения остаётся реконструктивно-пластические операции на пищеводе с использованием различных отделов тонкой, толстой кишки, желудка. Однако каждый из этих предлагаемых методов операции имеют свои преимущества и недостатки. Поэтому вопрос о выборе оптимального вида трансплантата для пластики пищевода в детском возрасте остается наиболее спорным. В отечественной медицинской литературе статьи о заградной колоэзофагопластики у детей с некорректируемым стенозом после химических ожогов пищевода единичны и то в малом количестве наблюдений. Научной новизной данной работы является то, что впервые на большом клиническом материале изучены ближайшие и отдаленные результаты колоэзофагопластики у детей с некорректируемым стенозом после химических ожогов пищевода, на основании чего доказаны радикальность и рациональность данной операции в детском возрасте.

**Ключевые слова:** некорректируемый рубцовый стеноз пищевода, колоэзофагопластика, химический ожог пищевода.

### **Summary**

## **RETROSTERNAL COLOESOPHAGOPLASTY IN CHILDREN WITH UNCORRECTED CICATRICAL STENOSIS AFTER CHEMICAL BURNS OF THE ESOPHAGUS**

**Abay Kusainov<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-6256-7438>

**Kapan T. Tursunov<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-1972-7918>

**Samatbek Myrzahmet<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/000-0002-6191-7600>

**Zhalgas Kunyiazov<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-8436-954X>

<sup>1</sup> NCJSC «Asfendiyarov Kazakh National Medical University», Department of Pediatric Surgery with a course of pediatric anesthesiology and reanimatology Academician K.S. Ormantayev, Almaty, the Republic of Kazakhstan.

The frequency of non-correctable, conservative methods of treatment, cicatricial stenosis after chemical burns of the esophagus (CBE), according to the authors, ranges from 3 to 20%. In such cases, the only radical method of surgical treatment is reconstructive plastic surgery on the esophagus using various sections of the small, large intestine, and stomach. However, each of these proposed methods of operation has its own advantages and disadvantages. Therefore, the question of choosing the optimal type of graft for esophageal plasty in childhood remains the most controversial. In this regard, this article presents the results of retrosternal coloiesophagoplasty in children with uncorrectable stenosis after chemical burns of the esophagus. The scientific originality of this work is that the immediate and long-term results of coloiesophagoplasty in children with uncorrectable stenosis after chemical burns of the esophagus were first studied on a large clinical material, on the basis of which the radicality and rationality of this operation in childhood were proved.

**Keywords:** chemical burn of the esophagus, uncorrected cicatricial stenosis of the esophagus, coloiesophagoplasty.

Түйіндеме

**БАЛАЛАРДА ХИМИЯЛЫҚ КҮЙІКТЕН КЕЙІНГІ ТЫРТЫҚТЫ ТАРЫЛҒАН  
ӨҢЕШКЕ ТӘС АСТЫЛЫҚ КОЛОЭЗОФАГОПЛАСТИКА ЖАСАУ****Абай З. Құсайынов<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-6256-7438>**Қапан Т. Тұрсынов<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-1972-7918>**Саматбек А. Мырзахмет<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/000-0002-6191-7600>**Жалғас К. Құниязов<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-8436-954X>

<sup>1</sup> «С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті» КеАҚ, Академик К.С. Ормантаевтың балалар хирургиясы, анестезиологиясы және реаниматологиясы курсымен кафедрасы, Алматы қ., Қазақстан Республикасы.

Балаларда өңештің химиялық күйіктерінен кейінгі емдік шаралар 3 - 20% жағдайда оң нәтиже бере бермейді, сондықтан өңеш тамақ өтпестей тыртықты тарылып қалады. Өңештің ондай тыртықты тарылуын емдеу үшін тек ащы ішек, тоқ ішек немесе асқазан бөліктерін пайдаланып ота жасайды. Одан басқа шара жоқ.

Бірақ бұл оталардың әрқайсысының өзінің тиімді және тиімсіз, артықшылықтары және кемшіліктері болады. Сондықтан балалар жасында ота тәсілімен өңешке пластика жасаудың тиімді түрін таңдау өте өзекті мәселе болып саналады. Сол себепті бұл мақалада өңештің химиялық күйіктен кейінгі басқа емдік шаралармен емделмейтін тыртықты тарылуын тоқ ішектің сол жақ бөлігін пайдаланып жасалған оталар нәтижесі талқыланған. Бұл жұмыстың ғылыми жаңалығы, балалар өңешінің химиялық күйіктен кейінгі басқа емдік шаралармен емделмейтін тыртықты тарылуын емдеудің ота жасалып ауруханада емделген және отадан кейінгі нәтижелері үлкен клиникалық жинақта көрсетілген, соның нәтижесінде бұл отаның балалардағы тиімділігі - мен ұтымдылығы көрсетілген.

**Түйінді сөздер.** Өңештің химиялық күйігі, өңештің тыртықты тарылуы, өңеш өткізгіштігінің бұзылуы, колоэзофагопластика.

**Библиографическая ссылка:**

Құсайынов А.З., Тұрсунов К.Т., Мырзахмет С.А., Құниязов Ж.К. Загрудинная колоэзофагопластика у детей с некоррегируемым рубцовым стенозом после химических ожогов пищевода // Наука и Здравоохранение. 2023. 6(Т.25). С. 97-102. doi 10.34689/SH.2023.25.6.011

Kusainov A., Tursunov K.T., Myrzakhmet S., Kuniyazov Zh. Retrosternal coloesophagoplasty in children with uncorrected cicatricial stenosis after chemical burns of the esophagus // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 6, pp. 97-102. doi 10.34689/SH.2023.25.6.011

Құсайынов А.З., Тұрсынов Қ.Т., Мырзахмет С.А., Құниязов Ж.К. Балаларда химиялық күйіктен кейінгі тыртықты тарылған өңешке тәс астылық колоэзофагопластика жасау // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2023. 6 (Т.25). Б. 97-102. doi 10.34689/SH.2023.25.6.011

**Актуальность**

В последние годы значительно изменилась этиология химических ожогов пищевода (ХОП) в связи с увеличением количества химических препаратов для бытового предназначения, которые могут вызвать ожоги пищеварительного тракта, желудка и других органов. Различные способы бужирования, как методы лечения формирующего стеноза, после ХОП [3,6,7,10], дают хорошие и удовлетворительные результаты только у 78% пациентов. Частота развития рубцовых стенозов после ХОП колеблется по данным разных авторов от 3 до 20% [1,4,11,14]. При неэффективности консервативного лечения послеожоговых рубцовых стенозов пищевода единственным методом лечения остаётся реконструктивная пластическая операция в области пищевода, с использованием различных отделов тонкой, толстой кишки, желудка [3,7,8,13]. Предлагаемые операции имеют свои преимущества и недостатки. После данных операций у 35 и 42,9% пациентов возникают осложнения [6,10,15]. Поэтому вопрос выбора оптимального типа трансплантата при пластике пищевода у детей остается спорным.

До начала 1980-х годов колоэзофагопластика считалась лучшим методом пластики пищевода у детей, поскольку

использование сегмента толстой кишки в качестве трансплантата физиологически менее вредно, чем использование желудка. Также полагали, что толстая кишка - лучший трансплантат для растущего организма [1,5,12,14]. В этой связи в настоящее время большинство хирургов отдают предпочтение и преимущественно выполняют толстокишечную загрудинную эзофагопластику и считают, этот метод стандартом реконструкции пищевода у детей. [1, 3, 7, 12].

Первые сообщения об использовании желудка для пластики пищевода у 6 детей опубликовал в J.D. Atwell (1980). С этого времени значительно возросло число сторонников тотальной гастрозофагопластики, антиперистальтической эзофагопластики с трансплантатом желудка и изоперистальтической эзофагопластики с трансплантатом желудка. [3,4,6,9,14]. Основными преимуществами эзофагогастропластики у детей считаются особенности кровоснабжения желудка, т.е. наличие постоянных интрамуральных непрерывных сосудистых коллатералей, техническая простота хирургического вмешательства. [6,10]. Тем не менее, некоторые хирурги считают, что к пластике пищевода желудком, у детей следует прибегать только в том случае,

когда невозможно использовать толстую кишку в качестве трансплантата [4,6,11]. Использование тонкого кишечника в качестве трансплантата для эзофагопластики не нашло широкого применения в практике детской хирургии.

Поэтому реконструктивные пластические операции в области пищевода для коррекции послеожоговых стенозов пищевода в разделе хирургии желудочно-кишечного тракта у детей считаются одной из сложнейших проблем и до сегодняшнего дня предметом дискуссии [1,2,6,8,12] остается выбор пластического материала для создания искусственного пищевода.

**Цель.** Изучение ближайших и отдаленных результатов заградной колоэзофагопластики с созданием антирефлюксного механизма по Разумовскому - Степанову у детей с некорректируемыми рубцовыми стенозами пищевода впоследствии химических ожогов.

#### **Материал и методы.**

Нами ретроспективно изучены результаты хирургического лечения 17 пациентов, которым была проведена заградная колоэзофаго-пластика с созданием антирефлюксного механизма по Разумовскому - Степанову на базе ГКП на ПХВ «Центр детской неотложной медицинской помощи» Управления здравоохранения г. Алматы в период с 2009 по 2021гг.

Из анамнеза известно, что все пациенты в возрасте от 3 до 14 лет с ХОП тяжелой степенью получали комплексное консервативное лечение в условиях стационара. У всех пациентов со 2-3 недели лечения отмечались ранние признаки стенозирования пищевода, в связи с чем вначале в стационаре, а затем в амбулаторных условиях в течении 2-3 лет проводилось программное бужирование пищевода по струне - проводнику, продленная интубация пищевода [6] с использованием силиконового или полихлорвинильного стента [4]. Для налаживания полноценного энтерального питания и с целью ретроградного бужирования по методу Баирова всем больным была наложена гастростома по Кадеру. Всем пациентам в стационаре проводилось тщательное изучение анамнеза заболевания, оценка физического развития ребенка, весь комплекс необходимых клиничко-лабораторных исследований, эзофагография, эндоскопические исследования пищевода (Рисунки 1, 2).

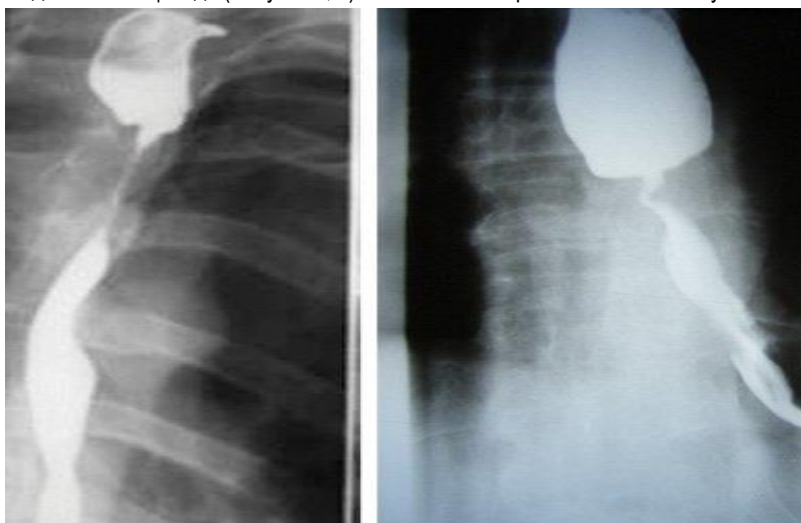
Показанием к колоэзофагопластики являлись неэффективность консервативного лечения и некорректируемый рубцовый стеноз пищевода. Предоперационная подготовка проводилась в отделении интенсивной терапии, где осуществлялась тщательная метаболическая коррекция, инфузионная терапия, подготовка кишечника. Во всех наблюдениях пациентам были произведены заградная одномоментная колоэзофагопластика с созданием антирефлюксного механизма по Разумовскому-Степанову Основным показанием выбора участка колотрансплантата из толстого кишечника являлись расположение питающей артерии и ее разветвление. В качестве трансплантата нами в основном использованы левая половина толстой кишки с частью нисходящей на питающем сосуде a.colica sinistra (рис.3).

Перед мобилизацией выбранного участка толстой кишки тщательно замеряли необходимую длину трансплантата, чтобы впредь не было проблем с достаточностью длины.

После мобилизации трансплантата (рис. 4) и контрольного измерения его длины (рис. 5) одна бригада хирургов приступала к восстановлению прерывности толстой кишки путем наложения анастомоза «конец в конец». Дефект брыжейки зашивали узловыми швами

Туннель в заградном пространстве, соответствующий по ширине грудины, создавали вначале пальцами, затем тупфер - инструментами через лапаротомный, затем шейным доступом. Основным моментом этого этапа операции является сохранения целостности плеврального листка. Во всех случаях изоперистальтический вариант трансплантата проведен в предварительно сформированном туннеле заградно, через переднее средостение. Мобилизованную кишку в заградный туннель проводили под пристальным визуальным контролем, чтобы не было ротации кишечника и сосудов.

После завершения этапа проведения трансплантата, на передней стенке тела желудка, первоначально другой бригадой хирургов накладывали кологастроанастомоз двухрядным отдельным узловым швом. Для предотвращения рефлюкса желудочного содержимого в трансплантат мы использовали антирефлюксный кологастроанастомоз по Разумовскому - Степанову.

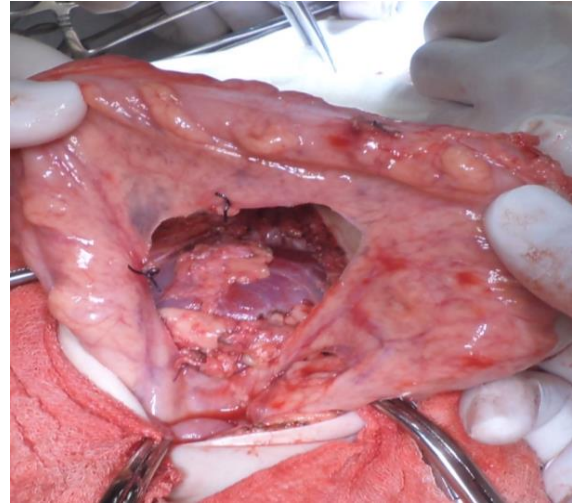


**Рисунок 1. Эзофагография. Послеожоговый рубцовый стеноз пищевода.**  
(Fig. 1. Esophagography. Post-burn scar stenosis of the esophagus).



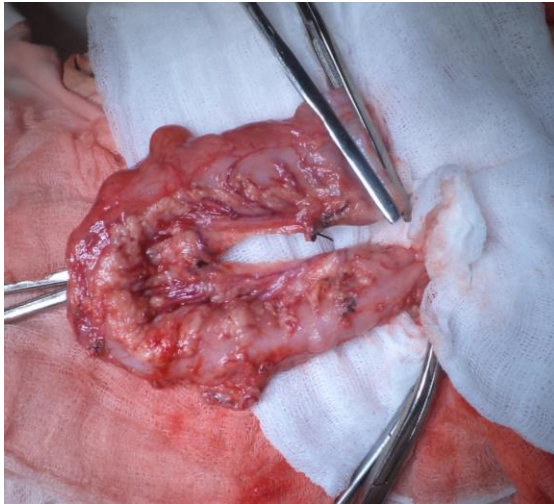
**Рисунок 2. Эндоскопическая картина рубцового стеноза пищевода.**

(Fig. 2. Endoscopic picture of oesophageal scar stenosis).



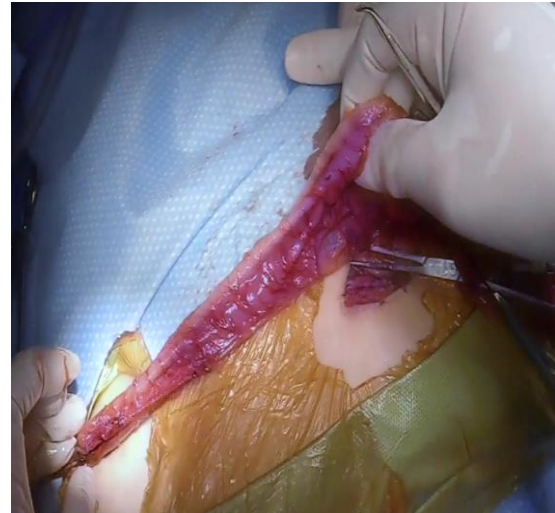
**Рисунок 3. Выбор и мобилизация колотрансплантата из левой половины толстой кишки на питающем сосуде a.colica sinistra.**

(Fig. 3. Selection and mobilisation of a colotransplant from the left colon on the feeding vessel of the a.colica sinistra).



**Рисунок 4. Полностью мобилизованный колотрансплантант.**

(Fig. 4. Fully mobilised colotransplant).



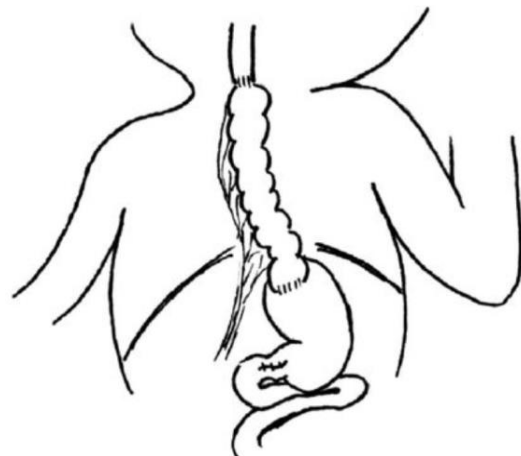
**Рисунок 5. Контрольное измерение длины колотрансплантанта.**

(Fig. 5. Control measurement of colotransplant length).



**Рисунок 6. Создание колоэзафагоанастомоза в области шеи.**

(Fig. 6. Creation of coloesophagoanastomosis in the neck region).



**Рисунок 7. Схема операции кологастроэзофагоанастомоза.**

(Fig. 7. Schematic diagram of the cologastroesophagoanastomosis operation).



Колоэзофагоанастомоз между оральным отделом пищевода и трансплантатом (рис. 6) у всех больных был сформирован однорядным отдельным узловым швом по типу «конец в конец» с использованием нити викрил или оптайм 4/0 – 5/0. У 4 больных для увеличения диаметра зоны колоэзофагоанастомоза в проксимальном отделе пищевода, после мобилизации, дополнительно продольно рассекли (по длине) пищевод.

Заканчивали операцию регулированием место нахождения назогастрального зонда, установленного для декомпрессии желудочно-кишечного тракта. Окончательный вариант кологастроэзофагоанастомоза представлен на схеме операции (рис. 7).

**Результаты и обсуждение.**

В послеоперационном периоде все пациенты находились в ОРИТ, где им проводилось комплексное консервативное лечение. Продолжительность ИВЛ определялась индивидуально, чаще всего экстубацию проводили на 2 сутки. Назогастральный зонд удаляли после R-контрастного исследования пищевода на 5-6 сутки после операции. При состоятельности анастомоза сразу же начинали дробное энтеральное кормление.



**Рисунок 8. Контрольная эзофагография.**  
(Fig. 8. Control esophagography).

По данным анкетирования в раннем адаптационном периоде после кологастроэзофагопластики с антирефлюксным механизмом по Разумовскому – Степанову (первые 3 - 6 месяцев после операции) в 3 (17,6%) наблюдениях указывали на наличие дискомфорта и присутствие изжоги и отрыжки. В 2 (11,7%) случаях отмечали периодические боли в эпигастральной области. На контрольной эзофагографии в 2 (11,7%) случаях выявлены избыточная петля колотрансплантата без нарушения проходимости. Также в 3 (17,6%) случаях отмечен рубцовый стеноз зоны шейного анастомоза, который коррегировали методом бужирования и баллонной дилатации. Поэтому они не нуждались в реконструкции анастомоза. При эндоскопическом исследовании искусственного пищевода у 4 (23,5%) пациентов выявлена картина эрозивного гастрита и в одном случае признаки рефлюкс колита. В целом у всех детей физическое развитие, пищевое поведение и проходимость пищевода, а также качество жизни существенно не страдали.

Раннее послеоперационное осложнение в виде слюнных свищей в зоне шейного колоэзофагоанастомоза отмечались у 2 (15,3%) пациентов, которые во всех случаях закрылись методом консервативного лечения. Следует отметить, что таких ранних грозных осложнений как частичный или полный некроз трансплантата нами не отмечены. Все пациенты были выписаны домой в удовлетворительном состоянии под наблюдение детского хирурга и педиатра по месту жительства.

Для оценки отдаленных результатов на 3, 6, 12 месяцев после операции проводились повторный осмотр пациентов, анкетирование, рентгенконтрастная эзофагоскопия, по показаниям эзофагография (рис. 8), а также эндоскопические исследования искусственного пищевода (рис. 9).

Характер вопросов для анкетирования главным образом был направлен для оценки качества жизни ребенка: наличие явлений дисфагии, дискомфорта и присутствие отрыжки, срыгивание, рвота после еды, характер принимаемой пищи, физическое развитие ребенка.



**Рисунок 9. Эндоскопическая картина трансплантата.**  
(Fig. 9. Endoscopic view of the graft).

**Вывод.** Наиболее частым ранним хирургическим осложнением после заградной одномоментной кологастроэзофагопластики с созданием антирефлюксного механизма по Разумовскому–Степанову является формирование слюнных свищей в зоне шейного анастомоза.

Так как в отдаленном периоде прием пищи, физическое развитие и качество жизни пациентов существенно не страдает, пассаж пищи по трансплантату восстанавливается полностью, мы на основании своего опыта считаем, что при некоррегируемом стенозе после ХОП, операцией выбора является заградная кологастроэзофагопластика с созданием антирефлюксного механизма по Разумовскому – Степанову. Показанием к кологастроэзофагопластики является неэффективность консервативного лечения и некоррегируемый рубцовый стеноз пищевода.

**Вклад авторов:** все авторы принимали равносильное участие при написании данной статьи.

**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. Аверин В.И., Нестерук Л.Н., Гриневиц Ю.М. Анализ ближайших и отдалённых результатов операций создания искусственного пищевода у детей в детском хирургическом центре г. Минска с 1992 по 2008 гг. // Детская хирургия. 2011. №1. С.10-14.

2. Аллахвердян А.С., Мазурин В.С., Исаков В.А. Роль антисекреторной терапии в профилактике рестенозов после бужирования послеожоговых стриктур пищевода // Consillium-Medicum. 2007. Том 09. №7, С.56-62

3. Джафаров Ч.М., Джафаров Э.Ч. Ближайшие и отдаленные результаты хирургического лечения больных с рубцовыми стриктурами пищевода после химического ожога // Вестник хирургии. 2007. №5. С. 36-38.

4. Исаков Ю.Ф., Степанов Э.А., Разумовский А.Ю. и др. Искусственный пищевод у детей // Хирургия. 2003. № 7. С. 6–16.

5. Исаков Ю.Ф., Степанов Э.А., Разумовский А.Ю. и др. Лечение химических ожогов пищевода у детей // Хирургия, 1996. № 4. С. 6-11.

6. Разумовский А.Ю., Алхасов А.Б., Батаев С.М., Чумакова Г.Ю., Задвернюк А.С. Пластика пищевода желудком или колоэзофагопластика у детей? Сравнительный анализ результатов лечения // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2018. №8(4). С.22–32.

7. Смирнов А.К. и др. Колоэзофагопластика у детей. // Детская хирургия. 2009. №3. С.17-19.

8. Черноусов А.Ф., Богопольский П.М., Джаксон В.Л. и др. Хирургия пищевода: Руководство для врачей. М.: Медицина, 2000. 125 с.

9. Черноусов А.Ф. и др. Пластика пищевода толстой кишки у больных с ожоговыми стриктурами пищевода // Хирургия. 2003. №7. С.50-54.

10. Arul G.S., Parikh D. Oesophageal replacement in children // Ann R Coll Surg Engl, 2008. 90: 7-12.

11. Ahmad S.A. et al. Esophageal replacement using the colon: is it a good choice? // J. Pediatr. Surg. 1996. Vol.31, № 8. P. 1026-1032.

12. Bassiouny I.E. et al. Long-term functional results of transhiatal oesophagectomy and colonic interposition for caustic oesophageal stricture // Eur. J. Pediatr. Surg. 2002. Vol.12, №4. P. 243-247.

13. Bradshaw C.J., Sloan K., et al. Outcomes of Esophageal Replacement: Gastric Pull-Up and Colonic Interposition Procedures // Eur. J. Pediatr. Surg. 2018. 28(1):22–9. doi:10.1055/ s-0037–1607041.

14. Spitz L., Kiely E., Pierro A. Gastric transposition in children – a 21-year experience // J. Pediatr. Surg. 2004. 3 (39):276–81.

15. Verlag G. T. Outcomes of Esophageal Replacement: Gastric Pull-Up and Colonic Interposition Procedures // Eur. J. Pediatr. Surg. 2018. 28(01):022–9. doi:10.1055/s-0037–1607041.

#### References: [1-9].

1. Averin V.I., Nesteruk, L.N., Grinevich Ju.M. Analiz blizhaishikh i otdalyennykh rezul'tatov operatsii sozdaniya iskusstvennogo pishhevoda u detei v detskom khirurgicheskom tsentre g. Minska s 1992 po 2008 gg. [Analysis of the immediate and long-term results of operations to create an artificial esophagus in children in the children's surgical center of Minsk from 1992 to 2008]. *Detskaya khirurgiya* [Pediatric surgery]. 2011. №1. pp.10-14 [in Russian]

2. Allahverdjyan A.S., Mazurin V.S., Isakov V.A. Rol' antisekretornoj terapii v profilaktike restenozov posle buzhirovaniya posleozhogovykh striktur pishhevoda [The role of antisecretory therapy in the prevention of restenosis after bougienage of post-burn strictures of the esophagus]. *Consillium-Medicum*. 2007. Tom 09. №7, pp.56-62 [in Russian]

3. Dzhaifarov Ch.M., Dzhaifarov Je.Ch. Blizhaishie i otdalennye rezul'taty khirurgicheskogo lecheniya bol'nykh s rubtsovymi strikturami pishhevoda posle khimicheskogo ozhoga [Short-term and long-term results of surgical treatment of patients with cicatricial strictures of the esophagus after a chemical burn]. *Vestnik khirurgii* [Bulletin of Surgery]. 2007. № 5. pp. 36-38. [in Russian]

4. Isakov Ju.F., Stepanov Je.A., Razumovskij A.Ju. i dr. Iskusstvennyi pishhevod u detei [Artificial esophagus in children]. *Khirurgiya* [Surgery]. 2003. №7. pp.6–16. [in Russian]

5. Isakov Ju.F., Stepanov Je.A., Razumovskij A.Ju. i dr. Lechenie khimicheskikh ozhogov pishhevoda u detei [Treatment of chemical burns of the esophagus in children]. *Khirurgiya* [Surgery]. 1996. № 4. pp. 6 - 11. [in Russian]

6. Razumovskij A.Ju., Alhasov A.B., Bataev S.M., Chumakova G.Ju., Zadvernjuk A.S. Plastika pishhevoda zheludkom ili koloezofagoplastika u detei? Sravnitel'nyi analiz rezul'tatov lecheniya [Esophageal gastric plasty or coloesophagoplasty in children? Comparative analysis of treatment results]. *Rossiiskij vestnik detskoj khirurgii, anesteziologii i reanimatologii* [Russian Bulletin of Pediatric Surgery, Anesthesiology and Reanimatology]. 2018. 8(4): 22–32 [in Russian]

7. Smirnov A.K. Koloezofagoplastika u detei [Coloesophagoplasty in children]. *Detskaya khirurgiya* [Pediatric surgery]. 2009. №3. pp. 17-19. [in Russian]

8. Chernousov A.F., Bogopol'skij P.M., Dzhakson V.L. i dr. *Khirurgiya pishhevoda: Rukovodstvo dlya vrachei* [Surgery of the esophagus: A guide for doctors]. М.: Meditsina [M.: Medicine], 2000. 125p. [in Russian]

9. Chernousov A.F. i dr. Plastika pishhevoda tolstoi kishki u bol'nykh s ozhogovymi strikturami pishhevoda [Plastic surgery of the esophagus of the colon in patients with burn strictures of the esophagus]. *Khirurgiya* [Surgery]. 2003. №7. pp.50-54. [in Russian]

#### Контактная информация:

**Турсунов Капан Турсунович**, профессор кафедры детской хирургии академика К.С. Ормантаева НАО «Казахского Национального Медицинского Университета имени С. Д. Асфендиярова», г. Алматы, Республика Казахстан.

**Почтовый адрес:** Республика Казахстан, 050000, г. Алматы, ул. Толе би, 94.

**e-mail:** koktal.k@mail.ru.

**Телефон:** 8 707 766 05 39

Получена: 22 Июля 2023 / Принята: 29 Ноября 2023 / Опубликовано online: 28 Декабря 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.6.012

УДК 616.7-98:611.08

## ПОРАЖЕНИЯ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ БРУЦЕЛЛЕЗЕ. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

**Юлдуз М. Хайдарова<sup>1,2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-5475-8410>

**Гаухар М. Курманова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-5768-0209>

**Анаркуль Б. Кулембаева<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-3513-8467>

**Камка С. Омарова<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-9313-4774>

<sup>1</sup> Казахский национальный университет им. Аль-Фараби, Кафедра клинических дисциплин, г. Алматы, Республика Казахстан;

<sup>2</sup> Городской ревматологический центр г. Алматы, г. Алматы, Республика Казахстан.

### Резюме

**Введение:** Бруцеллез является особо опасной инфекцией, которая может имитировать различные аутоиммунные мультисистемные заболевания. Костно-суставные проявления хронического бруцеллеза (ХБР), такие как спондилит, сакроилиит, боль с спине, артрит, бурсит, тендинит, затрудняют своевременную диагностику с другими клинически схожими ревматологическими заболеваниями.

**Цель:** изучить симптомы поражения опорно-двигательной системы (ОДС) у пациентов с хроническим бруцеллезом в целях увеличения осведомленности среди врачей.

**Результаты:** Мы проанализировали историю болезни 156 пациентов с ХБР с поражением ОДС. Средний возраст пациентов с ХБР составил  $51,6 \pm 13,4$  года (max 81, min 17). ХБР не ассоциировался ни с проживанием в сельской местности, ни с определенной этнической группой. Положительный эпидемиологический анамнез имели 136 (87,2%) пациентов: алиментарный путь заражения выявили у 122 пациентов и контактный путь у 14 пациентов. Боль в нижней части спины зарегистрирована у 58,3% пациентов. Сакроилеит, подтвержденный МРТ, диагностирован у 19 из 68 обследованных (27,9%) пациентов. Положительный результат ИФА на определения антител к *Brucella* spp. IgG и IgA выявлены у 60,8% и 23,7% пациентов соответственно. Результаты Райта и Хаддлсона были положительными у 30,1% и 54,8% пациентов соответственно. Положительный РФ и АЦЦП был выявлен у 22,4% и 10% пациентов соответственно. Антиген HLA-B27 обнаружен у 9 (23%) из 39 обследованных с ХБР.

**Выводы:** Полиморфизм клинических проявления и лабораторно-инструментальные результаты дали понять о необходимости дифференциальной диагностики ХБР с ревматоидным артритом (РА) и серонегативным спондилитом (СпА). В ходе настоящего исследования мы нашли опорные точки, которые помогут врачу определить алгоритм действия для верификации правильного диагноза и своевременного назначения лечения.

**Ключевые слова:** хронический бруцеллез, костно-суставные проявления, дифференциальный диагноз, Ревматоидный артрит, Серонегативный спондилит.

### Abstract

## LESIONS OF THE MUSCULOSKELETAL SYSTEM IN CHRONIC BRUCELLOSIS. RESULTS OF OWN RESEARCH

**Yulduz M. Khaidarova<sup>1,2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-5475-8410>

**Gauhar M. Kurmanova<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-5768-0209>

**Anarkul B. Kulembaeva<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-3513-8467>

**Kamka S. Omarova<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-9313-4774>

<sup>1</sup>Al-Farabi Kazakh National University, Department of Clinical Disciplines, Almaty, Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup>Almaty City Rheumatology Center, Almaty, Republic of Kazakhstan.

**Introduction:** Brucellosis is a particularly dangerous infection that can mimic various autoimmune multisystem diseases. Osteoarticular manifestations of chronic brucellosis (ChB), such as spondylitis, sacroiliitis, back pain, arthritis, bursitis, and tendinitis, make it difficult to timely diagnose with other clinically similar rheumatological diseases.

**Objective:** to study musculoskeletal disorders (MSD) symptoms in patients with chronic brucellosis to increase awareness among physicians.

**Results:** We analyzed the medical history of 156 ChB patients with MSD. The average age of patients with ChB was  $51.6 \pm 13.4$  years (max 81, min 17). ChB was not associated with living in rural areas, nor with a specific ethnic group. 136



(87.2%) patients had a positive epidemiological history: the alimentary route of infection was detected in 122 patients and the contact route in 14 patients. Back pain was registered in 58.3% of patients. Sacroiliitis confirmed by MRI was diagnosed in 19 out of 68 examined patients (27.9%). A positive ELISA result for the detection of antibodies to *Brucella* spp. IgG and IgA were detected in 60.8% and 23.7% of patients, respectively. Wright and Huddleson's results were positive in 30.1% and 54.8% of patients, respectively. Positive RF and Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies (ACCP) were detected in 22.4% and 10% of patients. The HLA-B27 antigen was found in 9 (23%) of 39 patients with ChB.

**Conclusions:** The polymorphism of clinical manifestations and laboratory and instrumental results made clear the need for differential diagnosis of ChB with rheumatoid arthritis (RA) and seronegative spondylitis (SpA). In the course of this study, we found reference points that will help the doctor determine the algorithm of action to verify the correct diagnosis and timely treatment.

**Keywords:** chronic brucellosis, osteoarticular manifestations, differential diagnosis, rheumatoid arthritis, seronegative spondylitis.

Түйіндеме

## СОЗЫЛМАЛЫ БРУЦЕЛЛЕЗ КЕЗІНДЕГІ ТІРЕК-ҚИМЫЛ АППАРАТЫНЫҢ ЗАҚЫМДАНУЫ. ӨЗІМІЗДІҢ ЗЕРТТЕУ НӘТИЖЕЛЕРІМІЗ

**Юлдуз М. Хайдарова**<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5475-8410>

**Гаухар М. Курманова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5768-0209>

**Анаркуль Б. Кулембаева**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3513-8467>

**Камка С. Омарова**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9313-4774>

<sup>1</sup> Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Клиникалық пәндер кафедрасы, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup> Алматы қалалық ревматология орталығы, Алматы қ., Қазақстан Республикасы.

**Кіріспе:** Бруцеллез – әртүрлі аутоиммунды көпжүйелі ауруларды еліктей алатын аса қауіпті инфекция. Созылмалы бруцеллездің (СБ) остеоартикулярлық көріністері, мысалы, спондилит, сакроилиит, арқадағы ауырсыну, артрит, бурсит, тендинит басқа клиникалық ұқсас ревматологиялық ауруларды уақтылы диагностикалауды қиындатады.

**Мақсаты:** дәрігерлердің хабардарлығын арттыру мақсатында созылмалы бруцеллезбен ауыратын науқастарда тірек-қимыл аппаратының (ТКА) белгілерін зерттеу.

**Нәтижелер:** Біз ТКА патологиясы бар 156 СБ диагнозымен пациентінің медициналық тарихын талдадық. СБ бар науқастардың орташа жасы  $51,6 \pm 13,4$  жасты құрады (макс. 81, мин 17). СБ ауылдық жерлерде тұрумен де, белгілі бір этникалық топпен де байланысты емес. 136 (87,2%) науқаста эпидемиологиялық анамнез оң болды: инфекцияның алиментарлы жолы 122 науқаста, байланыс жолы 14 науқаста анықталды. Бел аймағындағы ауырсыну 58,3% науқастарда тіркелген. МРТ арқылы расталған сакроилиит тексерілген 68 науқастың 19-ында (27,9%) анықталды. *Brucella* spp антиденелерін анықтау үшін оң ИФА нәтижесі. IgG және IgA сәйкесінше 60,8% және 23,7% науқастарда анықталды. Райт пен Хаддлсонның нәтижелері пациенттердің сәйкесінше 30,1% және 54,8% оң болды. Позитивті ревматоидты фактор (РФ) және циклдік цитрулинделген пептидке антиденелер пациенттердің 22,4% және 10% сәйкесінше анықталды. HLA-B27 антигені СБ бар 39 науқастың 9-ында (23%) табылды.

**Қорытынды:** Клиникалық көріністердің полиморфизмі және зертханалық және аспаптық нәтижелер ревматоидты артритпен (РА) және серонегативті спондилитпен (SpA) КБР дифференциалды диагностикасының қажеттілігін айқын көрсетті. Осы зерттеу барысында дәрігерге дұрыс диагнозды және уақтылы емдеуді тексеру үшін әрекет алгоритмін анықтауға көмектесетін анықтамалық нүктелерді таптық.

**Түйінді сөздер:** созылмалы бруцеллез, остеоартикулярлық көріністер, дифференциалды диагностика, ревматоидты артрит, серонегативті спондилит.

### Библиографическая ссылка:

Хайдарова Ю.М., Курманова Г.М., Кулембаева А.Б., Омарова К.С. Поражения опорно-двигательной системы при хроническом бруцеллезе. Результаты собственного исследования // Наука и Здравоохранение. 2023. 6(Т.25). С. 103-112. doi 10.34689/SH.2023.25.6.012

Khaidarova Yu.M., Kurmanova G.M., Kulembaeva A.B., Omarova K.S. Lesions of the musculoskeletal system in chronic brucellosis. Results of own research // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 6, pp. 120-128. doi 10.34689/SH.2023.25.6.012

Хайдарова Ю.М., Курманова Г.М., Кулембаева А.Б., Омарова К.С. Созылмалы бруцеллез кезіндегі тірек-қимыл аппаратының зақымдануы. Өзіміздің зерттеу нәтижелеріміз // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2023. 6 (Т.25). Б. 120-128. doi 10.34689/SH.2023.25.6.012

### Введение

Бруцеллез является наиболее распространенным зоонозным инфекционным заболеванием в мире, вызываемом мелкими внутриклеточными грамотрицательными коккобациллами рода *Brucella* [10, 41]. Бруцеллезом ежегодно заболевают более 500 000 человек [12, 45]. Казахстан является эндемичной зоной по бруцеллезу: ежегодная заболеваемость составляет 11,6 случаев на 100 000 населения [9]. Заболеваемость бруцеллезом людей в Республике Казахстан превышает средний показатель заболеваемости в целом по СНГ в 6-8 раз, хотя согласно последним статистическим данным, предоставленным в платформе Medinfo, заболеваемость бруцеллезом, снизилась за последние 5 лет. Причинами могут быть отсутствие учета хронических форм бруцеллеза [26, 31], снижение обращаемости сельских жителей за медицинской помощью, уменьшение объемов плановых диспансерных обследований людей, работающих в животноводстве, ненадежность лабораторной диагностики при хронических формах бруцеллеза, а также низкая осведомленность врачей об очаговых проявлениях ХБР. По результатам крупного исследования (2041 пациентов, Китай, 2018 г), у 90% пациентов имелись очаговые поражения [39]. Поражение опорно-двигательной системы (ОДС) служит одним из наиболее частых очаговых проявлений хронического бруцеллеза (ХБР) (10–85% пациентов) [1, 17, 23], и спектр поражений ОДС при ХБР включает артрит, бурсит, теносиновит, сакроилиит, спондилит и остеомиелит [17]. Из-за схожести симптомов поражения ОДС при ХБР и серонегативных спондилоартритов (СпА) [26, 8, 15, 50, 19, 48] возникают трудности дифференциальной диагностики между этими состояниями [47]. Воспаление илеосакрального сочленения (ИСС) (сакроилиит) является наиболее частым поражением ОДС при бруцеллезе [17, 35], наблюдается у 0–72% больных с поражением ОДС, 80% которых является односторонним [3, 5]. В 1998 году впервые описывали о трех случаях бруцеллезного сакроилиита, клинически похожего на грыжу диска поясничного отдела позвоночника с острыми болями нижней части спины, которая купировалась после адекватной антибактериальной терапии [33]. Сакроилиит при бруцеллезе бывает одно- или двусторонним и проявляется сильными болями в крестцовой области, усиливающимися при движении, особенно при ходьбе и наклонах туловища больного вперед [49]. Бруцеллез может поражать тело позвонка, с частотой 2-54%, вызывая спондилит, позвоночный диск, вызывая дисцит, или и то, и другое, приводя к спондилодисциту [17]. Боль в спине является наиболее распространенной жалобой при бруцеллезе позвоночника, о ней сообщает около половины пациентов [6, 24]. Периферические суставы поражаются реже, чем позвоночник с частотой 14-26% [17], по данным других авторов артрит может развиваться до 75-77% [1, 39] и может проявляться моноартикулярным, олигоартикулярным или полиартикулярным вариантами поражения суставов, сопровождающимся с симптомами воспаления [1].

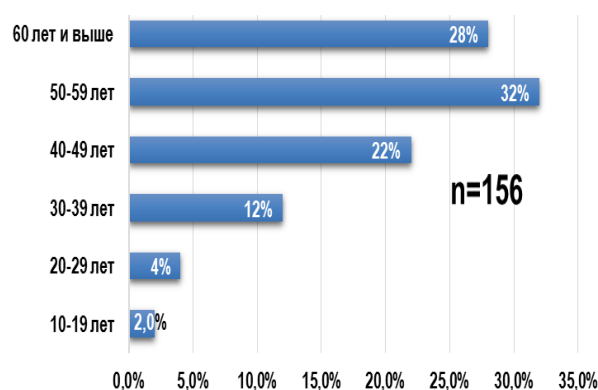
На ранних стадиях заболевания МРТ может быть полезным для выявления признаков спондилита, но начальные изменения неспецифичны для бруцеллезного спондилита и вызывает диагностическую сложность с спондилитами другой этиологии, в том числе при СпА [3]. В связи с этим для верификации диагноза большой фокус направлен на общеинтоксикационные симптомы (волнообразная субфебрильная лихорадка, лимфоаденопатия, ночная потливость, миалгия, астено-вегетативный синдром), эпидемиологический анамнез и лабораторные показатели. Согласно исследованиям, результаты серологических исследований оказались ненадежными в хронических формах инфекции и эпидемиологический анамнез игнорируется многими врачами, что усложняет диагностический поиск [21, 37].

**Цель:** изучить симптомы поражения ОДС у пациентов с хроническим бруцеллезом в целях увеличения осведомленности данной патологии среди врачей ревматологов и общей практики

**Материалы и методы:** Дизайн исследования – обсервационное поперечное. В исследование включены пациенты с диагнозом ХБР с признаками поражения ОДС, обратившиеся в городской ревматологический центр г. Алматы, Казахстан, с сентября 2019 г. по май 2022 г. Диагноз ХБР установлен на основе стандартного определения случая (СОС) [16]: при наличии у пациента положительных результатов подтверждающих лабораторных тестов: иммуноферментный анализ на определения IgG и IgA антител к *Brucella* spp., или реакция агглютинации Райта (1:200 и выше) или пластинчатая реакция агглютинации Хаддлсона. Для определения статистической разницы средних значений использована функция AVERAGE и определения стандартного отклонения в Microsoft Excel.

### Результаты.

Мы анализировали историю болезни 156 пациентов с диагнозом хронический бруцеллез (ХБР) с поражением опорно-двигательной системы (ОДС): 39 мужчин, 117 женщин. Средний возраст пациентов с ХБР составил  $51,6 \pm 13,4$  года (max 81, min 17). Возраст пациента в дебюте болезни составил  $45,8 \pm 14,2$  лет. В данной когорте чаще обращались к врачу пациенты в возрасте 50-59 лет (32%), пациенты 60 лет и выше 28% и пациенты 40-49 лет - 22% (Рисунок 1).

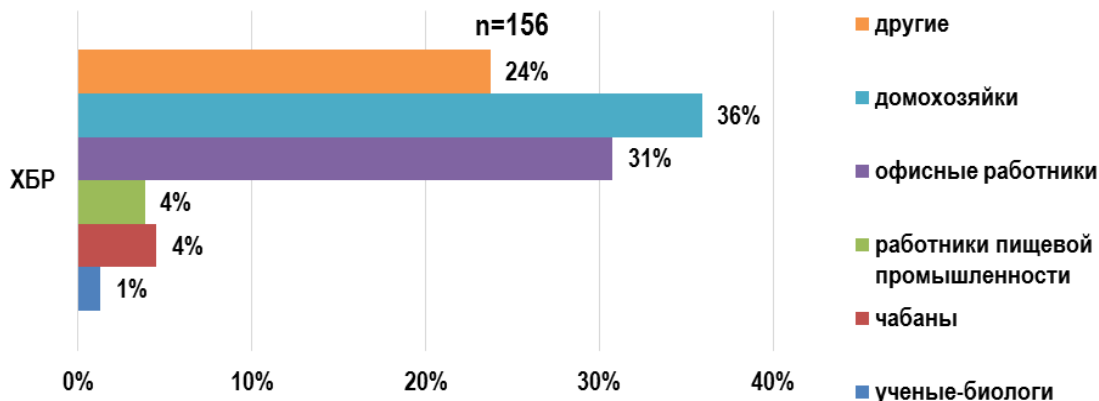


**Рисунок 1. Распределение пациентов с хроническим бруцеллезом по возрасту.**

(Figure 1. Age distribution of patients with chronic brucellosis).

ХБР не ассоциировался ни с проживанием в сельской местности, ни с определенной этнической группой. Жители сельской местности составили 30,8% (48) пациентов. Национальный состав пациентов: казахи 75%, русские 14%, уйгуры 9% и другие национальности – составили 6%. Профессиональная

характеристика пациентов: ученые биологи -2 (1,3%), чабаны – 6 (4%), работники пищевой промышленности – 6 (4%), офисные работники – 48 (31%), домохозяйки – 56 (36%), работники физического труда (водитель, дворник, разнорабочий, строитель и т.д.) – 38 (24%) пациент (Рисунок 2).



**Рисунок 2. Профессиональная характеристика пациентов с хроническим бруцеллезом.**

(Figure 2. Occupational characteristics of patients with chronic brucellosis).

Положительный эпидемиологический анамнез имели 136 (87,2%) пациентов: алиментарный путь заражения выявили у 122 пациентов и контактный путь у 14 пациентов. Согласно классификации хронических форм бруцеллеза, пациенты с ХБР были разделены на 2 группы: у 134 пациентов диагностирован первично-хронический бруцеллез (86%) и вторично-хронический бруцеллез выявлен у 22 пациентов (14%).

Кроме симптомов поражения ОДС, при ХБР наблюдали симптомы интоксикационного синдрома. Волнообразная субфебрильная лихорадка сопровождалась ознобом, ночной потливостью, болями в суставах, мышцах и костях (Рисунок 3).



**Рисунок 3. Характеристика обще инфекционных симптомов у пациентов с ХБР.**

(Figure 3. Characteristics of general infectious symptoms in patients with chronic brucellosis).

Поражение периферических суставов было одной из ведущих причин обращения за медицинской помощью пациентов с ХБР. Боль в суставах была зарегистрирована у 142 (91%) пациентов, при этом чаще характерно одновременное поражения мелких и крупных суставов. По нашим данным чаще встречались артралгия в коленных (62,7%), локтевых (18,3%), лучезапястных (10,5%) и мелких суставов кистей рук (39,4%). (Таблица 1).

Артрит встречался у 96(61,5%) пациентов: моноартрит у 19(20%) пациентов, олигоартрит у 22(23%), полиартрит наблюдался у 55(57%) пациентов. Полиартрит мелких

суставов кистей рук, реже стоп встречался у 34 (35,4%) пациентов с ХБР, тогда как полиартрит крупных суставов встречался только 10(10,3%) пациентов. Артрит плечевых суставов зафиксирован у 11(11,4%) пациентов, локтевых суставов у 11(11,4%), лучезапястных у 5(5,2%), тазобедренных у 13(13,5%), коленных у 33(34%), голеностопных суставов у 15(15,6%) пациентов с ХБР (таблица 2).

**Таблица 1.**

**Характеристика суставного синдрома при ХБР, n(%)**.  
(Table 1. Characteristics of articular syndrome in chronic brucellosis, n (%)).

| Признаки  | n=156     |
|---|-----------|
| <b>Артралгия</b>                                      | 142(91,0) |
| в том числе:  |           |
| Моноолигоартралгия                                    | 46(32,3)  |
| Полиартралгия   | 96 (67,7) |
| - Полиартралгия только крупных суставов               | 30(21,1)  |
| - Полиартралгия только мелких суставов                | 12 (8,4)  |
| -Полиартралгия одновременно крупных и мелких суставов | 54(38,0)  |
| <b>Артрит</b>   | 96(61,5)  |
| в том числе:  |           |
| Моноартрит  | 19(20,0)  |
| Олигоартрит   | 22(23,0)  |
| Полиартрит  | 55 (57,0) |
| -Полиартрит только крупных суставов                   | 10 (10,3) |
| -Полиартрит только мелких суставов                    | 34 (35,4) |
| -Полиартрит одновременно крупных и мелких суставов    | 11 (11,3) |

Боль в нижней части спины зарегистрирована у 91 пациентов (58,3%) с ХБР, но при этом у подавляющего большинства она была механической (дегенеративной) (84%), а воспалительный и смещенный ритм боли встречались у 7(8%) и 7 (8%) пациентов соответственно. Утренняя скованность в нижней части спины и пораженных суставах была выявлена у 70 (44,9%) пациентов с ХБР и она была значительно короче (5-20 минут) и исчезала сразу после начала физической активности.

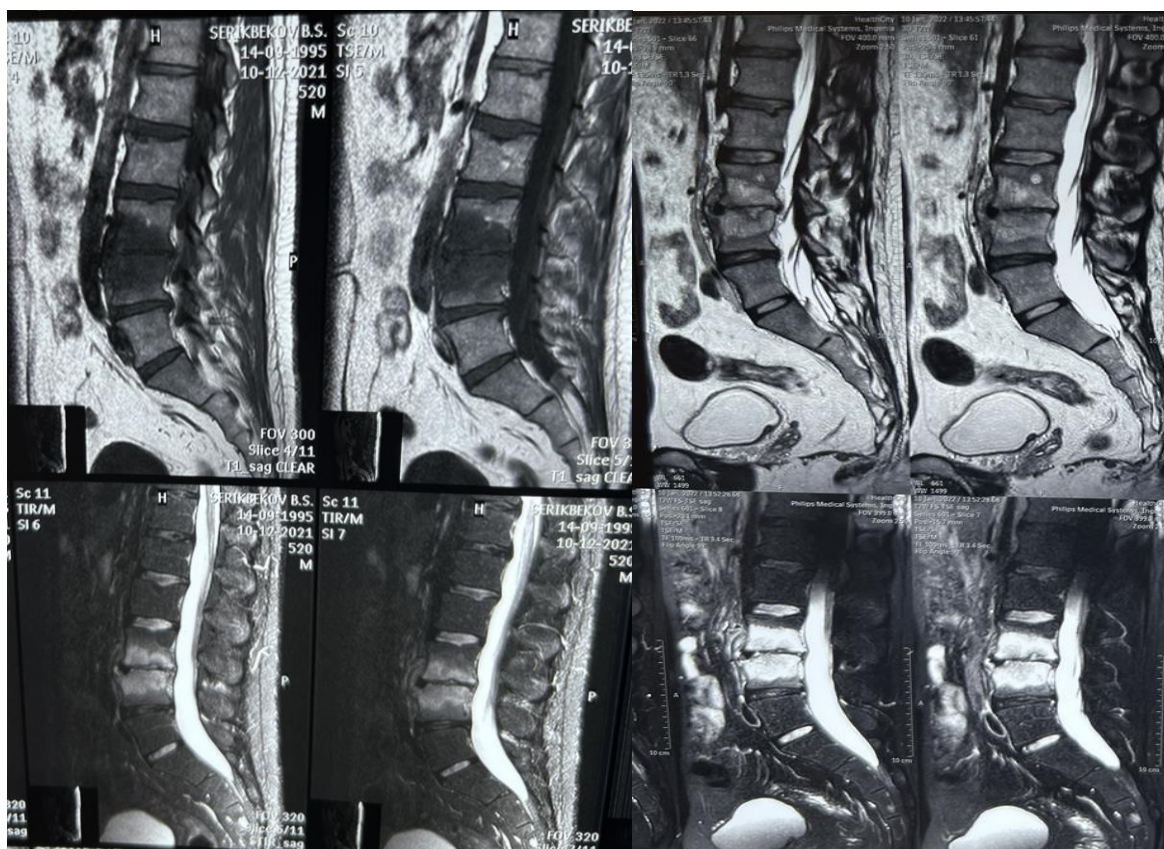
**Таблица 2. Характеристика поражения отдельных суставов при ХБР.** (Table 2. Characteristics of damage to individual joints in chronic brucellosis).

| Локализация суставного синдрома                                     | n=156    |
|---|----------|
| <b>Артралгия</b>  |          |
| Плечевой, n (%)   | 37(26)   |
| Локтевой, n (%)   | 26(18,3) |
| Лучезапястный, n (%)  | 15(10,5) |
| ПФС, ПМФС, ДМФС кистей, n (%)                                       | 56(39,4) |
| Тазобедренный n (%)   | 31(22)   |
| Коленный n (%)  | 89(62,7) |
| Голеностопный n (%)   | 24(17)   |
| Плюснефаланговые, межфаланговые, предплюсне-плюсневые суставы       | 12(8,5)  |
| Грудинно-реберные   | 2(1,4)   |
| Височно-нижнечелюстной  | 3(2,1)   |
| <b>Артрит</b>   |          |
| Плечевой n (%)  | 11(11,4) |
| Локтевой n (%)  | 11(11,4) |
| Лучезапястный n (%)   | 5(5,2)   |
| ПФС, ПМФС, ДМФС кистей n (%)  | 39(40)   |
| Тазобедренный, n (%)  | 13(13,5) |
| Коленный, n (%)   | 33(34)   |
| Голеностопный n (%)   | 15(15,6) |
| Плюснефаланговые, межфаланговые, предплюсне-плюсневые суставы n (%) | 7(7,2)   |
| Грудинно-реберные n (%)   | 1(1)     |
| Височно-нижнечелюстной n (%)  | 1(1)     |

Сакроилиит, подтвержденный МРТ, диагностирован у 19 из 68 обследованных (27,9%) пациентов с ХБР, при этом процесс был двусторонним у 7 (36,8%), односторонним – у 12 (63%) пациентов с ХБР. Бруцеллезный спондилит с поражением поясничных отделов позвоночника (ПОП) был зарегистрирован у 3 пациентов (2%): у двоих из них развился спондилосцит L3-L4 позвонков (рисунок1). На УЗИ сустава признаки тендинита и тендовагинита были выявлены у 18 (11,5%) пациентов, а бурсит был найден у 12 (7,7%) пациента с ХБР.

**Лабораторная диагностика**

Общий анализ крови, РФ и СРБ был проверен у 100% пациентов. Повышенная СОЭ выявлена у 83 (56%) пациентов из 148 обследованных пациентов с ХБР. Повышенный уровень СРБ у 36 (23,5%) пациентов. РФ показал положительный результат у 35 (22,4%) пациентов с ХБР. 108 пациенты с ХБР были обследованы на АЦЦП и у 10% был найден положительный результат. Антиген HLA-B27 обнаружен у 9 (23%) из 39 обследованных с ХБР. У пациентов с ХБР были выявлены положительные результаты ИФА на определения антител к Brucella spp. IgG у 95 (60,8%) пациентов, а IgA у 37 (23,7%) пациентов. Результаты реакции агглютинации Райта были положительными у 47 (30,1%) пациентов, а пластинчатая реакция агглютинации Хаддлсона у 84 (54,8%) пациентов (таблица 3).



**Рисунок 4. Мужчина 27 лет, городской житель, врач по профессии. МРТ ПОП – спондилосцит L3-L4 в подострой фазе, ретролистез L3, оссификация и отек передней продольной связки.**  
(Figure 4. Male, 27 years old, city resident, doctor. MRI of the spine - L3-L4 spondylodiscitis in the subacute phase, L3 retrolisthesis, ossification and swelling of the anterior longitudinal ligament).



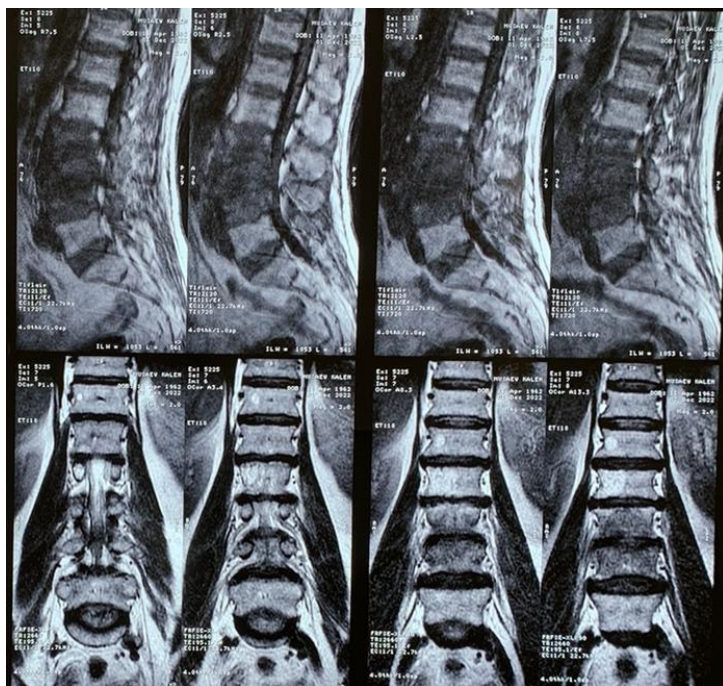


Рисунок 5. Мужчина 60 лет, житель села, чабан. МРТ ПОП - признаки спондилодисцита на уровне L3-L4 с образованием натёчника по заднему контуру L4 позвонка (не исключается специфического характера – бруцеллёз? туберкулёз?). Циркулярная протрузия межпозвонковых дисков L2-L3, L3-L4, L4-L5 с компрессией дурального мешка, сужением межпозвонковых отверстий. Гемангиома тел L1, L2 позвонков. Туберкулезный спондилит исключен.

Figure 5. Man, 60 years old, village resident, shepherd. MRI of the spine - signs of spondylodiscitis at the L3-L4 level with the formation of a leak along the posterior contour of the L4 vertebra (a specific nature cannot be excluded - brucellosis? tuberculosis?). Circular protrusion of intervertebral discs L2-L3, L3-L4, L4-L5 with compression of the dural sac, narrowing of the intervertebral foramina. Hemangioma of the L1, L2 vertebral bodies. Tuberculous spondylitis was excluded.

Таблица 3.

### Лабораторные показатели пациентов с ХБР.

(Table 3. Laboratory parameters of patients with chronic brucellosis).

| Показатели   | Результаты<br>n=156 |
|--|---------------------|
| СОЭ, n (%)   | 83 из 148 (56)      |
| СРБ, n (%)   | 36(23,5)            |
| HLA B27, n (%)                                     | 9 из 39 (23,0)      |
| РФ, n (%)  | 35 (22,4)           |
| АЦЦП, n (%)  | 10 из 108 (9,2)     |
| Реакция агглютинации Райта, n (%)                  | 47 (30,1)           |
| Пластинчатая реакция агглютинации Хаддлсона, n (%) | 84 (54,8)           |
| ИФА на определения IgG, n (%)                      | 95 (60,8)           |
| ИФА на определения IgA, n (%)                      | 37 (23,7)           |

### Обсуждения:

Хронический бруцеллез - зоонозное инфекционно-аллергическое заболевание, протекающее свыше шести месяцев, характеризуется выраженным полиморфизмом клинических проявлений с преимущественным поражением опорно-двигательной, нервной, мочеполовой et al. систем, склонностью к рецидивирующему течению [18]. Согласно клинической классификация (Н.Д. Беклемишев (1957), дополненной К.Б. Курмановой, А.К. Дуйсеновой (2002) различают 2 формы ХБР: первично-хронический (ПХБ) бруцеллез (отсутствие острой фазы при хроническом течении болезни) и вторично-хронический бруцеллез (ВХБ) (свыше 6 месяцев от дебюта острого начала заболевания [27]. По результатам данного исследования ПХБ встречался 6 раз чаще чем ВХБ (86% против 14%). При бруцеллезе различают 2 основных пути передачи возбудителя: контактный и алиментарный путь.

Контактный путь передачи - когда возбудитель проникает в организм через поврежденные кожные покровы. Алиментарный путь - когда возбудитель

попадает в организм при употреблении инфицированной пищи (молочные, реже мясные продукты). В эндемичных странах основным путем передачи бруцеллеза является употребление непастеризованных молочных продуктов, тогда как в развитых странах заражение происходит в основном в результате профессионального контакта с животными [49]. По результатам данного исследования подтвердили данный тренд: положительный эпидемиологический анамнез имели 136 (87,2%) пациентов: 78% из них заразились алиментарным путем, а 9% пациентов контактировали с животными. ХБР имеет значения выраженный профессиональный фактор: он наиболее распространен в сельской местности среди работников животноводства: чабаны, пастухи, доярки, ветеринарные и зоотехнические работники, сотрудники бактериологических лабораторий, рабочие мясокомбинатов, боен и предприятий, перерабатывающих шерсть [13, 36, 42]. Отличительная особенность современного бруцеллеза – рост заболеваемости среди непрофессиональных групп населения, включая детей, наряду с лицами, связанными с животноводством и переработкой продуктов животноводства [49]. Мы проанализировали профессии пациентов с ХБР: у 5% случаях в анамнезе осуществлялось выращивание скота (чабаны, ученый-биолог), 4% случаях был контакт через не пастеризованные пищевые продукты животноводства (повар, мясник, доярка) и в 91% случаев не было выявлено профессионального риска заражения бруцеллезом. Человек в любом возрасте восприимчив к бруцеллезной инфекции. По результатам одного исследования, в эндемичных странах бруцеллез чаще встречается в возрастной группе 15–35 лет [49], по другим источникам исследования 53,4% заболевших пациентов были в возрасте от 13 до 34 лет [15]. В настоящем исследовании 80% пациентов составил люди выше 40 лет, чаще всего за помощью к врачу обращались пациенты 50-59 лет. Согласно результату

метаанализа, во всех исследованиях мужчины составили 55% [15], а также результаты другого метаанализа соотношение мужчин и женщин составляло 2,64:1[50]. В настоящем исследовании соотношение мужчин: женщин с ХБР составил 1:4, то есть, женщин 4 раза больше, чем мужчин, хотя при бруцеллезной инфекции гендерный фактор не имеет диагностического значения. Данный фактор может помочь дифференциальной диагностике ХБР с СпА.

Многие крупномасштабные исследования симптомов поражения ОДС включали первую тройку клинических манифестации, после симптомов общепринятого синдрома [15, 24, 39, 50] (таблица 4). Артрит коленных, тазобедренных и голеностопных суставов является одним из наиболее распространенных видов поражения периферических суставов, также в процесс могут быть вовлечены плечевые, локтевые, лучезапястные, межфаланговые и грудино-ключичные суставы [17]. В нашем наблюдении артрит встречался у 61,5% пациентов в разных вариациях: моноартриты - 20%, олигоартриты – 23%, полиартриты – 57%. Данное отличие можно легко объяснить тем, что в исследование включили пациентов с поражением ОДС и соответственно частота артрита оказалась высокой (таблица 4). Важно отметить, что симметричный артрит пястно-фаланговых (ПФС), проксимальных межфаланговых суставов (ПМФС) встречался у 39 (40%) пациентов, вызывая затруднения в дифференциальной диагностике с ревматоидным артритом, особенно у РФ-позитивных пациентов с ХБР.

Боль в спине является наиболее распространенной жалобой при бруцеллезе позвоночника, о ней сообщает около половины пациентов [6, 24]. По результатам настоящего исследования, боль в спине зарегистрирована у 58,3% пациентов, что сопоставимо с литературными данными. Частота и характер боли в спине при ХБР зависит от вида поражения позвоночника: спондилит встречается у 10,2% больных, спондилоартроз - 12,2%, спондилодисцит - 5,8%,

спондилез - 8,6%, остеохондроз - 37,6% [28], хотя наиболее частым проявлением бруцеллеза является воспаление крестцово-подвздошных сочленений – сакроилит, что подтверждается в исследованиях Ariza J. (63 пациентов, Испания) [2], где характерная боль и признаки сакроилиита наблюдались примерно в 75% случаев. Вышеописанный признак часто игнорируется врачами в связи с наличием сопутствующих симптомов со стороны мышц, крестцовых и седалищных нервов и чаще расценивается, как ишиас или другие дегенеративно-дистрофические заболевания позвоночника [17, 26, 28, 34].

Воспалительная боль в спине (ВБС) характеризуется незаметным началом, улучшением после физических упражнений, отсутствием улучшения в покое и болью ночью, которая уменьшается при вставании и движении [7, 44]. Классическая ассоциация симптомов ВБС связаны с СпА. ВБС характерно для бруцеллезного спондилита (БС), при котором чаще поражается поясничный отдел позвоночника (ПОП), реже шейный отдел позвоночника (ШОП). БС клинически проявляется сильными болями в остистых отростках позвонков [26]. Механическая боль в спине (МБС), как правило, усиливается при движении и после физической нагрузки, обычно связаны с травмой или дегенеративным процессом и характеризуется более острым началом [29, 43]. При ХБР кроме ВБС также встречается МБС, так как при ХБР может развиваться остеохондрит или поражение межпозвонковых дисков с последующей деструкцией субхондрального отдела кости, быстрым развитием мощных остеофитов с обызвествлением продольных связок на уровне пораженного диска [18, 28]. МБС достоверно чаще встречается чем ВБС при ХБР: 84% против 8%. Кроме того, были зарегистрированы пациенты со смешанными болями в спине (СБС), которые имели характеристики и ВБС и МБС и такой ритм боли наблюдался у 7 (8%) пациентов с ХБР.

Таблица 4.

**Частота костно-суставных проявлений у больных с диагнозом ХБР по данным разных авторов [7].**

(Table 4. Frequency of osteoarticular manifestations in patients with chronic brucellosis according to data from different authors [7]).

| Источники                         | Частота поражения ОДС, % | Сакроилииты % | Спондилиты % | Спондило-дисциты % | Артриты %   | Боль в спине % | Артралгия % |
|-----------------------------------|--------------------------|---------------|--------------|--------------------|-------------|----------------|-------------|
| Esmailnejad-Ganji S.M. et al.[17] | 10-85                    | 80            | 54           | 6-85               | 14-26       | -              | -           |
| Dean A.S. et al.[15]              | -                        | 32            | 12           | -                  | 26          | 49             | 65          |
| T. Buzgan et al. [8]              | 25,3                     | 6,2           | 8,6          | -                  | 14,3        | 21,2           | 73,7        |
| W. Jiang et al.[24]               | -                        | -             | 13,1         | 2,2                | 26          | -              | 69,8        |
| Ariza J. et al. [2]               | -                        | 11,7          | 7,3          | -                  | 4,5         | 75             | 41,3        |
| Shi Y. et al.[39]                 | 87                       | 2             | 33           | -                  | 75          | 53             | 79          |
| Настоящее исследование            | <b>100</b>               | <b>18,1</b>   | <b>1,3</b>   |                    | <b>61,5</b> | <b>58,3</b>    | <b>91</b>   |

**Диагностика**

Исследования гемограммы и СОЭ не являются полезными для диагностики ХБР, однако во многих сообщениях, касаясь бруцеллезной инфекции наблюдалось ускорение СОЭ, что можно его рассматривать как полезный показатель для оценки эффективности терапии [30]. По результатам настоящего исследования, ускорение СОЭ выявлено у

83 (56%) пациентов из 148 обследованных пациентов с ХБР, а повышение СРБ у 36 (23,5%) пациентов.

Для подтверждения диагноза мы использовали ИФА на определения антител к Brucella spp. IgG (60,8%), IgA (23,7%), реакции агглютинации Райта (30,1%), пластинчатая реакция агглютинации Хаддлсона (54,8%), так как комбинация различных серологических тестов может быть полезной для верификации диагноза

[46]. Результаты лабораторных исследований подтверждают литературные данные. Например, ИФА на определения бруцеллезных антител были положительными только у 40-50% больных с бруцеллезом [20, 28]. Другие исследования показали, что у 75% пациентов с ХБР ИФА для определения IgG антител был положительным, а результаты реакции Райта и Хадлсона оказались менее надежными и показали положительный результат 39,3% и 51,7% соответственно [25].

Отмечается, что костно-суставные проявления ХБР, такие как сакроилиит, боль в спине, несимметричный артрит, затрудняют раннюю диагностику SpA у мужчин с дебютом заболевания до 45 лет. Особенное затруднение вызывает HLA-B27 позитивный пациент с ХБР. Два исследования (1978 и 1985 гг) продемонстрировали, что у пациентов с ХБР частота встречаемости данного антигена в два раза выше, чем в общей популяции [14, 22], но последующие исследования, проводимые в Турции не показали статистически значимую связь между бруцеллезным поражением ОДС с антигеном HLA-B27 [40]. По результату нашего исследования, антиген HLA-B27 обнаружен у 9 (23%) из 39 обследованных с ХБР, что подтверждает результаты последних исследований. Были зарегистрированы пациенты с ХБР с положительным результатом РФ и АЦЦП, которые вызывает трудности диагностики с РА. Данная проблема ранее тоже была описана индийскими учеными [38].

Рентгенография является диагностически ценным и доступным методом выявления различной степени поражения суставов и позвоночника [32]. Однако видимые рентген признаки появляются примерно через 3 месяца болезни, в связи с этим традиционная МРТ имеет ряд преимуществ перед другими методами визуализации и очень полезна для дифференциальной диагностики бруцеллезного поражения позвоночника (спондилит, спондилодисцит, сакроилиит) и других патологий позвоночника [11]. Например, в некоторых эндемичных зонах по бруцеллезу и туберкулезу, как Казахстан, несмотря на высоко чувствительность МРТ исследования, этиологию спондилита/спондилодисцита можно спутать, поэтому дифференциальную диагностику между этими состояниями обычно проводят на основании клинических проявления, результатов лабораторных и визуальных методов исследования [30, 32].

В ходе сбора жалоб, анамнеза болезни из жизни, подробного опроса эпидемиологического анамнеза, а самое главное физиологического осмотра наблюдались несколько особенностей пациентов с ХБР:

1. *Дисбаланс субъективных и объективных данных пациента.* Другими словами жалобы пациентов могут быть обильными и эмоциональными, но при объективном осмотре врач столкнется со скудными результатами обследования, что дает основание считать врачу возможность «симуляции» со стороны больного, но важно иметь виду, что у данного контингента людей поражаются центральная, вегетативная нервная система, и зачастую одновременно, а также добавляется ипохондрический

компонент в рамках астено-невротического синдрома. Все эти моменты в совокупности объясняют данную особенность пациентов с ХБР.

2. **Невозможность локализовать боль.** Во время обследования пациентов с ХБР мы столкнулись с таким явлением, когда пациент не может точно определить место боли, на вопрос «где болит? Сустав? Мышцы? Кость?», затрудняется ответить, начинает путаться и неоднократно менять свои жалобы. На такие состояния больного также имеется ответ: у пациента развивается «полиартронейромиооссалгия» - одномоментное поражение нервов, мышц, костей и суставов за счет политропности бруцеллы ко всем тканям организма.

Диагностика бруцеллеза начинается со сбора анамнеза. Тщательный и подробный сбор анамнеза имеет решающее значение для своевременной диагностики бруцеллеза позвоночника. Выяснение событий, которые могут указывать на взаимодействие с сельскохозяйственными животными, таких как профессиональная работа, или просто посещение эндемичных районов, может указывать на возможный бруцеллез [4]. Зачастую многими врачами игнорируется эпидемиологический анамнез, обще-инфекционные симптомы и множественные признаки поражения нервной, половой систем, в таких случаях ложно диагностируется SpA или РА, назначается соответствующая терапия, хотя лечение данных пациентов в корне отличается друг от друга, а диагностическая ошибка приведет к неверной лечебной тактике, которая может стать причиной трагического исхода.

#### **Заключение**

Полиморфизм костно-суставных проявлений ХБР в виде боли в спине, картины одно- или двухстороннего сакроилиита, артрита (моно/олиго/поли) затрудняет дифференциальную диагностику схожими по клинике заболеваниями. При бруцеллезной инфекции, в отличие от аутоиммунных болезней, воспаления суставов чаще является обратимым после лечения. Тщательный и подробный сбор анамнеза, в том числе эпидемиологического, а также положительные серологические тесты играют решающее значение для своевременной диагностики бруцеллезного поражения суставов. МРТ показывает высокую степень чувствительности к воспалительным изменениям ИСС позвоночника. Все случаи сакроилиита требуют тщательного анализа и сопоставления всех клинических и лабораторно-инструментальных данных пациента.

***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.*

*Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами.*

#### **Литература:**

1. *Adetunji S. A. [et al.]. A systematic review and meta-analysis of the prevalence of osteoarticular brucellosis //*



- PLoS Neglected Tropical Diseases. 2019. № 1 (13). С. 5–26.
2. Ariza J. [et al.]. Brucellar sacroiliitis: Findings in 63 episodes and current relevance // *Clinical Infectious Diseases*. 1993. № 6 (16). С. 761–765.
3. Arkun R., Mete B. Musculoskeletal Brucellosis // *Seminars in Musculoskeletal Radiology*. 2011. № 05 (15). С. 470–479.
4. Aydin G. [et al.]. Brucellar spondylodiscitis: a case report. // *International journal of clinical practice*. 2006. № 11 (60). С. 1502–5.
5. Bosilkovski M. [et al.]. Clinical sciences Osteoarticular Involvement in Brucellosis: Study of 196 Cases in the Republic of Macedonia // *Croatian Medical Journal*. 2004. № 6 (45). С. 727–733.
6. Bozgeyik Z. [et al.]. Magnetic resonance imaging findings of musculoskeletal brucellosis // *Clinical Imaging*. 2014. № 5 (38). С. 719–723.
7. Braun J., Inman R. Clinical significance of inflammatory back pain for diagnosis and screening of patients with axial spondyloarthritis // *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2010. Т. 69. № 7. С. 1264–1268.
8. Buzgan T. [et al.]. Clinical manifestations and complications in 1028 cases of brucellosis: a retrospective evaluation and review of the literature // *International Journal of Infectious Diseases*. 2010. № 6 (14). С. e469–e478.
9. Charypkhan D., Sultanov A.A., Ivanov N.P., Baramova Sh.A., Taitubayev M.K., Torgerson P.R. Economic and health burden of brucellosis in Kazakhstan // *Zoonoses and Public Health*. 2019. № 5 (66). С. 487–494.
10. Chelli Bouaziz M. [et al.]. Spinal brucellosis: a review // *Skeletal Radiology*. 2008. № 9 (37). С. 785–790.
11. Cobbaert K. [et al.]. Brucellar spondylodiscitis: case report // *Acta Clinica Belgica*. 2007. № 5 (62). С. 304–307.
12. Corbel M.J. [et al.]. Brucellosis in Humans and Animals, World Health Organization., Food and Agriculture Organization of the United Nations., International Office of Epizootics., World Health Organization, 2006. 102 c.
13. Corbel M.J. Brucellosis in humans and animals Brucellosis in humans and animals // WHO Library catalogue in publication Data. 2006. С. 1–88.
14. Dawes P.T., Ghosh S.K. Tissue typing in brucellosis // *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1985. №8 (44). С. 526–528.
15. Dean A.S. [et al.]. Clinical Manifestations of Human Brucellosis: A Systematic Review and Meta-Analysis // *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 2012. № 12 (6). С. 1–9.
16. Definition CDC. B. (*Brucella spp.*) C. <https://ndc.services.cdc.gov/case-definitions/brucellosis-2010>.
17. Esmailnejad-Ganji S.M., Esmailnejad-Ganji S.M.R. Osteoarticular manifestations of human brucellosis: A review // *World Journal of Orthopedics*. 2019. №2 (10). С. 54–62.
18. Fazylov V.Kh. Diagnosis and treatment of chronic brucellosis in real practice // *Practical Medicine*. 2014. №83 (7). С. 75–79.
19. Garip Y. [et al.]. Brucellosis in spondyloarthritis mimicking an exacerbation // *Acta Reumatologica Portuguesa*. 2014. № 4. С. 351–352.
20. Hasanjani Roushan M.R., Ebrahimpour S. Human brucellosis: An overview. // *Caspian journal of internal medicine*. 2015. № 1 (6). С. 46–7.
21. Hasanoglu I. [et al.]. Brucellosis as an aetiology of septic arthritis // *Tropical Doctor*. 2014. № 1 (44). С. 48–49.
22. Hodinka L. [et al.]. HLA-B27-associated spondylarthritis in chronic brucellosis // *The Lancet*. 1978. № 8062 (311). С. 499.
23. Janmohammadi N., Roushan M.R.H. False negative serological tests may lead to misdiagnosis and mismanagement in osteoarticular brucellosis // *Tropical Doctor*. 2009. № 2 (39). С. 88–90.
24. Jiang W. [et al.]. Epidemiological characteristics, clinical manifestations and laboratory findings in 850 patients with brucellosis in Heilongjiang Province, China // *BMC Infectious Diseases*. 2019. №1 (19). С. 1–6.
25. Karalnik B.V. Efficacy of various antibody assays and antigen-binding lymphocyte tests in the diagnosis of brucellosis in humans // *Medical Immunology*. 2006. № 4 (8). С. 567–72.
26. Khaidarova Y. [et al.]. Polymorphism Of Osteoarticular Manifestation Of Brucellosis Infection. A Review // *Interdisciplinary Approaches to Medicine*. 2020. № 1 (1). С. 22–33.
27. Khaidarova Y., Kurmanbekova M. Difficulties in differential diagnosis of early Seronegative spondyloarthritis in the conditions Epidemic zone for brucellosis // *Modern Science: actual problems of theory and practice*. 2021. С. 208–214.
28. Kurmanova K.B., Duisenova A.K. Brucellosis. Clinical aspects: monograph / Kurmanova K.B., Duisenova A.K., Almaty: Kitap, 2002. 252–270 c.
29. Lassiter W., Allam A.E. Inflammatory Back Pain. Treasure Island (FL), StatPearls Publishing, 2022. 3–10 c.
30. Lim K.B. [et al.]. Back pain secondary to brucella spondylitis in the lumbar region // *Annals of Rehabilitation Medicine*. 2012. № 2 (36). С. 282–286.
31. MEDINFORM <http://www.medinfo.kz/#/dpsraion>.
32. Namiduru M. [et al.]. Brucellosis of the spine: Evaluation of the clinical, laboratory, and radiological findings of 14 patients // *Rheumatology International*. 2004. № 3 (24). С. 125–129.
33. Özgül A. [et al.]. Acute brucella sacroiliitis: Clinical features // *Clinical Rheumatology*. 1998. № 6 (17). С. 521–523.
34. Rashbaum R.F. [et al.]. Sacroiliac Joint Pain and Its Treatment // *Clin Spine Surg*. 2016. № 2 (29). С. 42–48.
35. Rizkalla J.M., Alhreish K., Syed I.Y. Spinal Brucellosis: A Case Report and Review of the Literature // *Journal of orthopaedic case reports*. 2021. № 3 (11). С. 1–5.
36. Rolando I. [et al.]. Ocular manifestations associated with brucellosis: A 26-year experience in Peru // *Clinical Infectious Diseases*. 2008. № 9 (46). С. 1338–1345.
37. Roushan M. R. H. [et al.]. Cervical Spine Spondylitis with an Epidural Abscess in a Patient with Brucellosis: A Case Report // *The Journal of Critical Care Medicine*. 2019. № 3 (5). С. 103–106.
38. Sharma V., Sharma A. Infectious mimics of rheumatoid arthritis // *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2022. № 1 (36). С. 3–25.

39. Shi Y. [et al.]. Correction: Clinical features of 2041 human brucellosis cases in China (PLoS ONE (2018) 13: 11 (e0205500) DOI: 10.1371/journal.pone.0205500) // PLoS ONE. 2018. № 6 (14). С. 1–15.
40. Tuncer Ertem G. [et al.]. Osteoarticular involvement of brucellosis and HLA-B27 antigen frequency in Turkish patients // Diagnostic Microbiology and Infectious Disease. 2004. № 4 (48). С. 243–245.
41. Turgut M., Turgut A. T., Koşar U. Spinal brucellosis: Turkish experience based on 452 cases published during the last century // Acta Neurochirurgica. 2006. № 10 (148). С. 1033–1044.
42. Türksoy Ö., Tokgöz H., Toparli S. Unusual clinical presentations of brucellosis // Scandinavian Journal of Infectious Diseases. 2005. № 10 (37). С. 784.
43. Wahl E.C. [et al.]. Differential diagnosis of a patient with low back and toe pain // Journal of Manual and Manipulative Therapy. 2013. № 2 (21). С. 81–89.
44. Weisman M.H. Inflammatory Back Pain: The United States Perspective // Rheumatic Disease Clinics of North America. 2012. Т. 38. № 3. С. 501–512.
45. Wyatt H.V. Brucellosis and Maltese goats in the Mediterranean // Journal of Maltese History. 2009. № 2(1). С. 4–11.
46. Xu N. [et al.]. Evaluating the efficacy of serological testing of clinical specimens collected from patients with suspected brucellosis // PLoS Neglected Tropical Diseases. 2023. № 2 (17). С. 11–23.
47. Yang B. [et al.]. The Evaluation of the Clinical, Laboratory, and Radiological Findings of 16 Cases of Brucellar Spondylitis // BioMed Research International. 2016. (2016). С. 3–9.
48. Ye C. [et al.]. Human brucellosis mimicking axial spondyloarthritis: a challenge for rheumatologists when applying the 2009 ASAS criteria // Journal of Huazhong University of Science and Technology - Medical Science. 2016. № 3 (36). С. 368–371.
49. Young E.J. Brucella Species под ред. R. Mandell, G.L., Bennett, J.E. and Dolin, Philadelphia: Churchill Livingstone, 2010. С. 2921–2925.
50. Zheng R. [et al.]. A systematic review and meta-analysis of epidemiology and clinical manifestations of human brucellosis in China // BioMed Research International. 2018. № December 2016 (2018). С. 3–22.

**Контактная информация:**

**Хайдарова Юлдуз Мадихановна** - докторант Ph.D по специальности «Медицина», Казахстанский национальный университет имени Аль-Фараби, г. Алматы, Республика Казахстан; старший преподаватель кафедры Клинических дисциплин Казахского национального Университета имени Аль-Фараби; Ревматолог первой категории городского ревматологического центра г. Алматы

**Почтовый адрес:** 050005, Республика Казахстан, город Алматы, ул. Брусиловского дом 21, кв 10

**e-mail:** duzka\_0801@mail.ru; yulduz.khaidarova88@gmail.com

**Телефон:** +7 (707) 827 60 33

Received: 29 July 2023 / Accepted: 27 October 2023 / Published online: 28 December 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.6.013

UDC 616.31:614.2/24

## STUDY AND EVALUATION OF MEASURES ON INFECTIOUS SAFETY OF MEDICAL PERSONNEL AND PATIENTS WHEN PROVIDING DENTAL CARE IN ACCORDANCE WITH REGULATORY DOCUMENTS

Zhanna Zh. Tolegenova<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8174-2193>

Sholpan E. Tokanova<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0304-4976>

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

Zhanar M. Zhumanbayeva<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-8941-862X>

Kuralay E. Kalikhanova<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5995-3362>

Diana M. Tokanova<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9171-8565>

Sabina S. Sailaugalieva<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0652-5719>

<sup>1</sup> NJSC «Semey Medical University», Semey, Republic of Kazakhstan.

### Summary

**Introduction:** According to WHO and international experts, at the beginning of the new millennium, the problem of infectious safety of health care has acquired global proportions in all countries of the world, regardless of their level of development. The problem of combating infections associated with the provision of medical care (HCAI) is relevant in all countries of the world, that is, an increase in HCAI leads to an increase in mortality, morbidity and cost of treatment, as well as an increase in health risks for patients and medical personnel. According to medical experts, infection control was carried out, including universal precautions such as the use of protective measures and personal protective equipment to prevent the transmission of HIV and other measures, criminal methods through blood, protection of patients and healthcare workers from possible transmission of infection in medical and dental organizations. High risks of the spread of infections are a serious problem in dentistry, since dental care is the most common medical service among the population, and at the same time, the situation regarding HIV infection, hepatitis B and C continues to remain tense.

**Aim:** Study and evaluate measures to comply with infection safety in dental organizations in accordance with regulatory documents.

**Materials and methods:** To control the safe conduct of medical procedures, we conducted monitoring studies in dental institutions of the East Kazakhstan region and the Abay region (Ust-Kamenogorsk, Semey, Zaisan, Ayaguz, Kurchum, military hospital Semey) in order to reduce the incidence of hepatitis B and C, COVID-19 and HIV infection. The research was carried out on the basis of 11 dental institutions in the East Kazakhstan region and the Abay region from January to June 2023. Evaluation and monitoring using the assessment tool was carried out through direct observation of existing infection control practices in dental health care organizations.

**Results:** Failure to comply with infection control and safety, sanitary and hygienic requirements, safety of medical procedures, stages of disinfection and sterilization, medical waste management, insufficient provision of disposable medical products and personal protective equipment creates a risk of transmission of bloodborne infection.

Not all dental organizations understand the importance of knowledge and implementation of basic requirements and measures for the prevention of infections associated with the provision of medical dental care to the population.

**Conclusion:** The study proves the need to strengthen measures to control infection safety in dental institutions. The average percentage of compliance with infection control criteria in dental settings was less than 50%.

**Key words:** regulatory documents, infection control, infection safety in dentistry, monitoring, dental clinics.

### Резюме

## ИЗУЧЕНИЕ И ОЦЕНКА МЕРОПРИЯТИЙ ПО ИНФЕКЦИОННОЙ БЕЗОПАСНОСТИ МЕДИЦИНСКОГО ПЕРСОНАЛА И ПАЦИЕНТОВ ПРИ ОКАЗАНИИ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ В СООТВЕТСТВИИ С НОРМАТИВНЫМИ ДОКУМЕНТАМИ

Жанна Ж. Телегенова<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8174-2193>

Шолпан Е. Токанова<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0304-4976>

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

Жанар М. Жуманбаева<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-8941-862X>

Куралай Е. Калиханова<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5995-3362>

**Диана М.Токанова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-9171-8565>

**Сабина С. Сайлаугалиева<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-0652-5719>

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

**Введение:** По оценке ВОЗ и международных экспертов, в начале нового тысячелетия проблема инфекционной безопасности медико-санитарной помощи приобрела глобальные масштабы во всех странах мира независимо от уровня их развития. Проблема борьбы с инфекциями связанными с оказанием медицинской помощи (ИСМП) актуальна во всех странах мира, т.к. рост ИСМП приводит к увеличению показателей смертности, заболеваемости и стоимости лечения, а также увеличению риска для здоровья пациентов и медицинского персонала. По данным медицинских экспертов тщательный инфекционный контроль, включая универсальные меры предосторожности, таких как использование защитных мер и средств индивидуальной защиты для предотвращения передачи ВИЧ и других инфекций, передаваемых через кровь, защищает пациентов и медицинских работников от возможной передачи инфекции в медицинских и стоматологических организациях. Высокие риски распространения инфекций являются серьезной проблемой в стоматологии, так как стоматологическая помощь является самой распространенной медицинской услугой среди населения, и в то же время ситуация в отношении ВИЧ-инфекции, гепатитов В и С продолжает оставаться напряженной.

**Цель исследования:** Изучить и оценить мероприятия по соблюдению инфекционной безопасности в стоматологических учреждениях в соответствии нормативными документами.

**Материалы и методы:** Для контроля над безопасным проведением медицинских процедур нами было проведено мониторинговые исследования в стоматологических учреждениях ВКО и области Абай (г.Усть-Каменогорск, г.Семей, г.Зайсан, г.Аягуз, г.Курчум, военный госпиталь г.Семей) с целью снижения уровня заболеваемости населения гепатитами В и С, COVID-19, ВИЧ-инфекцией. Исследования проводились на базе 11 стоматологических учреждений ВКО и области Абай с января по июнь 2023 г. Оценка и мониторинг с использованием оценочного листа проводились методом прямого наблюдения за имеющимися практиками инфекционного контроля в стоматологических организациях здравоохранения.

**Результаты:** Несоблюдение инфекционного контроля и безопасности, санитарно-гигиенических требований, безопасности медицинских процедур, этапов дезинфекции и стерилизации, управления медицинскими отходами, недостаточное обеспечение одноразовыми изделиями медицинского назначения и средствами индивидуальной защиты создает риск передачи гемоконтактной инфекции.

Не все организации стоматологического профиля понимают важность знания и исполнения основных требований и мероприятий по профилактике инфекций, связанных с оказанием медицинской стоматологической помощи населению.

**Выводы:** Проведенное исследование доказывает необходимость усиления мер по контролю за инфекционной безопасностью стоматологических учреждений. Средний процент соответствия критериям инфекционного контроля в стоматологических учреждениях составил менее 50%.

**Ключевые слова:** нормативные документы, инфекционный контроль, инфекционная безопасность в стоматологии, мониторинг, стоматологические клиники.

Түйіндеме

## **НОРМАТИВТІК ҚҰЖАТТАРҒА СӘЙКЕС СТОМАТОЛОГИЯЛЫҚ КӨМЕК КӨРСЕТУ КЕЗІНДЕ МЕДИЦИНАЛЫҚ ҚЫЗМЕТКЕРЛЕР МЕН НАУҚАСТАРДЫҢ ИНФЕКЦИЯЛЫҚ ҚАУІПСІЗДІГІ БОЙЫНША ШАРАЛАРДЫ ЗЕРДЕЛЕУ ЖӘНЕ БАҒАЛАУ**

**Жанна Ж. Төлегенова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-8174-2193>

**Шолпан Е. Токанова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-0304-4976>

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

**Жанар М. Жуманбаева<sup>1</sup>**, <http://orcid.org/0000-0001-8941-862X>

**Куралай Е. Калиханова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-5995-3362>

**Диана М.Токанова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-9171-8565>

**Сабина С. Сайлаугалиева<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-0652-5719>

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

**Кіріспе:** Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының және халықаралық сарапшылардың пікірінше, жаңа мыңжылдықтың басында денсаулық сақтаудың инфекциялық қауіпсіздігі мәселесі әлемнің барлық елдерінде олардың даму деңгейіне қарамастан жаһандық ауқымға ие болды. Медициналық көмек көрсетуге байланысты инфекциялармен (МККБИ) күресу мәселесі әлемнің барлық елдерінде өзекті, өйткені МККБИ-ның артуы өлім-жітімнің, ауру-сырқаудың және емдеу шығындарының артуына, сондай-ақ науқастар мен медициналық қызметкерлердің денсаулығына қауіп төндіреді. Медициналық сарапшылардың пікірінше, мұқият инфекциялық

бақылау, оның ішінде қорғаныс шаралары мен жеке қорғаныс құралдарын қолдану сияқты әмбебап сақтық шаралары, АИТВ, қан арқылы жұғатын және басқа инфекциялардың таралуын болдырмау үшін, емделушілерді және медицина қызметкерлерін медициналық және стоматологиялық ұйымдарда инфекцияның ықтимал берілуінен қорғайды. Инфекциялардың таралу қауіпінің жоғары болуы стоматологиядағы күрделі мәселе болып табылады, өйткені стоматологиялық көмек халық арасында ең көп таралған медициналық қызмет болып табылады, сонымен бірге АИТВ-инфекциясына, В және С гепатиттеріне қатысты жағдай шиеленісуін жалғастыруда.

**Зерттеудің мақсаты:** Нормативтік құжаттарға сәйкес стоматологиялық мекемелерде инфекциялық қауіпсіздікті сақтау шараларын зерделеу және бағалау.

**Материалдар мен әдістер:** Медициналық процедуралардың қауіпсіз жүргізілуін бақылау үшін біз Шығыс Қазақстан облысы және Абай облысының стоматологиялық мекемелерінде (Өскемен, Семей, Зайсан, Аягөз, Күршім, Семей әскери госпиталь), халық арасында В және С гепатиті, COVID-19 және АИТВ-инфекциялық аурулардың жиілігін төмендету мақсатында мониторингтік зерттеулер жүргіздік. Зерттеу Шығыс Қазақстан облысы мен Абай ауданындағы 11 стоматологиялық мекеме базасында 2023 жылдың қаңтар-маусым айлары аралығында жүргізілді. Бағалау парағы пайдалану арқылы стоматологиялық денсаулық сақтау ұйымдарындағы инфекциялық бақылаудың қолданыстағы тәжірибесін тікелей бақылау арқылы бағалау және мониторинг жүргізілді.

**Нәтижелер:** Инфекциялық бақылау мен қауіпсіздікті, санитарлық-гигиеналық талаптарды, медициналық емшаралардың қауіпсіздігін, дезинфекциялау және зарарсыздандыру кезеңдерін, медициналық қалдықтармен жұмыс істеуді сақтамау, бір рет қолданылатын медициналық мақсаттағы бұйымдармен және жеке қорғаныс құралдарымен жеткіліксіз қамтамасыз етілуі, қан арқылы жұғатын инфекцияның таралу қауіпін тудырады.

Барлық стоматологиялық ұйымдар халыққа медициналық стоматологиялық көмек көрсетумен байланысты инфекциялардың алдын алу бойынша негізгі талаптар мен шараларды білудің және жүзеге асырудың маңыздылығын түсінбейді.

**Қорытынды:** Зерттеу стоматологиялық мекемелерде инфекциялық қауіпсіздікті бақылау шараларын күшейту қажеттігін дәлелдейді. Стоматологиялық мекемелерде инфекцияны бақылау критерийлеріне сәйкестіктің орташа пайызы 50%-дан аз болды.

**Түйінді сөздер:** нормативтік құжаттар, инфекциялық бақылау, стоматологиядағы инфекциялық қауіпсіздік, мониторинг, стоматологиялық клиникалар

#### **Bibliographic citation:**

Tolegenova Zh.Zh., Tokanova Sh.E., Baibussinova A.Zh., Zhumanbayeva Zh.M., Kalikhanova K.E., Tokanova D.M., Sailaugalieva S.S. Study and evaluation of measures on infectious safety of medical personnel and patients when providing dental care in accordance with regulatory documents // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 6, pp. 113-121. doi 10.34689/SH.2023.25.6.013

Төлегенова Ж.Ж., Токанова Ш.Е., Байбусинова А.Ж., Жуманбаева Ж.М., Калиханова К.Е., Токанова Д.М., Сайлаугалиева С.С. Изучение и оценка мероприятий по инфекционной безопасности медицинского персонала и пациентов при оказании стоматологической помощи в соответствие с нормативными документами // *Наука и Здоровье*. 2023. 6(Т.25). С. 113-121. doi 10.34689/SH.2023.25.6.013

Төлегенова Ж.Ж., Токанова Ш.Е., Байбусинова А.Ж., Жуманбаева Ж.М., Калиханова К.Е., Токанова Д.М., Сайлаугалиева С.С. Нормативтік құжаттарға сәйкес стоматологиялық көмек көрсету кезінде медициналық қызметкерлер мен науқастардың инфекциялық қауіпсіздігі бойынша шараларды зерделеу және бағалау // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2023. 6 (Т.25). Б.113-121. doi 10.34689/SH.2023.25.6.013

#### **Introduction**

According to WHO and international experts, at the beginning of the new millennium, the problem of infectious safety of health care has acquired global proportions in all countries of the world, regardless of their level of development [22].

Every year, hundreds of millions of patients around the world are exposed to infections associated with receiving health care services in outpatient care settings. The main and most dangerous infections for human health are hepatitis B and C and HIV infection. The risk of contracting these infections is highest in the intensive care unit, long-term hospitalization, and the use of invasive treatment methods [12].

Research into patient infection safety began in the 1950s and 1960s. However, not enough attention was paid

to this problem at that time. Factual information on morbidity began to be collected and analyzed in the early 1990s. The most famous at that time was a study of medical practice conducted in the United States at Harvard in 1991 [21].

Healthcare-associated infections (HCAs) are the most important problem in ensuring the quality of medical care and creating a safe environment for patients and staff in medical care organizations, which can lead to the spread of negative consequences for the health of patients, staff and the economy of the state [5].

The problem of combating infections associated with the provision of medical care (HCAI) is relevant in all countries of the world, that is, an increase in HCAI leads to an increase in mortality, morbidity and cost of treatment, as well as an increase in health risks for patients and medical personnel [8].

According to medical experts, infection control was carried out, including universal precautions such as the use of protective measures and personal protective equipment to prevent the transmission of HIV and other measures, criminal methods through blood, protection of patients and healthcare workers from possible transmission of infection in medical and dental organizations [4].

The problem of nosocomial infection is one of the most acute in medicine, and this problem affects not only the medical, but also the social and economic aspect of the development of the state. This problem is also relevant for dental institutions. One of the significant factors affecting the health of medical staff and patients is microbial contamination. The leading role in the development and spread of infections is played by strains of microorganisms that live in the oral cavity, saliva, and blood. And blood and saliva become dangerous during the incubation period of many diseases, such as parenteral hepatitis and HIV infection. Infectious diseases may be asymptomatic, and patients may not be aware that they have the disease or may hide it, thereby facilitating its spread [15]. When dental equipment operates, microorganisms are released into the air of the work area, and employees are completely unprotected from airborne infection. Therefore, special attention should be paid to compliance with infection control rules in the dental office [16].

One of the most important measures to prevent the transmission of HCAI is infection control. It is especially relevant for dental clinics, where the doctor usually does not see the patient's medical history, but deals only with the oral cavity, which is one of the first areas of clinical manifestation of a number of infectious diseases, including HIV infection [1].

In the professional activities of a dentist, it is necessary to pay special attention to the possible impact of various risk factors for infection, including blood-borne infections [3].

High risks of the spread of infections are a serious problem in dentistry, since dental care is the most common medical service among the population, and at the same time, the situation regarding HIV infection, hepatitis B and C continues to remain tense [14].

In dentistry, a particularly pressing problem is associated with a sharp increase in the number of patients with odontogenic inflammatory diseases, which have begun to acquire a long-term and recurrent course.

When providing dental care, microorganisms found in the oral cavity, saliva, blood, directly or through contaminated objects, instruments and materials can lead to professional infection of medical personnel, as well as infection of patients. The source of infection can be patients and medical workers suffering from acute and chronic forms of purulent-septic diseases, viral hepatitis, syphilis, HIV-infected people, as well as asymptomatic carriers of other pathogenic microorganisms [7].

One of the main reasons for the infection of patients with blood-borne viral infections at a dental appointment is considered to be the lack of sufficient sanitary and hygienic knowledge and skills among medical personnel, as well as their violation of sanitary and epidemiological norms and rules, unsatisfactory quality of processing of instruments and equipment for carrying out therapeutic and diagnostic

procedures, the use of ineffective means and methods of disinfection, pre-sterilization cleaning and sterilization [7].

An important aspect of the prevention of occupational infection is the constant use of individual protection means: in addition to the gown, caps, masks, gloves, apron, mandatory use of protective glasses or screen. When performing medical services, you must use disposable gloves. Hand disinfection requirements must be strictly observed, depending on the medical procedure performed and the required level of reduction microbial contamination of the skin, follow the recommendations for the use of a specific product antiseptic [6].

The main factors creating the threat of nosocomial transmission of infections in dental institutions are: non-compliance of equipment with the necessary equipment standards, workload of doctors, staffing shortages, especially of mid-level and junior medical personnel, non-compliance with personal protective measures, low alertness regarding infection of medical workers both in government and in private dental clinics, skin damage, doctors ignoring prior reading of the entries in medical documents. To the listed risk factors it is necessary to add unacceptable neglect in the daily practice of dentists to the rules of asepsis and antisepsis [2].

The increasing incidence of nosocomial infections of the oral cavity necessitates improving the system of infection safety and infection control in dentistry.

**The purpose of the study:** Study and evaluate measures to comply with infection safety in dental organizations in accordance with regulatory documents.

**Materials and methods:**

To control the safe conduct of medical procedures, we conducted monitoring studies in dental institutions of the East Kazakhstan region and the Abay region (Ust-Kamenogorsk, Semey, Zaisan, Ayaguz, Kurchum, military hospital Semey) to reduce the incidence of hepatitis B and C, COVID-19, and HIV infection.

The research was carried out on the basis of 11 dental institutions in the East Kazakhstan region and the Abay region from January to June 2023.

During the assessment and monitoring, the assessment sheet "Assessment of the infection safety and infection control system in dental institutions" was used. Methods used include direct observation of infection control in dental health care settings, as well as demonstrations and direct participation. This assessment sheet was developed independently by the authors. The evaluation sheet consists of 25 criteria, 7 points (infection control and safety, sanitary and hygienic requirements, safety of medical procedures, disinfection, disinfection and pre-sterilization cleaning, sterilization of dental instruments and materials and medical waste management) and four columns for entering the names of criteria, assessments on performance or non-performance and their notes.

The evaluation of the criteria was carried out taking into account all the fulfilled requirements included in their composition. If one of them is not met, the entire criterion is assessed as not being met. At the end of the assessment, to summarize the results, the percentage of fulfilled criteria is calculated for departments and for the healthcare organization as a whole.

**Criteria for selecting study participants:**

*Inclusion criteria:* Dental institutions that agreed to participate in the study.

*Exclusion criteria:* Dental institutions that refused to participate in the study.

**Regulatory basis of the study.**

1) Order of the Minister of Health of the Republic of Kazakhstan dated August 11, 2020 No. KR DSM - 96/2020 "On approval of the Sanitary Rules "Sanitary and Epidemiological Requirements for Healthcare Facilities";

2) Order of the Minister of Health of the Republic of Kazakhstan dated December 2, 2022 No. KR DSM-151 "Sanitary and epidemiological requirements for the organization and implementation of sanitary and anti-epidemic, sanitary and preventive measures to prevent infections associated with the provision of medical care";

3) Acting order Minister of Health of the Republic of Kazakhstan dated November 5, 2021 No. KR DSM - 111. On approval of accreditation standards for medical organizations;

4) Improving infection prevention and control at the health care facility level. Preliminary practical guidance for promoting the implementation of World Health Organization (WHO) guidelines on the main components of infection prevention and control programs (<http://www.who.int/infection-prevention/tools/core-components/en/>, accessed 12 January 2019).

5) Order of the Minister of Health of the Republic of Kazakhstan dated November 12, 2021 No. KR DSM-114. Registered with the Ministry of Justice of the Republic of Kazakhstan on November 15, 2021 No. 25151. On approval of the Sanitary Rules "Sanitary and epidemiological requirements for the organization and implementation of sanitary and anti-epidemic, sanitary and preventive measures to prevent particularly dangerous infectious diseases."

6) Order of the Minister of Health of the Republic of Kazakhstan dated May 26, 2021 No. KR DSM - 44. Registered with the Ministry of Justice of the Republic of

Kazakhstan on May 28, 2021 No. 22869 "On approval of the Sanitary Rules "Sanitary and epidemiological requirements for the organization and conduct of sanitary and anti-epidemic, sanitary preventive measures for viral hepatitis and HIV infection."

7) Order of the Minister of Health of the Republic of Kazakhstan dated November 30, 2020 No. KR DSM-219/2020. Registered with the Ministry of Justice of the Republic of Kazakhstan on December 2, 2020 No. 21704 "On approval of the rules for providing information on medical waste."

**Ethical issues in conducting research:**

All dental institutions that agreed to participate in the study were familiarized with the goals and objectives of the study. No intervention in the human body was planned. Everyone was guaranteed confidentiality and security of personal data. All materials obtained during the study were used only for scientific purposes. To maintain the confidentiality of data on dental institutions, each medical organization was coded in capital letters of the Latin alphabet.

The study was conducted in 2 cities of regional significance in the Abay and East Kazakhstan regions.

To collect data, letters were sent to the chief physicians of dental clinics with information about the study and a request for assistance in collecting data for the scientific study.

Duration of the study: from January to June 2023.

This work was carried out as part of a dissertation on the topic: "Study and assessment of the quality of ensuring infectious safety of medical personnel and patients when providing dental care."

**Results**

Based on the results of the assessment, indicators were determined that characterize the infection control system status in dental institutions.

The results of the assessment and monitoring of the infection control system in dental institutions are presented in Table 1.

Table 1.

**Results of assessment the infection control status in dental institutions according to assessment criteria**

| №                                 | Group of evaluation criteria   | % fulfillment of criteria by dental public health |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|-----------------------------------|--|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
|                                   |  | A   | B  | C  | D  | E  | F  | G  | H  | I  | J  | K  |
| 1                                 | Infection control and safety   | 50  | 50 | 75 | 50 | 50 | 50 | 75 | 50 | 50 | 50 | 50 |
| 2                                 | Sanitary and hygienic requirements   | 50  | 50 | 50 | 75 | 75 | 50 | 50 | 50 | 50 | 25 | 50 |
| 3                                 | Safety of medical procedures   | 50  | 25 | 50 | 50 | 50 | 25 | 50 | 50 | 50 | 25 | 25 |
| 4                                 | Disinfection   | 50  | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 0  | 50 | 0  |
| 5                                 | Disinfection and pre-sterilization cleaning of dental instruments, equipment and materials | 30  | 60 | 60 | 60 | 30 | 30 | 60 | 30 | 30 | 60 | 30 |
| 6                                 | Sterilization of dental instruments and materials  | 40  | 20 | 60 | 60 | 80 | 20 | 20 | 20 | 40 | 40 | 40 |
| 7                                 | Medical waste management   | 30  | 60 | 60 | 60 | 60 | 30 | 30 | 60 | 60 | 30 | 30 |
| Total number of criteria executed |  | 12  | 11 | 15 | 15 | 15 | 9  | 12 | 11 | 11 | 11 | 9  |
| Total number of criteria observed |  | 25  | 25 | 25 | 25 | 25 | 25 | 25 | 25 | 25 | 25 | 25 |



As can be seen from Table 1, according to the first criterion "Infection control and safety", deficiencies were identified in almost all dental institutions; on average, the fulfillment of the criterion is 54.5%. Thus, the package of regulatory legal acts on infection prevention is not fully available. Some organizations do not have an infection control commission. When assessing indicators characterizing the state of the infection control system in dental healthcare institutions, it was established that insufficient quantities of equipment, tools and consumables for infection prevention (sterile and examination gloves, disposable saliva ejectors, syringes, pulp extractors and antiseptics) are purchased. Not all institutions carry out measures to protect the health of medical staff.

Sanitary and hygienic requirements are not sufficiently observed in many dental institutions; on average, the percentage of fulfillment of the criterion is 52.3%. Thus, the area of dental offices does not meet hygienic requirements. The ventilation and exhaust system does not meet the standards and, moreover, it is not in working condition. Many dental facilities require renovations (the paint on the wall is missing in places, the floors are worn out, the tiles are cracked).

According to the criterion "Safety of medical procedures", implementation was 41%. The main disadvantages are the lack or insufficient use of personal protective equipment (gloves, masks, goggles, puncture-resistant shoes), bibs and disposable wipes for patients, and no antiseptic mouth rinses.

There were deficiencies in the disinfection and pre-sterilization cleaning of dental instruments, equipment and materials (on average, the percentage of fulfillment of the criteria was 41% and 43.6%). In the section "Disinfection" two dental institutions were not carried out (0%). The reasons for non-compliance are as follows: according to the disinfection and cleaning regime by zone. The rules for pre-sterilization cleaning of instruments are not followed.

The steady increase in the emergence of antibiotic-resistant organisms and microorganisms resistant to disinfectants aggravates the problem of combating the occurrence of nosocomial infections. This necessitates

compliance with the rules of disinfection, pre-sterilization cleaning, and sterilization.

There were shortcomings in the sterilization of dental instruments and materials (on average, the percentage of fulfillment of the criterion is 40%), and many dental offices did not have separate rooms for central sterilization. Most dentists do not have a dry-heat oven, and some institutions do not have an autoclave. The logbook for registering the receipt and issuance of instruments was not carried out correctly, and the sequence, the process of packing items, and the assembly of boxes was not observed.

According to the criterion "Medical waste management", the percentage of fulfillment of the criterion is 46.4%, in particular, in some institutions, when handling sharps waste, safety rules and sanitary standards are not observed. There is no system for sorting waste into appropriate containers.

Thus, from the above it follows that not all dental organizations understand the importance of knowledge and compliance with the basic requirements and measures for the prevention of infections associated with the provision of medical dental care to the population. Failure to comply with infection control and safety, sanitary and hygienic requirements, safety of medical procedures, stages of disinfection and sterilization, medical waste management, insufficient provision of disposable medical products and personal protective equipment creates a risk of transmission of bloodborne infection.

The results of the number of fulfilled assessment criteria for the state of infection control in percentage are presented in Table 2.

From Table 2 it can be seen that the total number of criteria and the total number of observed criteria are 25. The total number of executable IC criteria is from 9 to 15 criteria. As a result of the assessment sheet, it was found that the average percentage of compliance with infection control criteria in dental institutions of East Kazakhstan region and the Abay region is from 32% to 58%, with an average of 45%.

The percentage of fulfillment of the criteria is presented in Figure 1

Table 2.

Number of fulfilled assessment criteria for infection control status as a percentage.

| № | Criteria indicators                           | Number and % of fulfillment of criteria by dental PH |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | Average meaning |                 |
|---|---|--|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----------------|-----------------|
|   |   | A  | B   | C   | D   | E   | F   | G   | H   | I   | J   | K   |                 |                 |
| 1 | Total number of criteria                      | 25   | 25  | 25  | 25  | 25  | 25  | 25  | 25  | 25  | 25  | 25  | 25              | Average meaning |
| 2 | Total number of executables IC criteria       | 12   | 11  | 15  | 15  | 15  | 9   | 12  | 11  | 11  | 11  | 9   |                 |                 |
| 3 | Total number of observed IC criteria          | 25   | 25  | 25  | 25  | 25  | 25  | 25  | 25  | 25  | 25  | 25  |                 |                 |
| 4 | % fulfillment of IC criteria in public health | 43%  | 45% | 58% | 58% | 57% | 37% | 44% | 44% | 40% | 40% | 32% | 45%             |                 |

Analysis of compliance with a set of hand hygiene measures showed no differences in organizations with and without problems in water supply ( $p = 0.303$ ). Among organizations that do not have problems with water supply, 57.1% ( $n=4$ ) comply with a set of hand hygiene measures, and 42.9% ( $n=4$ ) don't comply, while organizations with water supply problems 25% ( $n= 1$ ) try

to comply with a set of hand hygiene measures, and 75% ( $n=3$ ) don't comply.

Only 28.6% ( $n=2$ ) of the medical personnel of organizations, observing their own protection when receiving patients, take measures to protect the patients themselves, and 71.4% ( $n=5$ ) answered that they do not comply with measures to protect patients.

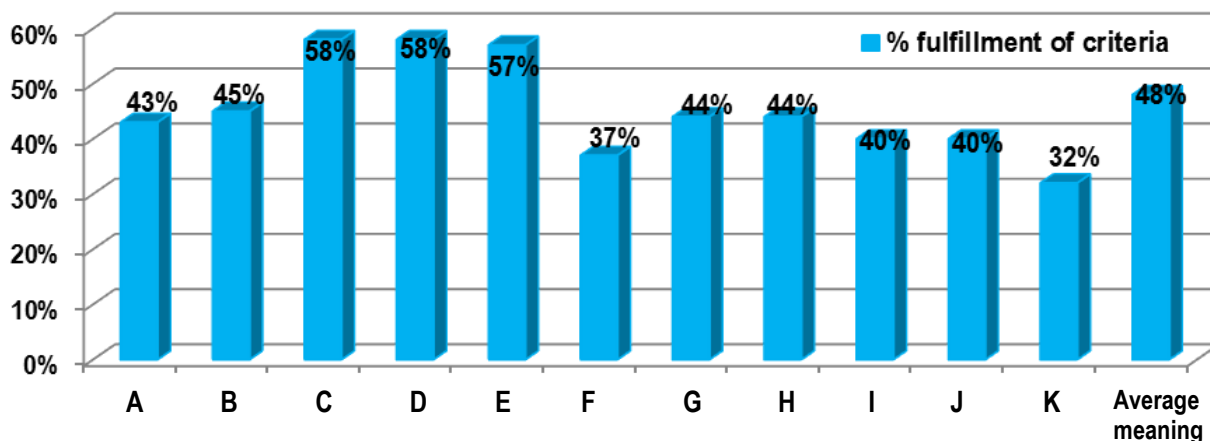


Figure 1. Percentage of fulfillment of criteria.

At the same time, 25% (n=1) of organizations that don't comply with the protection of medical personnel take measures to protect patients from infection, and 75% (n=3) do not take measures to protect patients, the differences are not statistically significant (p=0.898).

The connection between the implementation of measures to protect patients and compliance with general rules for disinfection and cleaning of instruments is presented in Table 3.

Table 3.

**The connection between the implementation of measures to protect patients and compliance with general rules for disinfection and cleaning of instruments**

|  |     | Compliance with general rules for disinfection and cleaning of instruments |       |
|--|-----|--|-------|
|  |     | Yes  | No    |
| Carrying out patient protection measures | Yes | Frequency  | 2     |
|  |     | %  | 25,0% |
|  | No  | Frequency  | 6     |
|  |     | %  | 75,0% |

General rules for disinfection and cleaning of instruments are followed by 72.7% (n=8) of organizations and not followed by 27.3% (n=3) of organizations. At the same time, 75% (n=6) of organizations that comply with general rules for disinfection and cleaning of instruments do not take measures to protect patients (p=0.782).

The situation regarding compliance with sanitary and epidemiological control requirements is influenced by the presence of an infection control commission (ICC). In organizations where a ICC operates, 50% (n=3) of organizations take measures to protect patients from infection, and 50% (n=3) do not comply, while in organizations that do not have a ICC, 100% (n=5) do not take measures to protect patients from infection (p=0.064).

**Discussion**

Healthcare-associated infections (HCAI) are of great concern to patients and cause significant medical, social and economic harm. National and multicenter studies covering dozens of different countries have found that the incidence of patients with at least one nosological form of HCAI ranges from 3.5 to 12% [23].

In our study, according to the first criterion "Infection control and safety", deficiencies were identified in almost all dental institutions; on average, the fulfillment of the criterion is 54.5%.

Equally important for promoting the health of patients and staff in health care facilities are safe and sanitary conditions, which include the availability of good-quality water, hygiene, waste collection, disposal and disposal, as well as the availability of sufficient personal protective equipment. Low and middle-income countries estimate that 50% of sites do not have running water, 33% do not have adequate sanitation facilities, 39% do not have adequate infectious waste disposal facilities, 73% do not have sterilization equipment, and 59 % do not have a reliable power supply [13]. In our study, sanitary and hygienic requirements were met on average 52.3%. Because the area of dental offices does not meet hygienic requirements. Many dental facilities are in need of repairs (the paint on the walls is missing in places, the floors are worn out, the tiles are cracked).

In our study on the section "Disinfection and pre-sterilization cleaning of dental instruments, equipment and materials," the fulfillment of the criteria averaged 41% and 43.6%.

According to international experts, Lebanese dentists widely apply certain basic infection control measures, such as hand hygiene (90.1%), use of gloves (92.4%) and masks (89.1%), but poorly address other important issues such as such as occupational hazards, medical history, impression disinfection, hazardous dental waste disposal and handpiece sterilization, endodontic instruments and burs. This has resulted in low levels of overall compliance with infection control [9, 10, 11, 19]. In our study, when assessing the section "Safety of medical procedures," the following shortcomings were identified (on average, the percentage of fulfillment of the criterion is 41%): personal protective equipment (gloves, masks, goggles, puncture-resistant shoes), bibs and disposable napkins for patients are not used; rinse the mouth with an antiseptic.

In our study, the completion rate for sterilization of dental instruments and materials averages 40%. That is, most dental institutions do not have a dry-heat oven, and some institutions do not have an autoclave. All of the above can lead to an increase in the emergence of antibiotic-resistant organisms and microorganisms resistant to

disinfectants. This necessitates the choice of a rational method of disinfection and sterilization of instruments.

According to some researchers [16, 17, 18, 20] the risk of infection is underestimated by professionals despite the frequent occurrence of incidents involving cutting and piercing objects. Based on this, it is important to understand that the implementation of available preventive measures and effective preventive measures should be based on an individual analysis of the risk of infection. According to our study, the criterion "Medical waste management" was met only on average 46.4%, which means that in some institutions safety rules and sanitary standards are not followed when handling sharps waste.

### Conclusion

The study proves the need to strengthen measures to control infection safety in dental institutions. The average percentage of compliance with infection control criteria in dental settings was less than 50%.

According to the literature, this problem is observed not only in our country, but also in foreign countries. The risk of infection of persons involved in the provision of dental care with HIV, parenteral hepatitis and other blood-borne infections is not reduced. Particular attention should be paid to compliance with the requirements stipulated by regulatory documents, sanitary and hygienic requirements, safety rules when performing professional duties, compliance with manipulation algorithms, and work with medical waste.

From the above it follows that the conducted research of organizational, preventive and anti-epidemic measures made it possible to study and assess the state of anti-epidemic support, determine priorities for anti-epidemic activities and further improve the infection control system in dental organizations of the East Kazakhstan region and the Abay region to reduce the risk of infections associated with the provision of medical care, assistance in providing dental care to the population.

**Authors' contribution:** *The work was carried out as part of a doctoral dissertation on the topic: "Study and assessment of the quality of ensuring infectious safety of medical personnel and patients when providing dental care." All authors contributed to the writing of this article.*

**Conflict of interest:** *No conflict of interest declared.*

**Publication information:** *The authors declare that this material has not been previously submitted for publication in other journals.*

**Funding:** *During this work there was no funding from third-party organizations or medical representatives.*

### Literature:

1. Будняк М.А., Окунькова Е.В., Дмитриева Е.А. и др. Степень риска передачи инфекционного заболевания в условиях стоматологического приема // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 3. С.16-20 <https://science-education.ru/ru/article/view?id=17340>. (Дата обращения: 26.06.2023)

2. Воробьев М.В. Проблема инфекционной безопасности при оказании стоматологической помощи // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. 2014. (1). С.6-10.

3. Джумалиева Г.А., Кравцов А.А., Соромбаева Н.О. и др. Руководство по эпидемиологическому надзору за вирусными гемоконтактными инфекциями в организациях здравоохранения Кыргызской Республики, Бишкек, 2014. 102 с.

4. Красильникова И.В., Ястребцев М.С. Профилактика ВИЧ-инфекции в стоматологической практике // Вестник совета молодых ученых и специалистов Челябинской области. 2016. Т.2. №3 (14). С.40-41.

5. Покровский В.И., Акимкин В.Г., Брико Н.И. и др. Национальная Концепция профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи и информационный материал по ее положениям. - Н. Новгород: Ремедиум Приволжье, 2012. 84с.

6. Рабинович И.М., Голуисов А.А., Гуревич К.Г., Фабрикант Е.Г., Мартынов Ю.В. Профилактика ВИЧ/СПИДа в стоматологической практике : методические рекомендации. Роспотребнадзор. – М., 2006. 85 с.

7. Супатаева Н.У. Жылкыбаева Р.А., Жолдошбекова и др. Инфекционный контроль в стоматологии: учебное пособие: Изд-во КРСУ, 2018. 4-5 с.

8. Тутельян А.В., Акимкин В.Г., Марьян Г.Г. От внутрибольничных инфекций до инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи: научное развитие проблемы // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2019. Т. 9. №1. С. 14-22.

9. Al-Negrish A., Al Momani A.S., Sharafat F.AI. Compliance of Jordanian dentists with infection control strategies // International Dental Journal, 2008. vol. 58, no. 5, pp. 231–236,

10. Al-Omari M.A., Al-Dwairi Z.N. Compliance with infection control programs in private dental clinics in Jordan // Journal of Dental Education, 2005. vol. 69, no. 6, pp. 693–698,

11. Al-Rabeah G., Mohamed A.G. Infection control in the private dental sector in Riyadh // Annals of Saudi Medicine. 2002., vol. 22, pp. 13–17,

12. Bates D.W. Global priorities for patient safety research // British Medical Journal. 2009. Vol.338. P.1775.

13. Cronk R., Bartram J. Environmental conditions in health care facilities in low-and middle-income countries: coverage and inequalities // International Journal of Hygiene and Environmental Health, 2018. Vol. 221, no. 3, pp. 409–422, <https://clck.ru/36gTHi> (Accessed: 13.06.2023)

14. Djumaliev G., Toktobaev N., Schueth T., Eremin S. Experience with the National Programme for Infection Control in the Kyrgyz Republic // Int J Infect Control 2009, 5:10–11.

15. Reilly J. Results from the Scottish National HAI Prevalence Survey // Journal of Hospital Infection. 2008. Vol. 69. P.62-68.

16. Khader Y., Burgan S., Amarin Z. Self-reported needle-stick injuries among dentists in north Jordan // East Mediterr Health J. Jan-Feb. 2009. 15(1):185-9.

17. Kotsiomiti E., Tzialla A., Hatjivasiliou K. Accuracy and stability of impression materials subjected to chemical disinfection-a literature review // J Oral Rehabil. 2008. 35(4):291-9. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2842.2007.01771.x> PMID:18321265. (Дата обращения: Accessed: 11.06.2023)

18. Reis R.K., Gir E., Canini S.R. Accidents with biological material among undergraduate nursing students in a public Brazilian university // *Braz J Infect Dis.* Feb 2004. 8(1):18-24.

19. Somasundram J., Geetha R.V. Disinfection of impression material-a review // *Eur J Mol Clin Med.* 2020. 7(1):2451-60.

20. Veronesi L., Bonanini M., Dall'Aglio P. et al. Health hazard evaluation in private dental practices: a survey in a province of northern Italy. *Acta Biomed.* Apr 2004. 75(1):50-5.

21. Vincent J.L. Nosocomial infections in adult intensive-care units // *Lancet.* 2003. Vol. 361. P.2068-2077.

22. World Health Organization. Report on the burden of endemic health care-associated infection worldwide. 2011. 34-40 p.

#### References: [1-8]

1. Budnyak M.A., Okun'kova E.V., Dmitrieva E.A. i dr. Stepen' riska peredachi infektsionnogo zabolevaniya v usloviyakh stomatologicheskogo priema [Studying of level of knowledge and abilities of doctors of stomatologists concerning infectious safety]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern problems of science and education]. 2015. № 3. pp.16-20. (Accessed: 26.06.2023) [in Russian]

2. Vorob'ev M.V. *Problema infektsionnoi bezopasnosti pri okazanii stomatologicheskoi pomoshchi.* [The problem of infection safety in the provision of dental care]. *Zdorov'e, demografiya, ekologiya finno-ugorskikh.* 2014. (1): p.6-10.

3. Dzhumalieva G.A., Kravtsov A.A., Sorombaeva N.O. i dr. *Rukovodstvo po epidemiologicheskomu nadzoru za virusnymi gemokontaknymi infektsiyami v organizatsiyakh zdavoookhraneniya Kyrgyzskoi Respubliki* [Tutorial for

epidemiological surveillance of viral blood-borne infections in healthcare organizations of the Kyrgyz Republic], Bishkek, 2014. 102 p. [in Russian]

4. Krasil'nikova I.V., Yastrebtev M.S. Profilaktika VICH-infektsii v stomatologicheskoi praktike [Prevention of HIV infection in dental practice]. *Vestnik soveta molodykh uchenykh i spetsialistov Chelyabinskoi oblasti* [Bulletin of the Council of Young Scientists and Specialists of the Chelyabinsk Region]. 2016. T.2. №3 (14). pp. 40-41. [in Russian]

5. Pokrovskii V.I., Akimkin V.G., Briko N.I. i dr. *Natsional'naya Kontseptsiya profilaktiki infektsii, svyazannykh s okazaniem meditsinskoi pomoshchi i informatsionnyi material po ee polozheniyam* [National concept for the prevention of infections associated with medical care and information material on its provisions]. N. Novgorod: Remedium Privolzh'e, 2012. p.84. [in Russian].

6. Rabinovich I.M., Goluisov A.A., Gurevich K.G., Fabrikant E.G., Martynov Yu.V. *Profilaktika VICH/SPIDa v stomatologicheskoi praktike : metodicheskie rekomendatsii* [Prevention of HIV/AIDS in dental practice: guidelines]. *Rospotrebnadzor.* – M., 2006. 85 p.

7. Supataeva N.U. Zhylykbaeva R.A. Zholdoshebekova i dr. *Infektsionnyi kontrol" v stomatologii: uchebnoe posobie* [Infection control in dentistry Training manual]. Bishkek: Izd-vo KRSU, 2018. pp. 4-5. [in Russian]

8. Tutel'yan A.V., Akimkin V.G., Mar'in G.G. Ot vnutribol'nichnykh infektsii do infektsii, svyazannykh s okazaniem meditsinskoi pomoshchi: nauchnoe razvitiye problemy [From nosocomial infections to infections associated with medical care: scientific development of the problem]. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni. Aktual'nye voprosy.* [Epidemiology and infectious diseases. Current items]. 2019. T.9. №1. pp. 14-22. [in Russian]

#### Corresponding author:

**Tolegenova Zhanna Zhumagazyky** – doctoral graduate in the specialty "Public Health" NJSC "Semey Medical University" Semey, Republic of Kazakhstan.

**Postal code:** Republic of Kazakhstan, 071400, Semey, st. Abaya 103.

**E-mail:** zhanna.tolegenova@smu.edu.kz

**Mobile number:** +7 775 466 74 14

Received: 02 November 2023 / Accepted: 21 December 2023 / Published online: 28 December 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.6.014

УДК 616.314-073.75

## EVALUATION OF ROOT CANAL CONFIGURATION OF MANDIBULAR FIRST MOLARS IN A KAZAKHSTAN POPULATION BY USING CONE-BEAM COMPUTED TOMOGRAPHY

**Indira M. Tulegenova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4342-2372>

**Mayra T. Kopbayeva**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-7439-5573>

**Bakhyt A. Omarova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1545-7797>

**Dana M. Suleymeneva**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8943-3384>

**Anar D. Sagatbayeva**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0763-4682>

<sup>1</sup> S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan;

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

### Abstract

**Relevance:** Despite the emergence of advanced technologies and new approaches to endodontic treatment, chronic apical periodontitis continues to be a serious problem in the field of dentistry and is a frequent cause of tooth extraction. This topical issue highlights the importance of a deep understanding of root canal morphology, which serves as an important aspect for the success of both surgical and non-surgical endodontic procedures.

**The aim:** This study aimed to assess the prevalence of Distolingual Canals (DLC), Radix Entomolaris (RE), and Middle Mesial Canals (MMC) in Mandibular First Molars (M1M) among individuals of Kazakh nationality, using Cone Beam Computed Tomography (CBCT).

**Material and methods:** A retrospective review and cross-sectional study of cone beam computed tomography images from 500 patients was conducted, focusing on those that included bilateral M1Ms. Axial sections were evaluated from the coronal to the apical regions. Only healthy, previously untreated teeth were considered in order to obtain reliable data on root canal structure. The presence or absence of DLC, MMC, and RE in M1Ms was documented.

**Results:** Of the 500 patients, 20 (4%) exhibited a Middle Mesial Canal, 52 (10.4%) had a Distolingual Canal, and 30 (6%) presented with Radix Entomolaris.

**Conclusion:** There is a notable prevalence of RE, MMC, and DLC in M1M among the Kazakh population. Additionally, these anatomical variations demonstrated substantial bilateral occurrence. Endodontic clinicians should be aware of these variations to avoid potential complications during endodontic procedures.

**Keywords:** Cone Beam Computed Tomography (CBCT), Middle Mesial Canal, Radix Entomolaris, Distolingual Canal, Morphology of Root Canal, Prevalence.

### Резюме

## ОЦЕНКА МОРФОЛОГИИ КОРНЕВЫХ КАНАЛОВ ПЕРВЫХ МОЛЯРОВ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ В КАЗАХСТАНСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ С ПОМОЩЬЮ КОНУСНО-ЛУЧЕВОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ

**Индира М. Тулегенова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4342-2372>

**Майра Т. Копбаева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-7439-5573>

**Бахыт А. Омарова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1545-7797>

**Дана М. Сулейменова**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8943-3384>

**Анар Д. Сагатбаева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0763-4682>

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

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

**Актуальность.** Несмотря на появление передовых технологий и новых подходов к эндодонтическому лечению, хронический апикальный периодонтит продолжает представлять собой серьезную проблему в области стоматологии и является частой причиной удаления зуба. Эта актуальная проблема подчеркивает важность глубокого понимания морфологии корневых каналов, которая служит важным аспектом для успеха как хирургических, так и нехирургических эндодонтических процедур.

**Цель.** В настоящем исследовании мы хотели оценить распространенность дисталингуальных каналов (DLC), Radix Entomolaris (RE) и средних мезиальных каналов (ММС) в первых молярах нижней челюсти (М1М) среди лиц казахской национальности с использованием конусно-лучевой компьютерной томографии (КЛКТ).

**Материалы и методы.** Был проведен ретроспективный обзор и поперечное исследование КЛКТ архивных снимков 500 зубов у пациентов, обращавшихся ранее с различными жалобами. Для получения достоверной информации критериями включения были ранее не леченные, здоровые, сформированными корнями зубы. Осевые или аксиальные срезы снимков КЛКТ оценивали от коронарной до апикальной областей. Было документально подтверждено наличие или отсутствие DLC, ММС и RE у М1М.

**Результаты:** Из 500 пациентов у 20 (4%) был обнаружен среднемезиальный канал, у 52 (10,4%) — дисталингуальный канал и у 30 (6%) — Radix Entomolaris.

**Вывод:** Среди населения Казахстана среди М1М наблюдается заметная распространенность RE, ММС и DLC. Кроме того, эти анатомические вариации продемонстрировали значительную двустороннюю встречаемость. Врачи-эндодонтисты должны знать об этих различиях, чтобы избежать потенциальных осложнений во время эндодонтических процедур.

**Ключевые слова:** конусно-лучевая компьютерная томография (КЛКТ), средний мезиальный канал, Radix Entomolaris, дисталингуальный канал, морфология корневого канала, распространенность.

Түйіндеме

## **КОНУС-СӘУЛЕЛІК КОМПЬЮТЕР ТОМОГРАФИЯСЫ АРҚЫЛЫ ҚАЗАҚСТАН ПОПУЛЯЦИЯСЫНЫҢ ТӨМЕНГІ ЖАҚ БІРІНШІ МОЛЯРЛАРДЫҢ ТҮБІР КАНАЛЫНЫҢ МОРФОЛОГИЯСЫН ЗЕРТТЕУ**

**Индира М. Тулегенова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-4342-2372>

**Майра Т. Копбаева<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-7439-5573>

**Бахыт А. Омарова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-1545-7797>

**Дана М. Сулейменова<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-8943-3384>

**Анар Д. Сагатбаева<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-0763-4682>

<sup>1</sup> «С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КеАҚ,  
Алматы қ., Қазақстан Республикасы;  
«Семей медицина университеті» КеАҚ, Семей қ., Қазақстан Республикасы.

**Сәйкестігі:** Созылмалы апикальды периодонтит эндодонтикалық емдеудің озық технологиялары мен жаңа тәсілдерінің пайда болуына қарамастан, стоматология саласында елеулі проблема болып табылады. Бұл өзекті мәселе тамыр арналарының морфологиясын терең түсінудің маңыздылығын көрсетеді, ол хирургиялық және хирургиялық емес эндодонтикалық процедуралардың табысты болуы үшін негізгі тас болып табылады.

**Мақсат.** Бұл зерттеуде біз конус сәулелік компьютерлік томография (КСКТ) арқылы қазақ ұлты өкілдерінің төменгі жақ бірінші азу тістеріндегі (М1М) дисталингуальды каналдар (DLC), Radix Entomolaris (RE) және ортаңғы мезиальды каналдар (ММС) таралуын бағалауды мақсат еттік.

**Материалдар мен тәсілдер.** Бұрын әртүрлі шағымдармен жүгінген науқастардың 500 тісінің КСКТ мұрағаттық суреттеріне ретроспективті шолу жүргізілді. Сенімді ақпаратты алу үшін қосу критерийлері бұрын емделмеген, сау, түбірлі тістер болды. КСКТ кескіндерінің осьтік немесе осьтік кесінділері тәжден апикальды аймақтарға дейін бағаланды. М1М жүйесінде DLC, ММС және RE бар немесе жоқтығы құжатталған.

**Нәтижелер:** 500 науқастың 20-да (4%) ортаңғы мезиальды канал, 52-де (10,4%) дисталингуал каналы және 30-да (6%) Radix Entomolaris болды.

**Қорытынды:** Қазақ популяциясында М1М арасында RE, ММС және DLC-тің айтарлықтай таралуы байқалады. Сонымен қатар, бұл анатомиялық вариациялар маңызды екі жақты көріністі көрсетті. Эндодонтологтар эндодонтиялық процедуралар кезінде ықтимал асқынуларды болдырмау үшін осы айырмашылықтарды білуі керек.

**Түйінді сөздер:** конус сәулелік компьютерлік томография (КСКТ), ортаңғы мезиальды канал, Radix Entomolaris, дисталингуальды канал, түбір өзектерінің морфологиясы, таралу.

### **Bibliographic citation:**

Tulegenova I.M., Kopyayeva M.T., Omarova B.A., Suleymeneva D.M., Sagatbayeva A.D. Evaluation of root canal configuration of mandibular first molars in a Kazakhstan population by using cone-beam computed tomography // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 6, pp. 122-127. DOI 10.34689/SH.2023.25.6.014

Тулегенова И.М., Копбаева М.Т., Омарова Б.А., Сулейменова Д.М., Сагатбаева А.Д. Оценка морфологии корневых каналов первых моляров нижней челюсти в казахстанской популяции с помощью конусно-лучевой компьютерной томографии // *Наука и Здоровоохранение*. 2023. 6 (Т.25). С. 122-127. DOI 10.34689/SH.2023.25.6.014

Тулегенова И.М., Копбаева М.Т., Омарова Б.А., Сулейменова Д.М., Сагатбаева А.Д. Конус-сәулелік компьютер томографиясы арқылы Қазақстан популяциясының төменгі жақ бірінші молярлардың түбір каналының морфологиясын зерттеу // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2023. 6 (Т.25). Б. 122-127. DOI 10.34689/SH.2023.25.6.014



## Introduction

Chronic apical periodontitis continues to pose a significant challenge in the field of dentistry, despite the advent of cutting-edge technologies and novel approaches to endodontic treatment [15,18,19,22]. This ongoing issue underscores the importance of having an in-depth understanding of the root canal morphology, which serves as a cornerstone for the success of both surgical and non-surgical endodontic procedures [2,4,7].

The anatomy of root canals is complex and can vary widely not just between different individuals but also among multiple teeth within the same person [11,12,14]. There has been extensive discourse regarding the importance of identifying all the canals present in the root canal system for optimal results. Adding to this complexity are various anatomical features such as lateral canals, anastomoses, and deltoid branches, which provide conducive environments for microbial growth and further complicate the treatment landscape [6].

Anatomical complexities of the root canal system, buffer effects of dentin and the physical barrier of the biofilm formed by the matrix create obstacles for medical treatment of root canals. Emerging complications in the form of chronic apical periodontitis necessitate the study of the dynamics of the variability of the morphology of the root canal before the start of endodontic treatment. Several variables, including gender, geographic location, and ethnicity, have been shown to influence root canal morphology [10,11,13]. These factors imply that endodontic treatments should be individualized and adapted to the population demographics to achieve optimal outcomes [20]. It has been noted in the literature [1,5] that there are notable disparities in the root and canal structure of the mandible first molar among various ethnicities, indicating individual and potentially hereditary differences.

With the emergence of 3D imaging technologies such as Cone Beam Computed Tomography (CBCT), clinicians now have an invaluable tool for in vivo studies of root canal anatomy [8]. This advancement offers promising avenues for more accurate diagnostic processes and treatment planning, making it possible to address the complexities associated with variable root canal morphologies. The utilization of CBCT enables a more precise evaluation of root canal anatomy, especially in situations where conventional approaches like radiographs or clinical examination are inadequate. The adoption of cone beam computed tomography in endodontic practice has surged in recent times due to its capability to pinpoint the precise position and morphology of canals and detect periapical lesions. Moreover, it can assist in treatment planning by determining the count, curvatures, and positions of canals, as well as locating accessory canals. The implementation of cone beam computed tomography in endodontics has resulted in enhanced treatment planning and a more comprehensive comprehension of root canal anatomy.

Furthermore, CBCT provides precise measurements owing to the isotropic nature of its voxels. Previous research has demonstrated that cone beam computed tomography is a dependable imaging technique for accurately visualizing root canal morphology and can be employed for cross-sectional analysis with a substantial sample size [16].

Thus, the search for rational methods of improving treatment methods, including drug treatment of infected root canals, as well as the study of possible variations of root canal changes in different groups of teeth remains an urgent problem and we know that mandibular molars in need of endodontic treatment exhibit multiple variations. Typically, mandibular molars possess two roots, although on occasion, supplementary roots and canals may also be present.

**This cross-sectional study aimed** to assess the prevalence of Distolingual Canals (DLC), Radix Entomolaris (RE), and Middle Mesial Canals (MMC) of roots in Mandibular First Molars (M1M) among individuals of Kazakh nationality, using Cone Beam Computed Tomography (CBCT).

## Materials and Methods

### *Study Population and Data Collection*

This cross-sectional study was conducted at Kazakh National Medical University, also in the private clinic «Rahat» where archival data from 500 patients were analyzed to identify the presence of additional middle mesial canals on three planes - axial, coronal and sagittal in mandibular first molars using Cone-Beam Computed Tomography (CBCT). The inclusion criterion was that the teeth under examination should be intact, meaning they had not previously undergone any form of treatment and the roots must have a fully formed apex, without any trauma and defects. When an additional root was discovered on the distal and lingual side of the mandibular first molar (M1M), it was documented as "RE" (radix entomolaris), and additional canal were noticed as middle mesial canal, canalis distolingualis. The presence of DLC, RE and MMC we (yes/no) was identified and recorded.

Data were collected by reviewing pre-existing Cone-Beam Computed Tomography scans in accordance with the guidelines set forth by the American Association of Endodontists and the Oral and Maxillofacial Radiologists. Demographic details, such as patient age and gender, were also recorded.

### *CBCT Imaging and Evaluation*

The methodology for Cone-Beam Computed Tomography image screening involved assessing the mesial and distal roots of mandibular first molars in three planes—coronal, sagittal, and axial—following the three-dimensional alignment of the long axes of the roots with the reference lines in the visualization software. Specifically, the following criteria were evaluated for each molar:

The presence or absence of radix entomolaris, middle mesial canal, and distolingual canal of first molar of mandible was documented. Identification was based on descriptions provided by Calberson et al [6].

Analysis was performed at 0.5 mm intervals and a 1 mm thickness in the axial plane, utilizing the software program i-Dixel by J Morita Manufacturing Corp, Kyoto, Japan. Examinations were conducted in axial sections ranging from the coronal to the apical regions of the teeth [Figures 1-2] and voxel size was 100 to 150.

### *Ethical Considerations*

All procedures performed in this study were in compliance with the ethical standards of the institutional research committee. Patients' data were anonymized and treated confidentially to ensure privacy. The study received an ethical approval, protocol number 6 (142) dated July 03, 2023.

*Statistical Processing*

To assess the statistical significance of the observed distributions, we utilized the Chi-square test. The formula for the Chi-square test is as follows:  $\chi^2 = \sum \frac{(\text{Observed}_i - \text{Expected}_i)^2}{\text{Expected}_i}$

In this equation,  $\text{Observed}_i$  refers to the observed frequency for each category, and  $\text{Expected}_i$  denotes the expected frequency based on the sample's overall proportions.

We categorized the patient data by age and gender. We then evaluated the prevalence of additional canals of roots such as the distolingual canal, radix entomolaris, and middle mesial canal in Mandibular First Molars (M1Ms) across different age groups and between the sexes.

The Chi-square value was then calculated, and a p-value less than 0.05 was considered indicative of statistical significance. All statistical calculations were carried out using SPSS Version 25.

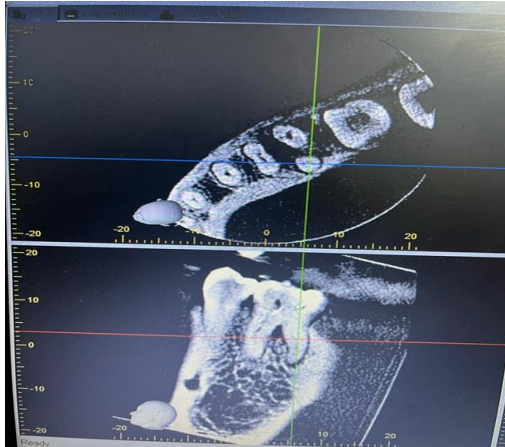


Figure 1. Axial cone-beam computed tomography sections of the mandibular first molar.

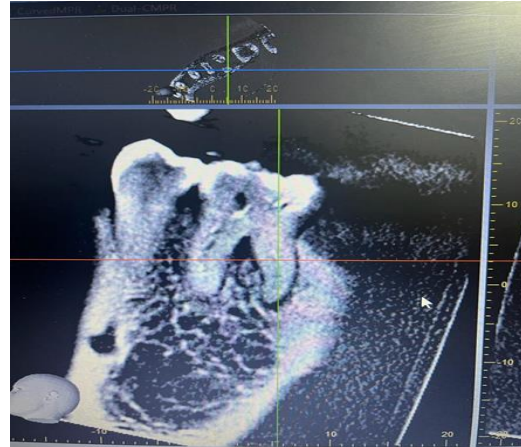


Figure 2. Axial cone beam computed tomography of the middle mesial canal of the first molar.

**Results.**

The age of the patients ranged from 13 to 56 years. Of these, 264 (52.8%) were male and 236 (47.2%) were female. The average age of the sample was  $36.6 \pm 3.7$  years. The chi-square statistic calculated for this distribution is 1.568. The data in Table 1 indicate that there are no significant differences in the distribution of gender among the examined individuals, assuming an alpha level of 0.05 and 1 degree of freedom ( $df = 1$ ), as the calculated chi-square value is below the critical chi-square value of 3.841

Table 1.

**Demographic Distribution of Patients with Chi-Square Analysis.**

| Category        | Observed (O) | Expected (E) | Percentage (%) | Chi-Square Contribution |
|-----------------|--------------|--------------|----------------|-------------------------|
| Male Patients   | 264          | 250          | 52,8           | 0,784                   |
| Female Patients | 236          | 250          | 47,2           | 0,784                   |
| Total           | 500          | 500          | 100,0          | 1,568                   |

As shown in Table 2, the majority of the patients examined fell within the age range of 18 to 44 years, accounting for 376 individuals or 75.2% of the sample. This demographic primarily represents young adults in their most productive years. No significant gender differences were observed within this age group.

Table 2.

**Age Distribution of Patients at the Time of Examination.**

| Age Range | Total | Female | Male | Percentage (%) |
|-----------|-------|--------|------|----------------|
| Under 18  | 56    | 36     | 20   | 11,2           |
| 18-44     | 376   | 191    | 185  | 75,2           |
| 45 and up | 68    | 10     | 58   | 13,6           |
| Total     | 500   | -      | -    | 100,0          |

As evident from Table 3, out of a total of 500 analysed patients' data, 245 (49%) were found to have additional dental canals. Of these, 151 (30.2%) were male patients and 94 (18.8%) were female patients. This suggests a clear male predominance with a higher likelihood of possessing additional dental canals in root system.

In terms of age distribution, particular attention was given to the age group 18-44 years, which constituted 196 (39.2%) of the surveyed population. Significant differences were found between patients both in terms of gender and age. Specifically, 30 (6%) male patients and 23 (4.6%) had a 46-distolingual canal. Additionally, 27 (5.4%) male and 19 (3.8%) female patients were found to have a 36-distolingual canal. Lastly, a radix entomolaris was identified in 20 (4%) male and 10 (2%) female patients in this age group.

Table 3.

## Distribution of Patients Based on the Presence of Additional Dental Canals.

| Observed Patients           |   | Investigated Teeth and Canal Names |                      |                        |                       |                      |                        | Number of Patients with Additional Canals (n/%) |
|-----------------------------|---|------------------------------------|----------------------|------------------------|-----------------------|----------------------|------------------------|---|
|                             |   | 36-distolingual canal              | 36-Radix Entomolaris | 36-Middle Mesial canal | 46-distolingual canal | 46-Radix Entomolaris | 46-Middle Mesial canal | 245/49%   |
| Males (Under 18)            | n | 2                                  | 1                    | 2                      | 3                     | 1                    | 2                      | 11  |
|                             | % | 10                                 | 5                    | 10                     | 15                    | 5                    | 10                     | 2,2   |
| Females (Under 18)          | n | 0                                  | 1                    | 5                      | 0                     | 1                    | 5                      | 12  |
|                             | % | 0                                  | 2,7                  | 13,8                   | 0                     | 2,7                  | 13,5                   | 2,4   |
| Males (18-44)               | n | 27                                 | 19                   | 9                      | 30                    | 20                   | 11                     | 116   |
|                             | % | 14,5                               | 10,2                 | 4,8                    | 16,2                  | 10,8                 | 5,9                    | 23,2  |
| Females (18-44)             | n | 19                                 | 8                    | 9                      | 23                    | 10                   | 11                     | 80  |
|                             | % | 10                                 | 4,2                  | 4,7                    | 12,1                  | 5,2                  | 5,7                    | 16  |
| Males (From 45 and above)   | n | 8                                  | 4                    | 0                      | 9                     | 3                    | 0                      | 24  |
|                             | % | 13,8                               | 6,8                  | 0                      | 15,5                  | 5,1                  | 0                      | 4,8   |
| Females (from 45 and above) | n | 1                                  | 0                    | 0                      | 1                     | 0                    | 0                      | 2   |
|                             | % | 10                                 | 0                    | 0                      | 10                    | 0                    | 0                      | 0,4   |

### Discussion

The present study aimed to investigate the prevalence of additional dental canals of roots, specifically the Distolingual Canal (DLC), Radix Entomolaris (RE), and Middle Mesial Canal (MMC) in Mandibular First Molars (M1Ms), among a population of Kazakh nationality using Cone Beam Computed Tomography (CBCT) images. A total of 500 patients were cross-sectional analyzed, including both males and females, across various age groups.

The study's findings suggest that additional dental canals are not uncommon. Specifically, 4% of the examined mandible first molar had middle mesial canal, 10.2% had canalis distolingualis, and 6% had radix entomolaris. The variations are particularly noteworthy and should be considered by endodontic clinicians for accurate diagnosis and effective treatment planning [23].

Our data show a slight gender disparity in the presence of additional canals. Males demonstrated a higher potential for additional dental canals with 30.2% of cases, compared to females at 18.8%. The age group of 18-44 was especially interesting as they represented 75.2% of the examined sample and also had the highest prevalence (39.2%) of additional dental canals of root system. These data imply that younger, working-age adults are more likely to require specialized endodontic treatment.

In terms of prevalence, our study found a lower percentage of middle mesial canal (4%) when compared to some previous studies, which reported a range of 5-15% for middle mesial canal [17]. The occurrence of middle mesial canals is relatively seldom. The prevalence of middle mesial canal of root is not affected by side, gender of the molar, or age. On the other hand, our figures for distolingual canal and radix entomolaris were generally higher; emphasizing the possibility that ethnicity could play a role in these anatomical variations. The variations between our study and previous works indicate the necessity of localized studies to better understand the epidemiology of these additional dental canals on morphology of the root system [9].

The gender disparity observed in our study corroborates findings from previous research, which also indicated a male predominance for certain dental anatomical features. However,

most prior studies did not elaborate on age-based trends [21], making our findings in the 18-44 age group particularly significant for future research and clinical implications.

Interestingly, our study aligns with existing literature regarding the critical role of advanced imaging techniques like Cone-Beam Computed Tomography in identifying dental anatomical variations. Many studies have affirmed the superiority of CBCT over traditional X-ray imaging for endodontic applications, reinforcing our methodology and findings [3].

#### Clinical Implications

The high prevalence of additional canals of roots warrants a careful review by clinicians, as failure to identify and adequately treat these canals of root could lead to treatment failures and complications such as chronic apical periodontitis. Modern imaging techniques like Cone-Beam Computed Tomography are instrumental in identifying these variations, and the study underscores its utility in endodontic practice.

#### Limitations and Future Research

While the study provides valuable insights, it is limited by its retrospective nature and the focus on a specific ethnicity. Future research should consider a prospective study design and include a more diverse population for generalizable results.

#### Conclusion

In summary, our study has contributed significant findings to the field of endodontics by highlighting the prevalence of additional dental canals in Mandibular First Molars, with a specific focus on the Kazakh population and it is crucial for professionals to possess a comprehensive comprehension of root canal anatomy and account for possible anatomical deviations when formulating treatment strategies for their patients. Through taking these aspects into consideration, practitioners can enhance the caliber and effectiveness of their root canal therapies. The observed gender and age-based variations underscore the necessity for clinicians to employ advanced imaging techniques like Cone-Beam Computed Tomography for accurate diagnosis and treatment planning. Given the limitations of the study, future research is recommended to include a broader and more diverse population to enhance the generalizability of these findings.

**Вклад авторов:** Все авторы принимали равноценное участие при написании статьи и заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

**Финансирование:** при проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами.

**Сведение о публикации:** результаты данного исследования не были опубликованы ранее в других журналах и не находятся на рассмотрении в других издательствах.

#### Literature:

1. Al-Maswary A.A. et al. The Global Prevalence of Middle Mesial Canal in Mandibular First and Second Molars Assessed by Cone Beam Computed Tomography: A Systematic Review and Meta-Analysis // J Endod. 2023 Jun. 49(6):638-656. doi:10.1016/j.joen.2023.04.008.
2. Bajoria A.A., Sarkar S., Sinha P. Evaluation of Odontogenic Maxillary Sinusitis with Cone Beam Computed Tomography: A Retrospective Study with Review of Literature // J Int Soc Prev Community Dent. 2019. 9(2):194-20
3. Barros-Costa M., Ferreira M.D. et al. Middle mesial root canals in mandibular molars: prevalence and correlation to anatomical aspects based on CBCT imaging // Dentomaxillofac Radiol. 2022. 51(8):20220156.
4. Braz-Silva P.H., Bergamini M.L., Mardegan A.P. et al. Inflammatory profile of chronic apical periodontitis: a literature review // Acta Odontol Scand. 2019 Apr. 77(3):173-180. doi: 10.1080/00016357.2018.1521005. Epub 2018 Dec 26. PMID: 30585523.
5. Bürklein S., Heck R., Schäfer E. Evaluation of the Root Canal Anatomy of Maxillary and Mandibular Premolars in a Selected German Population Using Cone-beam Computed Tomographic Data // J Endod. 2017. 43(9):1448-1452.
6. Calberson F.L., De Moor R.J., Deroose C.A. The radix entomolaris and paramolaris: clinical approach in endodontics // J Endod. 2007. 33(1):58-63.
7. Chugal N.M., Clive J.M., Spangberg L.S. Endodontic infection: some biologic and treatment factors associated with outcome // Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2003 Jul. 96(1):81-90. doi: 10.1016/s1079-2104(02)91703-8. PMID: 12847449.
8. De Paula-Silva F.W., Wu M.K., Leonardo M.R., da Silva L.A., Wessellink P.R. Accuracy of periapical radiography and cone-beam computed tomography scans in diagnosing apical periodontitis using histopathological findings as a gold standard // J Endod. 2009. 35(7):1009-1012.
9. Hashemina M., Razavian H., Khorrani L., Mosleh H., Mohamadi S. Prevalence of middle mesial canal in mandibular first molars using cone-beam computed tomography technique // Dent Res J (Isfahan). 2021.18:42.
10. Martins J.N., Marques D., Francisco H., Carames J.

Gender influence on the number of roots and root canal system configuration in human permanent teeth of a Portuguese subpopulation // Quintessence Int. 2018.49(2):103-111.

11. Marton I.J. The influence of chronic apical periodontitis on oral and general health // Fogorv Sz. 2007 Oct.100(5):200-9, 193-9. English, Hungarian. PMID: 18078141.
12. Mashyakhy M., Awawdeh M., Abu-Melha A. et al. Anatomical Evaluation of Root and Root Canal Configuration of Permanent Maxillary Dentition in the Population of the Kingdom of Saudi Arabia // Biomed Res Int. 2022; 2022:3428229.
13. Mashyakhy M. Anatomical Evaluation of Maxillary Premolars in a Saudi Population: An In Vivo Cone-beam Computed Tomography Study // J Contemp Dent Pract. 2021. 22(3):284-289.
14. Mohammadi Z., Jafarzadeh H., Shalavi S., Bandi S., Patil S. Root and Root Canal Morphology of Human Third Molar Teeth // J Contemp Dent Pract. 2015.16(4):310-313.
15. Nair P.N. On the causes of persistent apical periodontitis: a review // Int Endod J. 2006 Apr.39(4):249-81. doi:10.1111/j.1365-2591.2006.01099.x. PMID:16584489.
16. Patel S., Durack C., Abella F., et al. Cone beam computed tomography in Endodontics - a review // Int Endod J. 2015 Jan.48(1):3-15. doi: 10.1111/iej.12270.
17. Rödiger T., Hülsmann M. Diagnosis and root canal treatment of a mandibular second premolar with three root canals // Int Endod J. 2003. 36(12):912-919.
18. Rouhani A., Aboutorabzadeh S.M., Reyhani M., et al. Prevalence of missed canals in endodontically treated teeth: A cone-beam computed tomography study // J Clin Exp Dent. 2023 Aug 1. 15(8):e605-e611. doi: 10.4317/jced.60282. PMID: 37674603. PMCID: PMC10478193.
19. Sobieszczanski J., Mertowski S., Sama-Boś K., et al. Root Canal Infection and Its Impact on the Oral Cavity Microenvironment in the Context of Immune System Disorders in Selected Diseases: A Narrative Review // J Clin Med. 2023 Jun 17;12(12):4102. doi: 10.3390/jcm12124102.
20. Salehrabi R., Rotstein I. Endodontic treatment outcomes in a large patient population in the USA: an epidemiological study // J Endod. 2004. 30(12):846-850.
21. Tahmasbi M., Jalali P. et al. Prevalence of Middle Mesial Canals and Isthmi in the Mesial Root of Mandibular Molars: An In Vivo Cone-beam Computed Tomographic Study // J Endod. 2017. 43(7):1080-1083.
22. Tibúrcio-Machado C.S., Michelon C., Zanatta F.B., et al. The global prevalence of apical periodontitis: a systematic review and meta-analysis // Int Endod J. 2021.54(5):712-735.
23. Versiani M.A., Ordinola-Zapata R. et al. Middle mesial canals in mandibular first molars: A micro-CT study in different populations // Arch Oral Biol. 2016.61:130-137.

#### Контактная информация:

**Тулегенова Индира Маратовна** – докторант второго года обучения по специальности «Медицина», Ассистент кафедры ортопедической стоматологии, НАО «Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, Республика Казахстан.

**Почтовый адрес:** Республика Казахстан, 050000, г. Алматы, ул.Абая 109 А, кв 32.

**E-mail:** indi83@list.ru

**Телефон:** +7 707 987 55 05

Received: 16 November 2023 / Accepted: 15 December 2023 / Published online: 28 December 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.6.015

УДК 616.153.922(574)

## СОЗДАНИЕ РЕГИСТРА СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН: ПРОТОКОЛ ИССЛЕДОВАНИЯ

**Кайрат К. Давлетов<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-8534-1899>

**Alexander R.M. Lyons<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-5023-8824>

**Наталья Е. Глушкова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-1400-8436>

**Мухтар . Кулиббет<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-4399-700X>

**Кульман С. Нысанбаева<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-1239-8610>

**Акбопе К. Мыркасымова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-2134-2494>

**Тимур М. Салиев<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-5696-6363>

**Ильдар Р. Фахрадиев<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-0528-3874>

<sup>1</sup> НАО «Казахский Национальный Медицинский Университет имени С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, Республика Казахстан;

<sup>2</sup> Имперский колледж Лондона, Лондон, Великобритания.

**Актуальность.** Семейная гиперхолестеринемия (СГ) представляет собой часто встречающееся генетическое заболевание, которое влияет на обмен холестерина и уровень липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП). В случае отсутствия лечения, повышенные уровни ХС-ЛПНП могут привести к развитию атеросклероза уже в раннем возрасте, существенно увеличивая риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний до их преждевременного возникновения.

**Цель исследования:** Разработать и внедрить национальный регистр пациентов с диагнозом семейная гиперхолестеринемия с целью систематического мониторинга, эффективного лечения и профилактики сердечно-сосудистых осложнений, таких как инфаркты и инсульты. Также исследовать взаимосвязь между возрастом и полом пациентов с СГ, выявить генетические факторы, определить их распространенность в исследуемой группе, и затем применить полученные результаты в национальном масштабе, интегрировав их в практику здравоохранения.

**Материалы и методы.** Дизайн исследования разработан согласно Международному регистру лиц с семейной гиперхолестеринемией.

**Заключение.** Разработанный национальный регистр будет интегрирован в систему мирового регистра пациентов с семейной гиперхолестеринемией. Это обеспечит прозрачность и видимость масштабов СГ в Казахстане на глобальном уровне. Создание и внедрение регистра для учета пациентов с СГ будет способствовать улучшению качества медицинской помощи и снижению риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СГ внутри страны.

**Ключевые слова:** дислипидемия, гиперхолестеринемия, семейная гиперхолестеринемия, болезни системы кровообращения, регистр.

Abstract

## ESTABLISHING A FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLAEMIA REGISTER IN THE REPUBLIC KAZAKHSTAN

**Kairat K. Davletov<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-8534-1899>

**Alexander R.M. Lyons<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-5023-8824>

**Natalya E. Glushkova<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-1400-8436>

**Mukhtar B. Kulimbet<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-4399-700X>

**Kulman S. Nyssanbaeva<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-1239-8610>

**Akbope K. Myrkassymova<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-2134-2494>

**Timur M. Saliev<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-5696-6363>

**Ildar R. Fakhradiyev<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-0528-3874>

<sup>1</sup> Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty c., Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup> Imperial College London, London, United Kingdom.

**Background:** Familial hypercholesterolemia (FH) is a prevalent genetic disorder that impacts cholesterol metabolism and low-density lipoprotein (LDL-C) levels. In the absence of treatment, elevated LDL-C levels can precipitate the early onset of atherosclerosis, significantly heightening the risk of premature cardiovascular diseases.

**Aim of the Study:** The primary objective of this study is to develop and implement a national registry for individuals diagnosed with familial hypercholesterolemia (FH). This registry aims to facilitate systematic monitoring, effective treatment, and the prevention of cardiovascular complications, including heart attacks and strokes. Furthermore, it seeks to explore

correlations between patients' age and gender with FH, identify genetic factors, ascertain their prevalence within the study cohort, and subsequently apply the findings on a national scale, integrating them into healthcare practices.

**Materials and Methods:** The study design was formulated in accordance with the International Registry of Familial Hypercholesterolemia (FH).

**Conclusion:** The established national registry will be seamlessly integrated into the global registry system for patients with familial hypercholesterolemia (FH). This integration will enhance transparency and global awareness of the prevalence of FH in Kazakhstan. The creation and implementation of this registry will make substantial contributions to enhancing the quality of healthcare and mitigating the risk of cardiovascular complications among FH patients within the country.

**Keywords:** *dyslipidemia, hypercholesterolemia, familial hypercholesterolemia, cardiovascular diseases, registry.*

Түйіндеме

## ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНДА ОТБАСЫЛЫҚ ГИПЕРХОЛЕСТЕРОЛЕМИЯНЫҢ ТІЗІЛІМІН ҚҰРУ

**Кайрат К. Давлетов<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-8534-1899>

**Alexander R.M. Lyons<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-5023-8824>

**Наталья Е. Глушкова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-1400-8436>

**Мухтар Кулиббет<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-4399-700X>

**Кульман С. Нысанбаева<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-1239-8610>

**Акбепе К. Мыркасымова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-2134-2494>

**Тимур М. Салиев<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-5696-6363>

**Ильдар Р. Фахрадиев<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-0528-3874>

<sup>1</sup> «С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университеті» КЕАҚ,  
Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup> Лондон Империя Колледжі, Лондон, Ұлыбритания.

**Өзектілігі.** Отбасылық гиперхолестеринемия (ОГ)-холестерин алмасуына және төмен тығыздықтағы липопротеин (ТТЛП-ХС) деңгейіне әсер ететін жиі кездесетін генетикалық ауру. Емдеу болмаған жағдайда, ТТЛП-ХС деңгейінің жоғарылауы ерте жаста атеросклероздың дамуына әкелуі мүмкін, бұл олардың ерте пайда болуына дейін жүрек-қан тамырлары ауруларының қаупін едәуір арттырады.

**Зерттеудің мақсаты:** инфаркт пен инсульт сияқты жүрек-қан тамырлары асқынуларын жүйелі бақылау, тиімді емдеу және алдын алу мақсатында отбасылық гиперхолестеринемия диагнозы қойылған науқастардың ұлттық тізілімін әзірлеу және енгізу. Сондай-ақ, ОГ пациенттерінің жасы мен жынысы арасындағы байланысты зерттеу, генетикалық факторларды анықтау, олардың зерттеу тобында таралуын анықтау, содан кейін нәтижелерді Денсаулық сақтау тәжірибесіне біріктіру арқылы ұлттық ауқымда қолдану.

**Материалдар мен әдістер.** Зерттеу дизайны отбасылық гиперхолестеринемиямен ауыратын адамдардың Халықаралық тізіліміне сәйкес жасалған.

**Қорытынды.** Әзірленген ұлттық тіркелім отбасылық гиперхолестеринемиясы бар пациенттердің әлемдік тіркелім жүйесіне біріктірілетін болады. Бұл Қазақстандағы ОГ ауқымының жаһандық деңгейде ашықтығы мен көрінуін қамтамасыз етеді. МГ-мен ауыратын науқастарды есепке алу үшін регистрді құру және енгізу медициналық көмектің сапасын жақсартуға және ел ішінде ОГ-мен ауыратын науқастарда жүрек-қан тамырлары асқынуларының қаупін азайтуға ықпал етеді.

**Түйінді сөздер:** *дислипидемия, гиперхолестеринемия, отбасылық гиперхолестеринемия, қан айналымы жүйесінің аурулары, тіркелім.*

### Библиографическая ссылка:

Давлетов К.К., Lyons A.R.M., Глушкова Н.Е., Кулиббет М.Б., Нысанбаева К.С., Мыркасымова А.К., Салиев Т.М., Фахрадиев И.Р. Создание регистра семейной гиперхолестеринемии в Республике Казахстан // Наука и Здоровье. 2023. 6(Т.25). С. 128-132. doi 10.34689/SH.2023.25.6.015

Davletov K.K., Lyons A.R.M., Glushkova N.E., Kulimbet M.B., Kulman S., Nyssanbaeva K., Myrkassymova A.K., Saliev T.M., Fakhradiyev I.R. Establishing a familial hypercholesterolaemia register in the Republic Kazakhstan // *Nauka i Zdravookhraneniye* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 6, pp. 128-132. doi 10.34689/SH.2023.25.6.015

Давлетов К.К., Lyons A.R.M., Глушкова Н.Е., Кулиббет М.Б., Нысанбаева К.С., Мыркасымова А.К., Салиев Т.М., Фахрадиев И.Р. Қазақстан Республикасында отбасылық гиперхолестеролемианың тізілімін құру // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2023. 6 (Т.25). Б. 128-132. doi 10.34689/SH.2023.25.6.015

### Введение

Семейная гиперхолестеринемия (СГ) является распространенным генетическим заболеванием, влияющим на метаболизм холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), что приводит к снижению

катаболизма частиц ЛПНП и заметному увеличению циркулирующих ЛПНП [3,4,6]. При отсутствии лечения пожизненное воздействие повышенного уровня холестерина ЛПНП приводит к развитию атеросклеротических поражений в раннем возрасте и



значительному увеличению риска преждевременных сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с общей популяцией [3].

Продолжительность жизни нелеченых больных семейной гиперхолестеринемией на 20-30 лет меньше в сравнении с продолжительностью жизни в общей популяции [6]. На сегодняшний день в Республике Казахстан нет протокола диагностики и лечения диагноза СГ, пациенты не находятся под регулярным наблюдением врачей и не получают необходимый объем медицинской помощи. Создание национального регистра позволит определить объем необходимых ресурсов здравоохранения для оказания адекватной медицинской помощи пациентам с СГ.

Напротив, раннее выявление и эффективное лечение СГ могут привести к значительному улучшению клинических исходов. Несмотря на эти убедительные данные, СГ остается в значительной степени не диагностированной: менее 5% людей с СГ выявляются в большинстве регионов мира. Его бремя усугубляется наблюдением, что СГ недостаточно лечат даже среди пациентов с установленным диагнозом. Более того, необходимо увеличить количество основанных на доказательствах рекомендаций по выявлению и лечению пациентов с СГ для снижения сердечно-сосудистого риска: в то время как класс рекомендаций по СГ в руководствах по липидам высок, степень доказательности по-прежнему часто падает до уровня С [2].

Семейная гиперхолестеринемия представляет собой наследственное состояние, чаще всего вызываемое гетерозиготными и гомозиготными мутациями в генах LDLR, APOB, PCSK9 (аутосомно-доминантные формы), а также, значительно реже, гомозиготными мутациями генов LDLRAP1, ABCG5, ABCG8, CYP7A1 (аутосомно-рецессивные формы). Аутосомно-доминантные формы приняты делить на гетерозиготную семейную гиперхолестеринемия, которая является наиболее распространенным типом, и гомозиготную семейную гиперхолестеринемия, характеризующуюся очень тяжелыми проявлениями гиперхолестеринемии и низкой распространенностью в популяции (1 на 300 тысяч – 1 млн. Человек) [5].

В мире средняя распространенность СГХ среди общего населения составляет 0,32% (0,26 – 0,39) [6,7]. По данным популяционного исследования Беркинбаева С.Ф., Давлетова К.К., и др., у 0,92% населения в возрасте от 18 до 69 лет, проживающих в г.Алматы, показатель здоровья по липидному спектру отражал потенциальный диагноз семейная гиперхолестеринемия. По оценочным расчетам, более 11 тысяч человек в г.Алматы проживают с данным диагнозом [1].

Распространенность СГ различается в разных странах из-за локальных особенностей, использования различных диагностических критериев и стратегий скрининга. Однако мало что известно о различиях в распространенности СГ в зависимости от этнической принадлежности. В связи с этим существует необходимость исследовать этническое распределение СГ в различных популяциях Казахстана и оценить распространенность СГ в зависимости от этнической принадлежности.

**Цель:** разработать и внедрить национальный регистр пациентов с диагнозом семейная гиперхолестеринемия

(СГ) для последующего мониторинга, адекватного лечения и профилактики кардиоваскулярных осложнений (инфарктов и инсультов) и установить характер взаимосвязей между СГ возрастом, полом, выявить генетические ассоциации и распространенность их в обследуемой выборке, с дальнейшей экстраполяцией результатов в национальные масштабы и внедрение их в практическое здравоохранение.

#### **Задачи исследования**

1. Проанализировать показатели заболеваемости СГ (первичная и общая, point and period prevalence) и частоту макроваскулярных осложнений на основании данных оппортунистического скрининга на уровне организаций первичной медико-санитарной помощи (ПМСП).

*Измеримые показатели:* общая и первичная заболеваемость СГ, point and period prevalence и частота макроваскулярных осложнений.

2. Проанализировать медико-социальные и клинико-лабораторные характеристики пациентов с СГ.

*Измеримые показатели:* описание медико-социальных и клинико-лабораторных характеристик пациентов, формирование портрета пациента, оценка вклада факторов риска осложнений СГ.

3. Разработать и внедрить регистр для ведения пациентов с СГ на основании лучших практик.

*Измеримые показатели:* регистр пациентов с СГ.

4. Обучить врачей общих практик (ВОП) методам диагностики и ведения пациентов с СГ. Создать школу СГ для организации самоменеджмента клинико-лабораторного профиля у пациентов с вероятным диагнозом СГ.

*Измеримые показатели:* количество циклов обучения, количество школ, количество обученных пациентов, методические рекомендации по обучению и организации школ.

5. Изучить частоту полиморфизмов, ассоциированных с СГ в генах-кандидатах LDLR, APOB, PCSK9 (аутосомно-доминантные формы) среди случайной выборки из 960-ти пациентов с СГ и 960-ти лиц без диагноза СГ в качестве контрольной группы.

*Измеримые показатели:* Частота встречаемости полиморфизмов, ассоциированных с СГ в генах LDLR, APOB, PCSK9 среди регистровых пациентов СГ и в контрольной группе.

6. Разработать методические рекомендации по мониторингу пациентов с СГ для профилактики кардиоваскулярных осложнений (инфарктов и инсультов).

*Измеримые показатели:* рекомендации по мониторингу СГ.

**Методы исследования.** Дизайн исследования разработан согласно Международному регистру лиц с семейной гиперхолестеринемией (СГ). Регистр Коллаборации Исследований Семейной Гиперхолестеролемии Европейского Общества по Атеросклерозу состоит из консорциума всемирных когорт СГ, регистров, баз данных и коллекций данных с доступом к информации о лицах с клиническим и/или генетическим диагнозом гомозиготной (гогс) и/или гетерозиготной (гегс) СГ. В качестве пилотного региона исследования был выбран город Алматы. Данные: поперечные и продольные (ретроспективные и проспективные).

**Биохимические исследования.** Обследование на липидограмму и консультации кардиологов входят в гарантированный объем бесплатной медицинской помощи.

**Генетические исследования.** Генетические исследования будут проведены на базе Научной лаборатории Центр коллективного пользования (ЦКП) (НИИ ФПМ им. Б.А. Атчабарова, КАЗНМУ им. С.Д. Асфендиярова), г.Алматы.

Случайным образом из регистра будут набраны 960 пациентов с диагнозом вероятная СГ и 960 условно здоровых лиц для последующего выявления возможных взаимосвязей между распространенностью генетических полиморфизмов в генах-кандидатах LDLR, APOB, PCSK9 с возникновением СГ.

На базе НЛ ЦКП будет осуществлено формирование банка биологических образцов (1920 образцов периферической крови, из них 960 с СГ и 960 контрольной группы). Из собранных образцов будет выделена геномная ДНК с использованием набора magmax DNA Multi-Sample Ultra Kit (Thermo Fisher, США) в соответствии с инструкцией производителя.

Генотипирование будет проводится на системе quantstudio 12K Flex (Thermo Fisher, США) с использованием платформ Open Array (технология на основе ПЦР в реальном времени для высокопроизводительного генотипирования) согласно протоколу производителя.

В результате будет осуществлен подсчет частоты встречаемости полиморфизмов в 2-х анализируемых группах для дальнейших биостатистических исследований.

Сбор данных будет осуществляться в виде выявления пациентов в ходе оппортунистического скрининга на приеме врачей организаций ПМСП. Такой подход позволит осуществлять прямой сбор данных во временной перспективе с учетом текущей ситуации. Риски, связанные с методологией обследования, минимальны.

**Хранение данных.** После этапа сбора данных и этапа контроля качества данных, полученные результаты будут полностью анонимизированы для дальнейшей обработки. Доступ к базе с идентифицирующей информацией будет ограничен командой основных исследователей и храниться в электронном виде, с паролем на файл, компьютере, защищенном паролем. Никакие персональные данные (имя, номер телефона или другие контактные данные, адрес, ИИН или другая информация) не будут предоставлены или загружены в платформу отчетности. Исследователи КАЗНМУ будут соблюдать все действующие нормы согласно Закону Республики Казахстан от 21 мая 2013 года № 94-V «О персональных данных и их защите», а также статьи 28 Кодекса о здоровье и системе здравоохранения РК, касающиеся конфиденциальности субъектов и конфиденциальности информации и защиты персональных данных физических лиц.

Регистр данных будет представлять собой портал с данными (свой домен), подразумевающий выдачу логинов и паролей каждому подразделению для внесения данных.

**Этические процедуры.** Проект получил одобрение Локального Этического комитета казному им. С.Д. Асфендиярова на получение первичных данных и проведение исследования (Выписка из протокола заседания ЛЭК №11(134) от 04.11.2022 г).

#### **Критерии включения:**

- Лица с возможным и вероятным диагнозом СГ (У взрослых: **Общий холестерин** > 7,5 ммоль/л или липопротеиды низкой плотности > 4,9 ммоль/л).

- Диагноз: клинический и/или генетический.

Также включая положительный клинический диагноз с отрицательным генетическим тестом и наоборот.

В случае клинического диагноза:

- Используемые критерии: Dutch Lipid Clinics Network, medped, Simon-Broome.

- Категории возможных, вероятных и подтвержденных СГ.

- Родственники показательных случаев без диагноза СГ, которым проводится скрининг (каскадный или др.).

- Лица, проживающие на территории Казахстана

#### **Критерии исключения:**

- Вторичные причины дислипидемии (например, не леченный гипотиреоз, холестаза, нефротическая синдром).

- Если сопоставление данных не соответствует местным или общенациональным стандартам для анонимных данных.

**Формирование базы данных.** Результаты проведенного в рамках проекта исследования будут оформлены в виде отчета (с указанием авторов по каждому из его разделов) и представлены в АО «Национальный центр государственной научно-технической экспертизы» с сохранением прав авторов на полученные охраноспособные результаты. Авторское право участников исследовательского коллектива будет распространяться на результаты исследования, опубликованные в официальных научных изданиях. Защита прав интеллектуальной собственности на результаты данного исследования будет осуществлено также путем оформления актов внедрения в практическую деятельность организаций. Интеллектуальная собственность на результаты исследований и разработок будет защищена авторским правом - авторские свидетельства, научные статьи в приоритетных научных журналах, с учетом личного вклада каждого участника проекта.

**Ожидаемые результаты.** Существует научная необходимость и экономический интерес в данном проекте, связанные с оптимизацией диагностики, лечения и мониторинга пациентов с семейной гиперхолестеринемией (СГ) с целью профилактики серьезных макроваскулярных осложнений. Значимость проекта на международном уровне заключается в интеграции данных национального регистра в мировую систему регистрации пациентов с СГ, что обеспечит прозрачность и видимость масштабов проблемы СГ в Казахстане. Проект имеет множественные практические применения и включает в себя несколько сфер.

В приоритете стоит сфера здравоохранения, где целевыми потребителями будут организации, такие как Республиканский Центр Развития Здоровья (РЦРЗ), Национальный Центр Общественного Здоровья Министерства Здравоохранения Республики Казахстан (НЦОЗ МЗ РК), и региональные департаменты управления здравоохранением, а также медицинские организации и образовательные учреждения в сфере медицинского образования для обеспечения оперативного доступа к экспертным знаниям и доказательной информации.

Проект разработает стратегии выявления пациентов с СГ, различные диагностические критерии, современные стратегии скрининга СГ и методы для максимизации охвата пациентов. Будут разработаны методики для управления пациентами с СГ, рекомендации по методам лечения и контроля эффективности лечения.

Проект также будет исследовать влияние социально-экономических и лечебных факторов на достижение целевых уровней холестерина ЛПНП. Будет проведен анализ рисков и результатов, включая долгосрочные прогнозы для пациентов с СГ, с уделяем особое внимание следующим конечным показателям. Исследование предусматривает создание и внедрение специализированной электронной платформы и хранилища данных по СГ для обмена данными, очистки, гармонизации и анализа информации о пациентах с СГ, что позволит объединить ретроспективные и перспективные данные. После этого, национальный регистр будет интегрирован с мировым стандартизированным международным регистром пациентов с СГ.

Данные о частоте СГ среди различных этнических групп казахстанского населения (с учетом возраста и пола) будут использованы для практического здравоохранения. Это позволит прогнозировать распространение этого заболевания в определенной группе населения и использовать эту информацию для эффективной профилактики и предупреждения СГ.

**Заключение.** Распространенность СГ различается в разных странах из-за локальных особенностей, использования различных диагностических критериев и стратегий скрининга. Однако мало что известно о различиях в распространенности СГ в зависимости от этнической принадлежности. В связи с этим существует необходимость исследовать этническое распределение СГ в различных популяциях Казахстана и оценить распространенность СГ в зависимости от этнической принадлежности. Наше исследование, помимо разработки регистра пациентов с СГХ, имеет цель установить характер взаимосвязей между СГ возрастом, полом, выявить генетические ассоциации и распространенность их в обследуемой выборке, с дальнейшей экстраполяцией результатов в национальные масштабы и внедрение их в практическое здравоохранение. Значимость проекта на национальном уровне заключается в создании и внедрении регистра для учета пациентов с СГ, организации обучения медицинского персонала методам диагностики и ухода за пациентами с СГ, а также создании школы по СГ для обучения пациентов самоменеджменту и управлению клинико-лабораторными параметрами при подозрении на СГ. На сегодняшний день в Казахстане аналогичных проектов не существует.

**Вклад авторов.** Все авторы принимали равносильное участие при написании данной статьи. **Конфликт интересов** - не заявлен.

#### Корреспондирующий автор:

**Глушкова Наталья Егоровна** – PhD, Главный научный сотрудник проекта «Разработка и внедрение национального регистра пациентов с семейной гиперхолестеринемией в Республике Казахстан». Казахский Национальный Медицинский Университет имени С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, Республика Казахстан

**Почтовый адрес:** 050000, Республика Казахстан, город Алматы, ул. Толе Би 94.

**e-mail:** Glushkovanatalya@gmail.com

**Телефон:** +7 702 803 25 08

**Финансирование:** Исследование является результатом грантового финансирования МНУВО: ИРН АР19680286 «Разработка и внедрение национального регистра пациентов с семейной гиперхолестеринемией в Республике Казахстан».

Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами.

#### Литература:

1. Беркинбаев С.Ф., Давлетов К.К., Джунусбекова Г.А., Абдикалиев О.Т., Жусупов Б.С., Амиров Б.Б. и др. Разработка и внедрение современной системы эпидемиологического мониторинга основных неинфекционных заболеваний 2015-2017 гг. Алматы. 2017.
2. Amerizadeh A., Javanmard S.H., Sarrafzadegan N., Vaseghi G. Familial Hypercholesterolemia (FH) Registry Worldwide: A Systematic Review // *Curr Probl Cardiol*. 2022 Oct. 47(10):100999. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2021.100999. Epub 2021 Sep 24. PMID: 34571102. (accessed: -02.10.2023)
3. Ezhov M.V., Sergienko I.V., Rozhkova T.A., et al. Diagnosis and Treatment of Family Hypercholesterolemia (russian guidelines) // *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2017. 10(2):72-79. (accessed: 30.09.2023)
4. Nohara A., Tada H., Ogura M., Okazaki S., Ono K., Shimano H, Daida H, Dobashi K, Hayashi T, Hori M, Matsuki K., Minamino T., Yokoyama S., Harada-Shiba M. Homozygous Familial Hypercholesterolemia // *J Atheroscler Thromb*. 2021 Jul 1. 28(7):665-678. doi: 10.5551/jat.RV17050. (accessed: 01.10.2023)
5. Tokgozoglu L., Kayikcioglu M. Familial Hypercholesterolemia: Global Burden and Approaches // *Curr Cardiol Rep*. 2021 Sep 4. 23(10):151. doi: 10.1007/s11886-021-01565-5. (accessed: 02.10.2023)
6. Vallejo-Vaz A.J., Akram A., Kondapally Seshasai S.R. et al. Pooling and expanding registries of familial hypercholesterolaemia to assess gaps in care and improve disease management and outcomes: Rationale and design of the global EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration // *Atherosclerosis Supplements*. 2016. 22:1-32. doi:10.1016/j.atherosclerosissup.2016.10.001. (accessed: 01.10.2023)
7. WHO Human Genetics Programme. Familial hypercholesterolaemia (FH): report of a WHO consultation, Paris, 3 October 199. WHO. 1998. Report: WHO/HGN/CONS/FH/98.7. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/64162>. (accessed: 02.10.2023)

#### References: [1]

1. Беркинбаев С.Ф., Давлетов К.К., Джунусбекова Г.А., Абдикалиев О.Т., Жусупов Б.С., Амиров Б.Б. и др. Разработка и внедрение современной системы эпидемиологического мониторинга основных неинфекционных заболеваний 2015-2017 гг. [Development and implementation of a modern system for epidemiological monitoring of major non-communicable diseases]. Алматы; 2017 г. [in Russian]

Received: 21 July 2023 / Accepted: 08 December 2023 / Published online: 28 December 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.6.016

UDC 632.938:613.2

## **INFLUENCE OF THE COMPOSITION OF “VOLCANO MINERAL” PLANT AND ANIMAL RAW MATERIALS ON HUMORAL AND CELLULAR STRUCTURE OF THE IMMUNE SYSTEM**

**Zhanna U. Kozykenova<sup>1</sup>, Aisulu E. Zhumabayeva<sup>2</sup>, Askar A. Abenov<sup>3</sup>, Asemgul O. Izgutnova<sup>4</sup>, Nazgul A. Zhorgatayeva<sup>4</sup>, Vladlena R. Sabitova<sup>5</sup>, Aigerim M. Shapikhanova<sup>6</sup>, Bakhytbek A. Apsalikov<sup>3</sup>, Gulsym K. Koshpessova<sup>4</sup>, Meruyert R. Massabayeva<sup>4</sup>**

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

<sup>1</sup> Department of Physiological Disciplines named after T.A. Nazarova;

<sup>2</sup> Fourth-year student, Faculty of General Medicine; <sup>3</sup> Department of General Medical Practice;

<sup>4</sup> Central Scientific Research Laboratory; <sup>5</sup> Research Department;

<sup>6</sup> Epidemiology and Biostatistics Department.

### **Abstract**

**Objective.** To study the influence of the composition of “Volcano mineral” plant and animal raw materials on the immune system of research animals

**Materials and Methods:** The study was conducted at the Center of the Research Laboratory of the NC JSC “SMU”. To assess cellular and humoral immunity, research animals were divided into 4 groups of 10 rats in each group. During the experiment, rats were exposed to acute (7 days) and chronic (21 days) smoke exposure for 5 minutes with “Volcano-mineral” burning at a dose of 10 mg, 20 mg, and 30 mg.

**Results:** exposure to plant and animal raw materials known as “Volcano mineral” was shown to cause both acute and chronic increases in the quantity of circulating immune complexes. T-lymphocytes and T-suppressors were increased at acute and decreased at chronic exposure to the “Volcano-mineral” substance at a dose of 10 mg. There was observed a decrease in phagocytic activity during exposure to “Volcano-mineral” in doses of 20 and 30 mg, an increase in the indicators of T-helper in the dose of 20 mg, leukocytes and B-lymphocytes in the dose of 30 mg. A significant increase in the level of immunoglobulin A was found in acute and chronic exposure to “Volcano-mineral” at a dose of 20 mg and an increase in acute exposure at a dose of 30 mg. At chronic exposure to smoke from the “Volcano-mineral” substance at a dose of 30 mg a significant decrease in immunoglobulin G was observed.

**Conclusion.** Acute exposure to the “Volcano mineral” substance's smoke causes a shift in the body's cellular immune response, which in turn causes a protective immunological response. Higher doses over time have been shown to have an immunosuppressive impact.

**Key words:** volcano mineral, cellular and humoral immunity, research animals.

### **Резюме**

## **ВЛИЯНИЕ КОМПОЗИЦИИ ИЗ РАСТИТЕЛЬНОГО И ЖИВОТНОГО СЫРЬЯ «ВУЛКАН МИНЕРАЛ» НА ГУМОРАЛЬНУЮ И КЛЕТОЧНУЮ СТРУКТУРУ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ**

**Жанна У. Козыкенова<sup>1</sup>, Айсулу Е. Жумабаева<sup>2</sup>, Аскар А. Абенов<sup>3</sup>, Асемгуль О. Изгутнова<sup>4</sup>, Назгуль А. Жоргатаева<sup>4</sup>, Владлена Р. Сабитова<sup>5</sup>, Айгерим М. Шапиханова<sup>6</sup>, Бакытбек А. Апсаликов<sup>3</sup>, Гульсым К. Кошпесова<sup>4</sup>, Меруерт Р. Масабаева<sup>4</sup>**

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

<sup>1</sup> Кафедра физиологических дисциплин имени Т. А. Назаровой;

<sup>2</sup> 4 курс, факультет общая медицина; <sup>3</sup> Кафедра общей врачебной практики

<sup>4</sup> Центр научно-исследовательской лаборатории; <sup>5</sup> Научно-исследовательский отдел;

<sup>6</sup> Кафедра эпидемиологии и биostatистики.

**Цель.** Изучить влияние композиции из растительного и животного сырья Вулкан-минерал на иммунную систему у исследуемых животных.

**Материалы методы:** Исследование проводилось на базе центра научно-исследовательской лаборатории НАО «МУС». Для оценки клеточного и гуморального иммунитета экспериментальные животные были разделены на 4 группы по 10 крыс в каждой группе. Во время опыта крысы, подвергались острому (7 дней) и хроническому (21 день) воздействию дыма в течении 5 минут при сжигании вещества «Вулкан-минерал» в дозе 10 мг, 20 мг, и 30 мг.

**Результаты:** было установлено повышение уровня циркулирующих иммунных комплексов как при остром, так и при хроническом воздействии растительного и животного сырья «Вулкан-минерал». Т-лимфоциты и Т-супрессоры повышались при остром и снижались при хроническом воздействии вещества «Вулкан-минерал» в дозе 10 мг. Отмечено снижение фагоцитарной активности при воздействии Вулкан-минерала в дозах 20 и 30 мг, повышение показателей Т-хелпер в дозе 20 мг, лейкоцитов и В-лимфоцитов в дозе 30 мг. Обнаружено значительное повышение уровня иммуноглобулина А при остром и хроническом воздействии вещества «Вулкан минерал» в дозе 20 мг и повышение при остром воздействии в дозе 30 мг. При хроническом воздействии дыма от вещества «Вулкан минерал» в дозе 30 мг наблюдается значительное снижение иммуноглобулина G.

**Вывод.** Острое воздействие дыма вещества «Вулкан-минерал» запускает защитную иммунную реакцию организма, которая обуславливается изменением клеточного иммунного ответа. При хроническом воздействии более высоких доз наблюдается иммуносупрессивное действие.

**Ключевые слова:** вулкан-минерал, клеточный и гуморальный иммунитет, экспериментальные животные.

Түйіндеме

## **«ВУЛКАН МИНЕРАЛ» ӨСІМДІК ЖӘНЕ ЖАҢУАР ТЕКТІ ШИКІЗАТТАР ҚҰРАМЫНЫҢ ИММУНДЫҚ ЖҮЙЕНІҢ ГУМОРАЛДЫҚ ЖӘНЕ ЖАСУШАЛЫҚ ҚҰРЫЛЫМЫНА ӘСЕРІ**

**Жанна У. Козыкенова<sup>1</sup>, Айсулу Е. Жумабаева<sup>2</sup>, Аскар А. Абенов<sup>3</sup>, Асемгуль О. Изгутенова<sup>4</sup>, Назгуль А. Жоргатаева<sup>4</sup>, Владлена Р.Сабитова<sup>5</sup>, Айгерим М. Шапиханова<sup>6</sup>, Бакытбек А. Апсаликов<sup>3</sup>, Гульсым К. Кошпесова<sup>4</sup>, Меруерт Р. Масабаева<sup>4</sup>**

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

<sup>1</sup> Т.А. Назарова атындағы физиологиялық пәндер кафедрасы;

<sup>2</sup> 4 курс, жалпы медицина факультеті; <sup>3</sup> Жалпы дәрігерлік тәжірибе кафедрасы;

<sup>4</sup> Ғылыми-зерттеу зертханалық орталығы; <sup>5</sup> Ғылыми-зерттеу бөлімі;

<sup>6</sup> Эпидемиология және биостатистика кафедрасы.

**Мақсаты.** Зерттелетін жануарлардың иммундық жүйесіне Вулкан-минералды өсімдік және жануар шикізаты құрамының әсерін зерттеу.

**Материалдар мен әдістер:** Зерттеу «СМУ» КеАҚ ғылыми-зерттеу зертханасының орталығында жүргізілді. Жасушалық және гуморальдық иммунитетті бағалау үшін эксперименталды жануарларды әр топта 10 егеуқұйрықтан тұратын 4 топқа бөлді. Тәжірибе барысында егеуқұйрықтар 10 мг, 20 мг және 30 мг дозада «Вулкан-минерал» затын жағу кезінде 5 минут ішінде өткір (7 күн) және созылмалы (21 күн) түтіннің әсеріне ұшырады.

**Нәтижелер:** «Вулкан минерал» өсімдік және жануар текті шикізатының жедел және созылмалы әсерінен айналмалы иммундық кешен деңгейінің жоғарылауы анықталды. Т-лимфоциттер мен Т-супрессорлар 10 мг дозада «Вулкан-минерал» затының жедел әсер ету кезінде жоғарылады және созылмалы әсер ету кезінде азайды. Вулкан-минералды 20 және 30 мг дозада қолданғанда фагоцитарлық белсенділіктің төмендеуі, 20 мг дозада Т-хелпер жасушаларының, 30 мг дозада лейкоциттер мен В-лимфоциттердің жоғарылауы байқалды. Иммуноглобулин А деңгейінің айтарлықтай жоғарылауы «Вулкан минерал» затының 20 мг дозасында жедел және созылмалы әсер ету кезінде және 30 мг дозада жедел әсер ету кезінде анықталды. 30 мг дозада «Вулкан-минерал» затының түтінінің созылмалы әсерінен G иммуноглобулиннің айтарлықтай төмендеуі байқалады.

**Қорытынды.** «Вулкан минерал» затының түтінінің өткір әсері жасушалық иммундық жауаптың өзгеруіне байланысты ағзаның қорғаныш иммундық реакциясын тудырады. Жоғары дозалардың созылмалы әсерінен иммуносупрессиялық әсерлер байқалады.

**Түйінді сөздер:** вулкан-минерал, жасушалық және гуморалдық иммунитет, тәжірибелік жануарлар.

### **Bibliographic citation:**

Kozykenova Zh.U., Zhumabayeva A.E., Abenov A.A., Izgutayeva A.O., Zhorgatayeva N.A., Sabitova V.R., Shapikhanova A.M., Apsalikhov B.A., Koshpessova G.K., Massabayeva M.R. Influence of the composition of "Volcano mineral" plant and animal raw materials on humoral and cellular structure of the immune system // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 6, pp. 133-139. doi 10.34689/SH.2023.25.6.016

Козыкенова Ж.У., Жумабаева А.Е., Абенов А.А., Изгутенова А.О., Жоргатаева Н.А., Сабитова В.Р., Шапиханова А.М., Апсаликов Б.А., Кошпесова Г.К., Масабаева М.Р. Влияние композиции из растительного и животного сырья «Вулкан минерал» на гуморальную и клеточную структуру иммунной системы // *Наука и Здравоохранение*. 2023. 6(Т.25). С. 133-139. doi 10.34689/SH.2023.25.6.016

Козыкенова Ж.У., Жумабаева А.Е., Абенов А.А., Изгутенова А.О., Жоргатаева Н.А., Сабитова В.Р., Шапиханова А.М., Апсаликов Б.А., Кошпесова Г.К., Масабаева М.Р. «Вулкан минерал» өсімдік және жануар текті шикізаттар құрамының иммундық жүйенің гуморалдық және жасушалық құрылымына әсері // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2023. 6 (Т.25). Б.133-139. doi 10.34689/SH.2023.25.6.016

### Introduction

Since civilization has advanced, humans have had to deal with issues including stress, sadness, poor eating habits, and a variety of harmful influences. As a result, health issues like obesity, chronic illnesses, and disorders of the respiratory, cardiovascular, and neurological systems are not unusual. One of the promising directions of development of medicine of the future is the search for new methods of actualization of mechanisms of self-regulation of the organism, expansion of its functional capabilities. The use of aromatic substances as a non-medicamentous means of correction of disturbed physiological functions of the human body and increasing its functional capabilities is becoming more widespread. Plant aromatic substances have a positive effect on the cardiovascular system, reduce the risk of ischemic heart disease, heart rhythm disorders, and improve the supply of oxygen and glucose to the heart muscles [1,6,10].

Special attention was paid to the immunomodulatory and antioxidant properties of essential oils. Aromatoprophylaxis expands human adaptive capabilities [4], is one of the ways to improve health and increase the resistance of the organism to adverse environmental factors. The effect of aromatherapy on the body directly depends on the method of application of essential oils, as well as individual tolerance of the patient.

Consequently, the analysis of literature data indicates the possibility of changing various characteristics of the organism under the influence of aromatic substances. At the same time, physiological effects and mechanisms of influence of odors on the morphofunctional state of organs are poorly studied, in the application of aromatherapy still lack scientific justification of the choice of the type of aromatic substance, its concentration, duration and purposes of exposure, and taking into account the characteristics of biological individuality of a person.

**Objective.** To study the influence of the composition of "Volcano mineral" plant and animal raw materials on the immune system of research animals

### Study Materials and Methods

Determination of the composition of plant and animal raw materials "Volcano mineral" was carried out at the Scientific center "Radioecological Research" of Shakarim University, Semey. Moisture content analysis was carried out using gravimetry (drying oven, 100 °C); the content of organic substances and ash was determined by gravimetry (muffle furnace, 800 °C); the acid-insoluble residue was determined by gravimetry (filtration); the content of cadmium, lead and mercury was studied using stripping voltammetry; The dose rate of gamma cures was measured using dosimetry, MKS-AT6130. Electron microscopy of the "Volcano mineral" substance was carried out on a scanning electron microscope JSM-6390LV from Jeol (maximum magnification up to 300,000, operating modes - high and low vacuum for the analysis of biological objects).

The experimental study was carried out at the Center of the Research Laboratory (CRL) of NC JSC "SMU". The experiment was carried out in several stages, with the experimental animals being divided into 4 groups of 10 rats in each group. The use of animals was carried out in compliance with the rules and regulations regulated by the legislation of the Republic of Kazakhstan and the international recommendations of the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for experiments for scientific or other purposes. During the experiment, all animals were in the same, standard vivarium

conditions. During the experiment, animals exposed to smoke poisoning were exposed to conditions of 5 minutes in the priming chamber. The control group are intact animals, stayed in the priming chamber with no priming smoke for 5 minutes daily.

To simulate smoke, a plastic chamber with a volume of 0.3 m<sup>3</sup> was used (Figure 1). The chamber was smoked by burning the composite in powder form in a special holding device. As the powder burned, they were replaced, thereby ensuring a constant flow of smoke into the seed chamber. We place 5 in the priming chamber. Smoke was carried out for 5 minutes by burning 10 mg, 20 mg, and 30 mg of the medicinal composite from plant and animal raw materials "Volcano mineral". Experimental rats underwent the procedure once a day. After the end of each 5-minute session, the animals were removed from the priming chamber and were kept in the sanitary conditions of the vivarium. The entire experiment was carried out over 7 and 21 days.

The animals were divided into 4 groups:

1. The first control group (10 rats) were not exposed to smoke when burning a medicinal composite from plant and animal raw materials for 7 and 21 days.

2. The second group (10 rats) were exposed to chronic smoke when burning a medicinal composite from plant and animal raw materials at a dose of 10 mg for 21 days.

3. The third group (10 rats) were exposed to chronic smoke when burning a medicinal composite from plant and animal raw materials at a dose of 20 mg for 21 days.

4. The fourth group (10 rats) was exposed to chronic smoke when burning a medicinal composite from plant and animal raw materials at a dose of 30 mg for 21 days.

After the end of the experiments, the rats were killed by decapitation.

Next, a study of metabolic processes in the body was carried out on the accumulation of toxic and potentially toxic elements subjected to chronic and acute inoculation with a medicinal composite from plant and animal raw materials "Volcano mineral" in various doses with increasing concentrations.

Laboratory tests were carried out to assess the immune status of the body of experimental and control animals. Immunoglobulins ( IgA, IgM, IgG ) were assessed using the enzyme immunoassay (ELISA) method . Using a manual method, the number of leukocytes, lymphocytes, T-helpers, T-suppressors, T-lymphocytes, B-lymphocytes, phagocytic number and phagocytic index were determined to assess the indicators of nonspecific immunity, determination of circulating immune complexes (CIC) in blood serum, inhibition reaction migration of leukocytes (IRML), as well as to study the phagocytic link of immunity, a nitroblue tetrazolium (NBT) reduction test was performed.

The study was approved by the Local Ethical Commission of NJSC Semey Medical University, protocol No. 2 dated 10/07/2022. During the project, all ethical and legal standards required for experimental research conducted on the territory of the Republic of Kazakhstan were observed.

Statistical data processing was carried out using IBM SPSS Statistics Version 21 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Continuous variables were expressed as mean (standard deviation). Of the nonparametric tests, the Kruskal-Wallis H test was used. The differences between the samples are statistically significant at  $p < 0.05$ .





Figure 1. Preparatory stage of the experiment.

### Results

Based on the results of the obtained analyses, it was determined that the plant and animal raw materials of "Volcano mineral" consist of 84% organic substances, 13% ash and 3% moisture. The substance does not contain

major toxic metals that can cause damage to many organs [9], such as cadmium, mercury and lead. It was also found that the dose rate of gamma radiation does not exceed the normal value (Table 1).

Table 1.

Chemical composition of plant and animal raw materials "Volcano mineral".

| Parameter                                     | Meaning                             | Determination method               |
|---|-------------------------------------|------------------------------------|
| Moisture contents, %                          | 2.97±0.21                           | Gravimetry, oven, 100 °C           |
| Content of organic substances, %              | 83.72±0.48                          | Gravimetry, muffle furnace, 800 °C |
| Ash content, %                                | 13.31±0.26                          | Gravimetry, muffle furnace, 800 °C |
| Acid-insoluble residue, %                     | 9.23±0.18                           | Gravimetry, filtration             |
| Cadmium content in aqueous ash solution, mg/g | Not detected                        | Stripping voltammetry              |
| Lead content in aqueous ash solution, mg/g    | Not detected                        | Stripping voltammetry              |
| Mercury content in aqueous ash solution, mg/g | Not detected                        | Stripping voltammetry              |
| Gamma radiation dose rate, µSv/hour           | 0.090±0.018<br>(norm 0.25 µSv/hour) | Dosimetry, MKS-AT6130              |

It is worth noting that the composition of the "Volcano mineral" substance includes volcanic rock, snake extract, licorice root, and Chinese copperhead.

We also carried out electron microscopy of the "Volcano mineral" substance on a scanning electron microscope JSM-6390LV from Jeol (maximum magnification up to 300,000, operating modes - high and low vacuum for the analysis of biological objects) (Figure 2).

The results of immunological studies in rats were analyzed before exposure to smoke, after acute exposure to smoke when burning plant and animal raw materials "Volcano mineral" for 7 days and chronic for 21 days in doses of 10, 20 and 30 mg.

Table 2 presents the results of analyzes of cellular and humoral immunity before and after exposure to smoke in rats when burning 10 mg of the "Volcano mineral" substance for 7 days (acute exposure) and 21 days (chronic exposure). There is an increase in the number of leucites and lymphocytes in the blood of rats after acute exposure to

smoke, and a decrease in these indicators during chronic exposure, but these data did not reach statistical significance ( $p \geq 0.1$ ). There is also a statistically significant increase in T-suppressors by almost 2 times and T-lymphocytes after acute exposure to smoke in rats, and a decrease in this indicator during chronic exposure ( $p = 0.029$  and  $p = 0.001$ , respectively). T-helper cells also slightly increased after acute exposure to "Volcano mineral" and decreased with chronic exposure to a dose of 10 mg ( $p = 0.303$ ). There is a slight inhibition of B-lymphocyte production ( $p = 0.255$ ). A slight decrease in phagocytic parameters, such as the phagocytic index and phagocytic number ( $p \geq 0.6$ ), was found, which may indirectly indicate immunodeficiency.

A significant increase in circulating immune complexes is observed both after acute exposure to smoke and during chronic exposure to plant and animal raw materials "Volcano mineral" in all compared groups: 10 mg, 20 mg and 30 mg of the substance ( $p \leq 0.001$ ) (Table 2, 3.4).

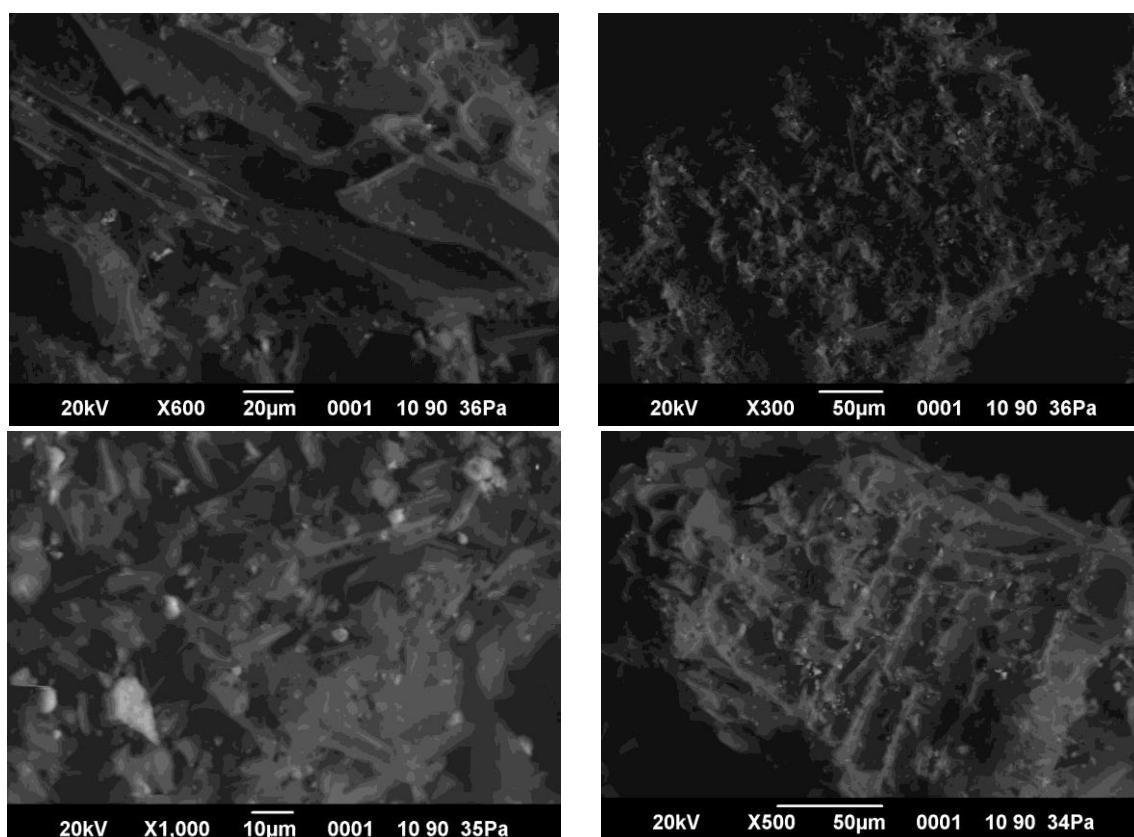


Figure 2. Structure of the “Volcano mineral” substance under an electron microscope.

Table 2.

Comparative analysis of indicators of cellular and humoral immunity in rats after exposure to smoke when burning the “Volcano mineral” substance at a dose of 10 mg.

| Indicators        | Intact animals       | Smoke exposure for 7 days | Smoke exposure for 21 days | P value |
|-------------------|----------------------|---------------------------|----------------------------|---------|
|                   | Me (Q1-Q3)           |                           |                            |         |
| Leukocytes        | 7.400 (6.200-8.300)  | 8.800 (8.600-9.100)       | 6.400 (6.200-6.800)        | 0.162   |
| Lymphocytes       | 45 (41-47)           | 48 (47-48)                | 44 (41-44)                 | 0.425   |
| T-Suppressors     | 0.37 (0.32-0.73)     | 0.67 (0.56-0.71)          | 0.30 (0.28-0.33)           | 0.029*  |
| T lymphocytes     | 1.24 (1.11-1.33)     | 1.60 (1.55-1.68)          | 1.09 (0.99-1.20)           | 0.002*  |
| T-Helpers         | 0.665 (0.540-0.800)  | 1.010 (0.940-1.040)       | 0.710 (0.700-0.820)        | 0.303   |
| B-lymphocytes     | 0.575 (0.500-0.700)  | 0.460 (0.420-0.530)       | 0.470 (0.440-0.480)        | 0.255   |
| Phagocytic number | 3.05 (2.0-4.0)       | 2.90 (2.8-4.2)            | 2.8 (2.4-3.2)              | 0.649   |
| Phagocytic index  | 49 (44-62)           | 48 (41-53)                | 48 (44-52)                 | 0.519   |
| CIC               | 54.4 (47.3-56.6)     | 89.5 (87.6-91.7)          | 83.7 (78.3-98.8)           | 0.001*  |
| IRML              | 22 (18-24)           | 26 (22-26)                | 22 (22-26)                 | 0.592   |
| NBT               | 7 (5-8)              | 7 (7-8)                   | 8 (7-8)                    | 0.494   |
| IgA               | 1.860 (1.628-3.721)  | 2.325 (1.395-2.790)       | 0.697 (0.465-3.023)        | 0.656   |
| IgM               | 2.346 (1.811-6.481)  | 3.211 (2.305-3.458)       | 2.882 (1.564-6.481)        | 0.974   |
| IgG               | 7.469 (6.463-11.219) | 7.012 (6.463-7.560)       | 5.914 (3.809-6.280)        | 0.255   |

Note: \*statistical significance level  $p < 0.05$ .

In a comparative analysis of the immunological status before and after exposure to smoke when burning the “Volcano mineral” substance at a dose of 20 mg, significant changes in T-helper levels ( $p = 0.023$ ), phagocytic index ( $p = 0.026$ ) and an increase in the titer of IgA antibodies ( $p = 0.032$ ). Immunoglobulin A was increased twofold after acute and chronic exposure to smoke at a dose of 20 mg (Table 3).

When inhaling smoke from the combustion of the “Volcano mineral” substance at a maximum dose of 30 mg, leukocytosis ( $p = 0.03$ ) and an increase in the level of B-lymphocytes ( $p = 0.04$ ) were observed in rats. A decrease in the level of IgG ( $p = 0.003$ ) with chronic exposure and an

increase in the level of IgA ( $p = 0.04$ ) with acute exposure to the “Volcano mineral” were also determined (Table 4).

To summarize, we can note an increase in the level of circulating immune complexes under both acute and chronic exposure to plant and animal raw materials “Volcano mineral”. T-lymphocytes and T-suppressors increase with acute and decrease with chronic exposure to the “Volcano mineral” substance at a dose of 10 mg. A decrease in phagocytic activity was found when exposed to “Volcano mineral” in doses of 20 and 30 mg, an increase in T-helper cells in a dose of 20 mg, leukocytes and B-lymphocytes in a dose of 30 mg.

Table 3.

Comparative analysis of indicators of cellular and humoral immunity in rats after exposure to smoke when burning the "Volcano mineral" substance at a dose of 20 mg.

| Indicators        | Intact animals       | Smoke exposure for 7 days | Smoke exposure for 21 days | P value |
|-------------------|----------------------|---------------------------|----------------------------|---------|
|                   | Me (Q1-Q3)           |                           |                            |         |
| Leukocytes        | 7.4 (6.2-8.3)        | 7.9 (7.8-9.3)             | 7.2 (6.9-7.4)              | 0.166   |
| Lymphocytes       | 45 (41-47)           | 43 (41-44)                | 46 (40-47)                 | 0.470   |
| T-Suppressors     | 0.37 (0.32-0.73)     | 0.74 (0.58-0.74)          | 0.44 (0.43-0.64)           | 0.230   |
| T lymphocytes     | 1.24 (1.11-1.33)     | 1.48 (1.25-1.60)          | 1.15 (1.09-1.21)           | 0.087   |
| T-Helpers         | 0.665 (0.540-0.800)  | 0.860 (0.860-1.150)       | 0.730 (0.720-0.750)        | 0.023   |
| B-lymphocytes     | 0.575 (0.500-0.700)  | 0.600 (0.540-0.610)       | 0.530 (0.530-0.650)        | 0.885   |
| Phagocytic number | 3.05 (2-4)           | 2.2 (2.1-2.2)             | 1.9 (1.7-2.2)              | 0.187   |
| Phagocytic index  | 49 (44-62)           | 43 (42-44)                | 41 (39-42)                 | 0.026*  |
| CIC               | 54.4 (47.3-56.6)     | 90.8 (89.6-95.9)          | 72.4 (68.0-76.3)           | 0.0001* |
| IRML              | 22 (18-24)           | 19 (18-22)                | 24 (20-26)                 | 0.258   |
| NBT               | 7 (5-8)              | 10 (8-10)                 | 7 (7-7)                    | 0.051   |
| IgA               | 1.860 (1.628-3.721)  | 4.186 (2.093-5.349)       | 5.349 (4.186-5.581)        | 0.032*  |
| IgM               | 2.346 (1.811-6.481)  | 1.729 (1.647-2.964)       | 3.705 (2.553-6.392)        | 0.205   |
| IgG               | 7.469 (6.463-11.219) | 6.280 (6.097-9.390)       | 6.829 (5.914-8.292)        | 0.612   |

Table 4.

Comparative analysis of indicators of cellular and humoral immunity in rats after exposure to smoke when burning the "Volcano mineral" substance at a dose of 30 mg.

| Indicators        | Intact animals       | Smoke exposure for 7 days | Smoke exposure for 21 days | P value |
|-------------------|----------------------|---------------------------|----------------------------|---------|
|                   | Me (Q1-Q3)           |                           |                            |         |
| Leukocytes        | 7.4 (6.2-8.3)        | 8.6 (8.4-9.1)             | 8.3 (7.8-8.6)              | 0.03*   |
| Lymphocytes       | 45 (41-47)           | 41 (39-43)                | 40 (39-40)                 | 0.128   |
| T-Suppressors     | 0.37 (0.32-0.73)     | 0.46 (0.46-0.56)          | 0.39 (0.37-0.49)           | 0.687   |
| T lymphocytes     | 1.24 (1.11-1.33)     | 1.32 (1.29-1.36)          | 1.27 (1.19-1.58)           | 0.772   |
| T-Helpers         | 0.665 (0.540-0.800)  | 0.630 (0.630-0.730)       | 0.700 (0.600-0.790)        | 0.863   |
| B-lymphocytes     | 0.575 (0.500-0.700)  | 0.840 (0.800-0.880)       | 0.770 (0.740-0.820)        | 0.042*  |
| Phagocytic number | 3.05 (2-4)           | 2.6 (2.4-3.0)             | 2.2 (2.2-2.8)              | 0.603   |
| Phagocytic index  | 49 (44-62)           | 40 (39-42)                | 40 (40-41)                 | 0.006*  |
| CIC               | 54.4 (47.3-56.6)     | 77.1 (58.7-92.3)          | 86.8 (80.3-88.7)           | 0.001*  |
| IRML              | 22 (18-24)           | 22 (21-23)                | 22 (20-23)                 | 0.991   |
| NBT               | 7 (5-8)              | 3 (3-7)                   | 4 (2-6)                    | 0.244   |
| IgA               | 1,860 (1.628-3.721)  | 3,721 (2.093-4.883)       | 1,395 (0.930-1.860)        | 0.044*  |
| IgM               | 2.346 (1.811-6.481)  | 2.035 (1.564-7.097)       | 2.470 (1.894-7.090)        | 0.888   |
| IgG               | 7.469 (6.463-11.219) | 6.200 (6.097-7.012)       | 1.666 (1.666-3.098)        | 0.003*  |

A significant increase in the level of immunoglobulin A was found during acute and chronic exposure to the "Volcano mineral" substance at a dose of 20 mg and an increase during acute exposure at a dose of 30 mg. With chronic exposure to smoke from the "Volcano mineral" substance at a dose of 30 mg, a significant decrease in immunoglobulin G is observed.

#### Discussion

The immune system serves as the body's main line of defense against illnesses and infections. This kind of reaction has been split into two main branches over the ages: innate immunity and adaptive immunity. [2]. The innate immune system represents the first barrier, that aims to limit the ability of pathogens to spread throughout our body [8]. The acquired or adaptive immune response, as it is also called, corresponds to the second barrier of the immune system. Unlike the innate system, the adaptive response is antigen-specific and provides long-lasting protection, mainly mediated by T and B lymphocytes [2].

The human immune system is divided into two main parts: humoral and cellular immunity. The cells of the

immune system are directly responsible for cellular immunity. Protective reactions occur in the cells of the lymphoid system and are provided by T-lymphocytes. Phagocytosis is of primary importance in suppressing infectious agents. The phagocytic reaction is the process of capturing, killing and digesting microbial cells, viruses and the body's own cells by white blood cells - phagocytes. The process of phagocytosis can be divided into several main stages, one of which is the oxidative burst - intracellular destruction using oxygen-dependent mechanisms. In our study, in general, an increase in the number of T- and B-lymphocytes and a decrease in the phagocytic index were noted. T lymphocytes are involved in providing a cellular immune response and control the work of B lymphocytes responsible for the formation of antibodies, i.e., for the humoral immune response. Decreased phagocytosis leads to increased susceptibility to infections and indicates some suppression of immune defense.

The quantity of immunoglobulins generated in response to B cell activation serves as a proxy for the humoral component of immunity. The amount of immunoglobulins of different

classes is measured in the blood. Immunoglobulins (Ig) or antibodies are a special type of proteins that are produced under the influence of antigens and have the ability to specifically bind to them.

The state of the humoral immunity is determined by the level of immunoglobulins (IgM, IgG, IgA) and their ability to respond to antigens and mitogens. Immunoglobulins recognize self and foreign antigens and are an important component of the first line of defense against invading pathogens, but also play a homeostatic role in regulating the clearance of intracellular molecules or modified cell surface structures of necrotic or apoptotic cells [5,7]. An increase in immunoglobulin class A is often associated with the launch of some pathological process in the body, most often this can be a consequence of damage to internal organs and skin. A decrease in immunoglobulin A levels represents activation of the complement system and elimination of toxins. In our study, immunoglobulin A increased with exposure to "Volcano mineral" at a dose of 20 mg and decreased with chronic exposure at a dose of 30 mg. In the case of a decrease in the level of IgA in rats, in response to inhalation of smoke during the combustion of the "Volcano mineral" substance at a maximum dose of 30 mg, that shows the relative insufficiency of local and general immunity.

The main function of immunoglobulin G is long-term humoral protection against the re-entry of a foreign antigen into the body, which prevents reinfection. IgG - makes up 75% of all serum immunoglobulins and plays a major role in the formation of long-term humoral immunity after infectious diseases. Thus, we can say that a decrease in IgG when exposed to "Volcano mineral" triggers the processes of neutralization of toxins, opsonizing antigens, enhancing their phagocytosis, and activating the complement system along the classical pathway. This class of antibodies is able to penetrate into the extravascular space and perform a protective function in tissues.

Many drugs have been described that do not initially contain immunosuppressive properties that modulate the humoral and cellular immune response in humans or animals [3]. "Volcano mineral" has an immunosuppressive effect. With acute exposure to smoke from the "Volcano mineral" substance, a protective immune reaction of the body is triggered, which is caused by a change in the cellular immune response, characterized by an increase in the number of T- and B-lymphocytes, T-suppressors and T-helpers and a decrease in phagocytic activity, further with chronic exposure At higher doses, an immunosuppressive effect is observed.

**Conclusion.** Thus, it can be concluded that the "Volcano mineral" substance consists of 84% organic matter, 13% ash and 3% moisture, including volcanic rock, snake extract, licorice root and Chinese copper head. The main toxic metals (cadmium, mercury and lead) were not found in the "Volcano mineral" substance, the dose rate of gamma radiation did not exceed normal values.

With acute exposure to smoke from the "Volcano mineral" substance on research rats, a protective immune

reaction of the body is triggered caused by a change in the cellular immune response, characterized by an increase in the number of T- and B-lymphocytes, T-suppressors and T-helpers and a decrease in phagocytic activity. Subsequently with chronic exposure to higher doses, immunosuppressive effects are observed.

**Funding.** Financing. Semey Medical University No. 447 dated November 7, 2022 funded this study as a startup project.

**Authors contributed.** All authors contributed equally.

**Conflict of Interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Publication details:** This material has not been published in other publications and is not pending review by other publishers.

#### Literatura:

1. Abramovich S.G., Korovina E.O. The use of therapeutic physical factors in elderly patients with hypertension // Siberian Medical Journal (Irkutsk). 2008. Vol. 78. No. 3. P. 21-25.
2. Hato T., Dagher P.C. How the Innate Immune System Senses Trouble and Causes Trouble // Clin J Am Soc Nephrol. 2015. 10:1459–69. doi: 10.2215/CJN.04680514
3. Huemer H.P. Possible immunosuppressive effects of drug exposure and environmental and nutritional effects on infection and vaccination // Mediators Inflamm. 2015. 2015:349176. doi:10.1155/2015/349176. Epub 2015 Apr 5. PMID: 25944981. PMCID: PMC4402171.
4. Murgia V., Manti S., Licari A., De Filippo M., Ciprandi G., Marseglia G.L. Upper Respiratory Tract Infection-Associated Acute Cough and the Urge to Cough: New Insights for Clinical Practice // Pediatr Allergy Immunol Pulmonol. 2020;33(1):3-11. doi:10.1089/ped.2019.1135
5. Schwartz-Albiez R., Monteiro R.C., Rodriguez M., Binder C.J., Shoenfeld Y. Natural antibodies, intravenous immunoglobulin and their role in autoimmunity, cancer and inflammation // Clin Exp Immunol. 2009 Dec.158 Suppl 1(Suppl 1):43-50. doi: 10.1111/j.1365-2249.2009.04026.x. PMID: 19883423. PMCID: PMC2801031.
6. Shishko E.Yu. et al. Features of physical therapy of patients with hypertension at the sanatorium-resort stage of rehabilitation // Crimean Journal of Experimental and Clinical Medicine. 2017. Vol. 7. No. 2. P. 127-136.
7. Simon H.U., Späth P.J. IVIG--mechanisms of action // Allergy. 2003. 58(7):543-552. doi:10.1034/j.1398-9995.2003.00239.x
8. Sun L., Wang X., Saredy J., Yuan Z., Yang X., Wang H. Innate-Adaptive Immunity Interplay and Redox Regulation in Immune Response // Redox Biol. 2020. 37:101759. doi: 10.1016/j.redox.2020.101759
9. Titov A.F. et al. The influence of lead on living things // Journal of General Biology. 2020. Vol. 81. No. 2. P. 147-160
10. Zhao Q, Zhu L, Wang S, Gao Y, Jin F. Molecular mechanism of the anti-inflammatory effects of plant essential oils: A systematic review // J Ethnopharmacol. 2023;301:115829. doi:10.1016/j.jep.2022.115829

#### Corresponding author:

**Massabayeva Meruyert** – PhD, NCJSC "Semey Medical University", Semey, Kazakhstan.

**Postal address:** Kazakhstan, 071400, Semey, Abay st., 103.

**e-mail:** meruyert.massabayeva@smu.edu.kz

**Phone:** +7 700 777 0230

Received: 02 November 2023 / Accepted: 20 December 2023 / Published online: 28 December 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.6.017

УДК 614.2+159.9:316.6

## ПРОБЛЕМНОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СОЦИАЛЬНЫХ СЕТЕЙ И ПСИХОЛОГИЧЕСКОЕ БЛАГОПОЛУЧИЕ ГОРОДСКИХ И СЕЛЬСКИХ ПОДРОСТКОВ КАЗАХСТАНА

**Асел А. Адаева<sup>1,2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-9013-5248>

**Татьяна И.Слажнева<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-3632-486X>

**Шынар З. Абдрахманова<sup>1,2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-3504-0427>

**Галина К. Каусова<sup>2</sup>, Жанар А. Калмакова<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Национальный центр общественного здравоохранения Министерства здравоохранения Республики Казахстан, г. Алматы, Республика Казахстан;

<sup>2</sup> Казахстанский медицинский университет «Высшая школа общественного здравоохранения», г. Алматы, Республика Казахстан.

### Резюме

**Введение.** Аспекты психического благополучия подрастающего поколения представляют собой серьезную проблему. Анализ предикторов психического здоровья является ценным инструментом для эффективной профилактической работы. Глобальные тенденции, широкое распространение интернет-технологий приводят к активному участию детей и подростков в виртуальном пространстве. Однако бесконтрольное общение, особенно через интернет-мессенджеры и социальные сети, несет значительные риски для их здоровья.

**Цель исследования.** Изучение негативного влияния проблемного использования социальных сетей на психическое здоровье подростков.

**Методы.** Исследование наблюдательное, аналитическое, поперечное. Данные были получены в ходе двух раундов исследования в Казахстане «Поведение детей школьного возраста в отношении здоровья» (Health Behaviour in School-aged Children, HBSC-2018, 2022 гг.) в соответствии с международным протоколом. С целью оценки возможного влияния проблемного использования социальных сетей на развитие негативных последствий в здоровье городских и сельских подростков, был использован многомерный метод статистического анализа – бинарная логистическая регрессия.

**Результаты.** По результатам исследования 2018 года, у 6,9% опрошенных подростков обнаружены признаки проблемного использования социальных сетей. В 2022 году распространенность проблемного использования социальных сетей среди подростков выросла почти в 2 раза, достигнув 12,7%. Последнее исследование выявило существенное увеличение количества проблемных пользователей среди городских детей до 14,4% (10,2% в сельских районах,  $p < 0,001$ ,  $\chi^2 = 26,9$ ).

В исследовании выявлено значительное увеличение шансов развития депрессии среди проблемных пользователей соцсетей: OR - 2,69; 95% ДИ 1,82-3,97 среди городских школьников; OR - 2,42; 95% ДИ 1,61-3,63 среди сельских. Обнаружена высоко статистически значимая связь между проблемным использованием социальных сетей и повышенной тревожностью подростков (OR - 2,85; 95% ДИ 2,26-3,59 в городе; OR - 2,70; 95% ДИ 1,96-3,71 - в селе) и низким уровнем стрессоустойчивости (OR - 2,76; 95% ДИ 1,79-4,26 в городе; OR - 1,56; 95% ДИ 0,77-3,16 в селе).

**Выводы.** Высокая интенсивность использования социальных сетей имеет связь с ухудшением психического здоровья подростков. Исследование указывает на необходимость принятия мер в ответ на растущий уровень распространенности проблемного использования социальных медиа подростками и его негативное влияние на здоровье.

**Ключевые слова:** проблемное использование социальных сетей, психическое здоровье, депрессия, подростки, HBSC, психологическое благополучие.

### Abstract

## PROBLEMATIC SOCIAL MEDIA USE AND MENTAL BEING OF URBAN AND RURAL ADOLESCENTS IN KAZAKHSTAN

**Assel A. Adayeva<sup>1,2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-9013-5248>

**Tatyana I. Slazhnyova<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-3632-486X>

**Shynar Z. Abdrakhmanova<sup>1,2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-3504-0427>

**Galina K. Kaussova<sup>2</sup>, Zhanar A. Kalmakova<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> National Center of Public Healthcare of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan, Almaty, Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup> Kazakhstan Medical University "High School of Public Health", Almaty, Republic of Kazakhstan.

**Introduction.** The mental well-being aspects of the younger generation is a serious problem. Mental health predictors analysis is a valuable tool for effective preventive work. Global trends and the widespread use of Internet technologies lead

to active involvement of children and adolescents in the virtual space. However, uncontrolled communication, especially through Internet messengers and social media networks, are exposed adolescents to risks of poor health.

**Aim of the study.** To explore negative impact of problematic social media use on mental health of adolescents.

**Materials and methods.** The study is observational, analytical, cross-sectional. The data were obtained during two rounds of the "Health Behavior of school-aged children" (Health Behavior in School-aged Children, HBSC-2018, 2022) study in Kazakhstan in accordance with the international protocol. In order to assess the possible impact of problematic use of social networks on the development of negative health consequences on urban and rural adolescents, a multidimensional method of statistical analysis was used – binary logistic regression.

**Results.** According to the results of 2018 study, 6.9% of the surveyed adolescents showed signs of problematic use of social media networks. In 2022, the prevalence of problematic use of social media among adolescents increased almost 2-fold, reaching 12.7%. The latest study revealed a significant increase in the number of problem social media users among urban children to 14.4% (10.2% in rural areas,  $p < 0.001$ ,  $\chi^2 = 26.9$ ).

The study revealed a significant increase in the odds of depression among problematic social networks users: OR - 2.69; 95% CI 1.82-3.97 among urban schoolchildren; OR - 2.42; 95% CI 1.61-3.63 among rural ones. A highly statistically significant relationship was found between problematic use of social networks and increased anxiety in adolescents (OR - 2.85; 95% CI 2.26-3.59 in urban; OR - 2.70; 95% CI 1.96-3.71 in rural areas) and a low level of stress tolerance (OR - 2.76; 95% CI 1.79-4.26 in urban; OR - 1.56; 95% CI 0.77-3.16 in rural).

**Conclusions.** The high intensity of social media networks use is associated with poor mental health of adolescents. The study points to the need to take measures in response to the growing prevalence of problematic use of social media by adolescents and its negative impact on health.

**Keywords:** *problematic social media use, mental health, depression, adolescents, HBSC, mental well-being.*

Түйіндеме

## ҚАЗАҚСТАННЫҢ ҚАЛАЛЫҚ ЖӘНЕ АУЫЛДЫҚ ЖАСӨСПІРІМДЕРІНІҢ ӘЛЕУМЕТТІК ЖЕЛІЛЕРДІ ПРОБЛЕМАЛЫ ПАЙДАЛАНУЫ ЖӘНЕ ПСИХОЛОГИЯЛЫҚ ӘЛ-АУҚАТЫ

**Асел А. Адаева**<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9013-5248>

**Татьяна И.Слажнева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3632-486X>

**Шынар З. Абдрахманова**<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3504-0427>

**Галина К. Каусова**<sup>2</sup>, **Жанар А. Калмакова**<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Қазақстан Республикасы денсаулық сақтау Министрлігінің «Қоғамдық денсаулық сақтау ұлттық орталығы», Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup> «Қоғамдық денсаулық сақтау жоғары мектебі» Қазақстандық медицина университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы.

**Кіріспе.** Өскелең ұрпақтың психикалық әл-ауқаты аспектілері күрделі мәселе болып табылады. Психикалық денсаулықты болжаушылардың талдауы тиімді профилактикалық жұмыстың құнды құралы болып табылады. Ғаламдық тенденциялар, интернет технологиялардың кең таралуы балалар мен жасөспірімдердің виртуалды кеңістікке белсенді қатысуына әкеледі. Алайда бақылаусыз қарым-қатынас, әсіресе интернет-мессенджерлер мен әлеуметтік желілер арқылы байланыс олардың денсаулығына айтарлықтай қауіп төндіреді.

**Зерттеу мақсаты.** Әлеуметтік желілерді проблемалы қолданудың жасөспірімдердің психикалық денсаулығына кері әсерін зерттеу.

**Әдістері.** Обсервациялық, аналитикалық, көлденең зерттеу. Деректер халықаралық хаттамаға сәйкес Қазақстандағы "Мектеп жасындағы балалардың денсаулыққа қатысты мінез-құлқы" (Health Behaviour in School-aged Children, HBSC-2018, 2022 жж.) зерттеуінің екі раунды барысында алынды. Қалалық және ауылдық жасөспірімдердің денсаулығындағы жағымсыз салдардың дамуына әлеуметтік желілерді проблемалы пайдаланудың ықтимал әсерін бағалау мақсатында статистикалық талдаудың көп өлшемді әдісі екілік логистикалық регрессия қолданылды.

**Нәтижелері.** 2018 жылғы зерттеу нәтижелері бойынша сауалнамаға қатысқан жасөспірімдердің 6,9%-ынан әлеуметтік желілерді проблемалы пайдалану белгілері анықталды. 2022 жылы жасөспірімдер арасында әлеуметтік желілерді проблемалы пайдаланудың таралуы шамамен 2 есе өсіп, 12,7%-ға жетті. Соңғы зерттеу қалалық балалар арасында проблемалы пайдаланушылар санының 14,4%-ға дейін айтарлықтай өскенін анықтады (10,2%-ы ауылдық аудандарда,  $p < 0,001$ ,  $\chi^2 = 26,9$ ).

Зерттеу әлеуметтік желілерді проблемалы пайдаланушылар арасында депрессияның даму мүмкіндігінің едәуір артқанын анықтады: қалалық оқушылар арасында OR - 2,69; 95% ДИ 1,82-3,97; ауылдық оқушылар арасында OR - 2,42; 95% ДИ 1,61-3,63. Әлеуметтік желілерді проблемалы пайдалану мен жасөспірімдердің қатты мазасыздығы (қалада OR - 2,85; 95% ДИ 2,26-3,59; ауылда OR - 2,70; 95% ДИ 1,96-3,71) және стресске төзімділік деңгейінің төмендігі (қалада OR - 2,76; 95% ДИ 1,79-4,26; ауылда OR - 1,56; 95% ДИ 0,77-3,16) арасында жоғары статистикалық маңызды байланыс табылды.



**Тұжырым.** Әлеуметтік желілерді пайдалану қарқындылығының жоғары болуына жасөспірімдердің психикалық денсаулығының нашарлауы байланысты. Зерттеу жасөспірімдердің әлеуметтік желілерді проблемалы пайдалануының таралу деңгейінің жоғарылауына және оның денсаулыққа теріс әсеріне жауап ретінде әрекет ету қажеттілігін көрсетеді.

**Негізгі сөздер:** әлеуметтік желілерді проблемалы пайдалану, психикалық денсаулық, депрессия, жасөспірімдер, HBSC, психологиялық әл-ауқат.

**Библиографическая ссылка:**

Адаева А.А., Слажнева Т.И., Абдрахманова Ш.З., Каусова Г.К., Калмакова Ж.А. Проблемное использование социальных сетей и психологическое благополучие городских и сельских подростков Казахстана // Наука и Здравоохранение. 2023. 6(Т.25). С. 140-151. doi 10.34689/SH.2023.25.6.017

Adayeva A.A., Slazhnyova T.I., Abdrakhmanova Sh.Z., Kausova G.K., Kalmakova Zh.A. Problematic social media use and mental being of urban and rural adolescents in Kazakhstan // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 6, pp. 140-151. doi 10.34689/SH.2023.25.6.017

Адаева А.А., Слажнева Т.И., Абдрахманова Ш.З., Каусова Г.К., Калмакова Ж.А. Қазақстанның қалалық және ауылдық жасөспірімдерінің әлеуметтік желілерді проблемалы пайдалануы және психологиялық әл-ауқаты // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2023. 6 (Т.25). Б. 140-151. doi 10.34689/SH.2023.25.6.017

**Введение**

Охрана здоровья детей и подростков является одной из приоритетных задач государственной политики Казахстана. Это отражено и в направлениях национального проекта «Качественное и доступное здравоохранение для каждого гражданина «Здоровая нация» [6], в том числе, большое внимание в проекте уделено охране психического здоровья подрастающего поколения, которое представляет собой значимое бремя для общественного здравоохранения.

Из последних отчетов Всемирной организации здравоохранения, следует, что в мире каждый седьмой молодой человек в возрасте от 10 до 19 лет имеет проблемы с психическим здоровьем [34].

Современные процессы глобализации, урбанизации и распространения интернет-технологий приводят к тому, что все больше детей и подростков активно участвуют в виртуальном пространстве. Общение с применением электронных средств связи, а именно обмен мгновенными сообщениями, передача голосовых и видео, фото сообщений через интернет-мессенджеры, социальные сети, электронную почту получает все большую распространенность [3,5].

Каждый третий подросток проводит практически весь день в сети, взаимодействуя со своим окружением. Более 12% детей предпочитают виртуальное общение со сверстниками для обсуждения различных проблем [15].

Вместе с тем, такое бесконтрольное общение несет риски для здоровья. Рост популярности Интернета сопровождается увеличением таких негативных явлений, как кибербуллинг, агрессивное поведение, конфликты, доступ к нежелательному контенту, зависимость от социальных сетей, игр и другие риски [11,13].

Результаты множества исследований свидетельствуют о том, что чрезмерное увлечение онлайн общением приводит к сокращению двигательной активности детей и подростков, нарушению сна, социальной изоляции, невротическим проявлениям, тревожности, депрессии, развитию хронических заболеваний [24,33,28].

Вызывает большую озабоченность проблема, освещенная во многих исследованиях, показывающих,

что подростки, чрезмерно увлекающиеся социальными сетями и интернетом, имеют более высокий уровень суицидальных мыслей [7,17,18,26].

Признаки проблемного использования социальных сетей видны как типичные проявления зависимости, такие как потеря контроля над собственным поведением в сетях виртуального общения, наносящая, помимо здоровья, вред и другим сферам жизни, таким как взаимоотношения со сверстниками и членами семьи, обучение [15], увлечения, профессиональное развитие, личная безопасность [4,30].

Часто в обществе психологическое благополучие подростков не получает должного внимания. Нередко оно остается недооцененным в сравнении с другими аспектами их развития, и расценивается скорее как неотъемлемая часть процесса взросления [15], игнорируя его важность и потенциальные последствия. Такой подход к психическому благополучию подростков отражает существующий недостаток осведомленности общества и понимания важности обеспечения подходящей поддержки и ресурсов для укрепления психологического состояния подрастающего поколения.

Без сомнений, данная проблема влияет на социальный и экономический баланс и требует многогранного и системного подхода для ее решения.

Определение и разработка эффективных мер для сохранения психического здоровья детей и подростков одна из острых задач в настоящее время. Всестороннее изучение данного вопроса является подспорьем для разработки эффективных мер по преодолению интернет-зависимости у детей и контролю над ситуацией, включающих создание благоприятных условий, способствующих противодействию негативного влияния интернета.

**Цель исследования:** изучение негативного влияния проблемного использования социальных сетей на психическое здоровье подростков.

**Материалы и методы.** Исследование является наблюдательным, аналитическим, поперечным.

Данные были получены в ходе двух раундов исследования. «Поведение детей школьного возраста в отношении здоровья» - Health Behaviour in School-aged Children (далее - HBSC), проведенных в Казахстане.

Первый раунд проведен с октября по ноябрь 2017 года (результаты исследования опубликованы в 2018 году); второй раунд – в мае 2022 года.

Согласно протоколу международного исследования HBSC [14] в исследование были включены дети 5-х, 7-х и 9-х классов. Целевой группой в Казахстане являлись дети 11, 13, 15-летнего возраста. В соответствии с данными статистического сборника Республики Казахстан (2016 г.) численность школьников в возрасте 11, 13, 15 лет составляла 722 185 человек [1] (перед 1-м раундом исследования) и данными Национальной образовательной базы за 2022 год - 1 079 884 человека (перед 2-м раундом).

В основе исследования лежит двухэтапная кластерная стратифицированная выборка общеобразовательных школ и классов. Выборка была стратифицирована с учетом различных регионов и деления на городское и сельское население, с соблюдением принципа пропорциональности. В обоих раундах исследования были охвачены 14 областей Казахстана (Акмолинская, Актюбинская, Алматинская, Атырауская, Восточно-Казахстанская, Жамбылская, Западно-Казахстанская, Карагандинская, Костанайская, Кызылординская, Мангистауская, Павлодарская, Северо-Казахстанская, Туркестанская) и 3 города республиканского значения (Астана, Алматы и Шымкент).

Из общей группы были исключены малокомплектные школы, школы-интернаты и специализированные школы для детей с особыми потребностями, где обучается менее 1,0% целевого населения. На первом этапе выборки школа представляла первичную единицу, то есть из регистрационных списков была проведена случайная выборка школ с вероятностью, пропорциональной их размеру. Во втором этапе случайным образом выбран один класс для каждой возрастной группы из отобранных школ (большинство детей целевых возрастов соответствуют 5, 7 и 9 классам) [1]. Рекомендуемый минимальный размер выборки согласно протоколу [14] для каждой из 3 возрастных категорий составляет 1550 человек. Более подробно дизайн исследования и формирование выборочной совокупности представлены в литературе [14].

На основе коэффициента избыточной дискретизации равному 1, процента ответа равному 0,9 (на уровне класса), ожидаемого ответа на индивидуальном уровне - 0,8, расчетное количество учеников для каждой возрастной категории составило 2160 [1] (в 1-м раунде), 2299 (во 2-м раунде).

В результате первого раунда было отобрано 110 общеобразовательных школ (54 городских и 56 сельских; уровень ответов школ составил 87,6%), во втором – 121 школа (63 городских и 58 сельских; уровень ответов школ составил 96,8%) по всей республике.

В опросе приняли участие 6546 школьников в 1-м раунде, 8528 – во 2-м. В результате очистки и проверки исходных данных подготовлена база из 4731 учащихся (50,6% мальчиков, 55% городских школьников) в 2018 г., из 7485 учащихся (47,2% мальчиков, 56% городских) в 2022 году.

Вопросы анкеты были разработаны совместно с международной исследовательской сетью HBSC. Они были адаптированы под условия страны и включают обязательные вопросы, используемые всеми участниками странами, а также дополнительные вопросы, выбранные для более глубокого изучения определенных тем на национальном уровне [1].

Измерение степени проблемного использования социальных сетей проводилось с применением Шкалы признаков нарушений использования соцсетей (Social Media Disorder Scale, SMD scale), включающей 9 пунктов с возможностью ответа на дихотомической шкале («да/нет») [1].

Диагностические критерии, представленные в форме девятимерной шкалы, охватывают следующие аспекты: частые мысли о необходимости вернуться к использованию социальных медиа; недовольство недостаточным временем, уделяемым социальным сетям; негативное самочувствие из-за ограничения доступа к ним; неудачные попытки сократить время, проводимое в соцсетях; пренебрежение другими занятиями (спортом, хобби) в пользу соцмедиа; частые споры с другими людьми из-за их использования; регулярный обман родителей или друзей относительно времени, проведенного в соцсетях; использование социальных медиа для ухода от негативных эмоций; серьезные конфликты с семьей из-за их использования [1]. Представленные данные отображают процент подростков, включенных в группу проблемных пользователей социальных сетей, то есть тех, кто положительно ответил, по меньшей мере, на 6 из 9 пунктов [15].

Анализ полученных данных проведен путем применения многомерного регрессионного анализа.

С целью оценки возможного влияния проблемного пользования социальными сетями на развитие негативных последствий в здоровье детей, проживающих как в сельской, так и в городской местности, применен многомерный метод анализа – бинарная логистическая регрессия, который позволил построить модель взаимосвязи таких переменных, как наличие множественных жалоб со стороны здоровья, уровень психологического благополучия с проблемным использованием социальных сетей, а также учесть их совокупное воздействие.

В бинарном регрессионном анализе как условно зависимая была определена переменная «уровень пользования социальными сетями» (дихотомическая шкала: не проблемное пользование социальными сетями и проблемное пользование).

На первом этапе в модель включались несколько гипотетически связанных с изучаемой переменной ковариат, которые предположительно моделируют вероятность принадлежности к одной из двух категорий зависимой переменной. В их число вошли такие переменные как, удовлетворенность жизнью, самооценка здоровья, отдельные жалобы на здоровье (головная боль, нервозность, проблемы со сном, боли в спине, подавленное настроение, чувство напряжения, головокружение), множественные жалобы на здоровье, шкала психологического благополучия ВОЗ-5, депрессивное расстройство, тревожность, стрессоустойчивость [1].

Оценка модели произведена с использованием блочного ввода переменных. На этой стадии были исключены ковариаты, не демонстрирующие связь. На втором этапе в модель были введены только те ковариаты, которые были связаны с зависимой переменной. В качестве условно независимых взяты дихотомические ковариаты: наличие/отсутствие множественных жалоб на здоровье; уровень психического благополучия по шкале «Общего самочувствия ВОЗ-5» (хорошее и плохое психическое благополучие); переменная оценки депрессии, основанной на шкале депрессии Центра эпидемиологических исследований, принимающую значения: «признаки депрессии не отмечаются» и «признаки депрессии присутствуют» (изучалось только в исследовании 2018 года); уровень тревожности по шкале GAD-2 (Generalized Anxiety Disorder - Генерализованное тревожное расстройство) - низкий и повышенный уровень; и категориальная переменная - восприятие стресса по шкале воспринимаемого стресса (Perceived Stress Scale (PSS-4) (изученные в исследовании 2022 года) – высокий, средний и низкий уровни восприятия стресса.

Для оценки зависимости переменных в бинарной логистической регрессии в качестве количественной меры использовался показатель «отношение шансов» (ОШ) и его 95% доверительный интервал.

В ходе анализа также осуществлялась оценка индивидуального воздействия каждой из рассматриваемых переменных в изоляции, не принимая в расчет взаимное влияние активных факторов, т.е. путем применения одномерного регрессионного анализа, при котором рассчитывались нескорректированные значения отношения шансов (ОШ).

Сравнительная оценка показателей двух групп переменных (городского и сельского населения) проведена при помощи расчета статистического критерия хи-квадрат ( $\chi^2$ ) с указанием уровня статистической значимости (р).

Бинарный логистический анализ и одномерный регрессионный анализ проведен путем применения программного комплекса для статистической обработки данных SPSS версии 26.0.

Опрос был проведен от имени Национального центра общественного здравоохранения (далее - НЦОЗ) в рамках протокола международного исследования HBSC [14].

Для проведения опроса в школах получено разрешение от Министерства просвещения Республики Казахстан, а также от областных и городских Управлений образования. Процедуры исследования и сама анкета были одобрены локальным этическим комитетом НЦОЗ (Протокол №1 от 18 апреля 2022 года). Родители учеников выбранных классов получили письма - информированное согласие, в которых были описаны цель исследования, добровольный и анонимный характер опроса, а также обеспечение конфиденциальности [1].

## Результаты

В статье приведены результаты двух раундов исследования – 2018 и 2022 г. Социо-демографические характеристики подростков, включённых в выборку исследования, представлены в таблице 1.

Таблица 1.

### Социо-демографические характеристики выборки исследования HBSC (2018, 2022 гг.)

(Table 1. Social and demographical characteristics of HBSC study samples (2018, 2022))

| Показатель         | Год проведения исследования |               |
|--------------------|-----------------------------|---------------|
|                    | 2018<br>N (%)               | 2022<br>N (%) |
| Всего респондентов | 4731                        | 7485          |
| Пол                |                             |               |
| Мужской            | 2396 (50,6)                 | 3532 (47)     |
| Женский            | 2335 (49,4)                 | 3949 (53)     |
| Тип поселения      |                             |               |
| Город              | 2602 (55)                   | 4208 (56)     |
| Село               | 2129 (45)                   | 3277 (44)     |
| Возраст            |                             |               |
| 11 лет             | 1634 (34,8)                 | 2502 (33,4)   |
| 13 лет             | 1522 (32,4)                 | 2510 (33,5)   |
| 15 лет             | 1541 (32,8)                 | 2473 (33,0)   |

По результатам исследования, проведенного в 2018 году признаки проблемного использования социальных сетей были обнаружены среди 6,9% опрошенных подростков Казахстана. Хотя в городах у людей больше возможностей для доступа в интернет, волнует тот факт, что и среди школьников сельских районов также наблюдается значительное количество проблемных пользователей социальных медиа (6,5% и 7,3% соответственно,  $p > 0,05$ ,  $\chi^2 = 0,9$ ).

В 2022 году распространенность проблемного использования социальных сетей среди подростков увеличилась почти в 2 раза, достигнув 12,7%. Стоит отметить, что последнее исследование выявило значительное увеличение количества проблемных пользователей среди детей, живущих в городе до 14,4%, и с менее выраженным приростом на селе до 10,2% ( $p < 0,001$ ,  $\chi^2 = 26,9$ ).

Приведенные на Рисунке 1 данные демонстрируют, что у 20,7% детей в возрасте от 11 до 15 лет выявлены признаки депрессии, требующие дополнительной диагностики. Эти результаты основаны на анализе шкалы депрессии CES-D-10. (Центра эпидемиологических исследований), проведенном в рамках исследования 2018 года.

В возрастной категории 13-15 лет признаки депрессии чаще выявлялись среди девочек, чем среди мальчиков.

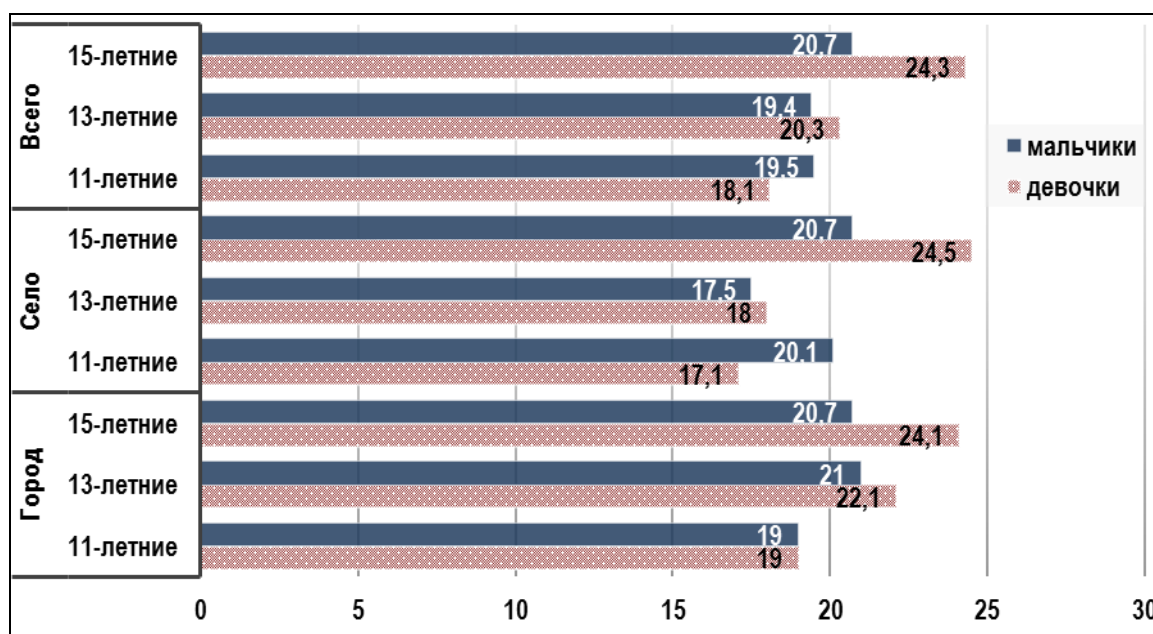
Частота обнаружения детей с признаками депрессии была схожей как в городских, так и в сельских районах ( $p = 0,33$ ,  $\chi^2 = 0,94$ ).

Во втором раунде исследования, оценка депрессии по CES-D-10 не проводилась, но в опросник были включены другие вопросы, определяющие психологическое состояние детей, а именно, изучение уровня тревожности и восприятия стресса.

Уровень тревожности определялся по шкале GAD-2 (Generalized Anxiety Disorder – шкала генерализованного тревожного расстройства), где суммарные баллы ответов варьируются от 0 до 6. Суммарный балл 3 или более демонстрирует наличие признаков повышенной тревожности. Общий удельный вес детей и подростков с признаками повышенной

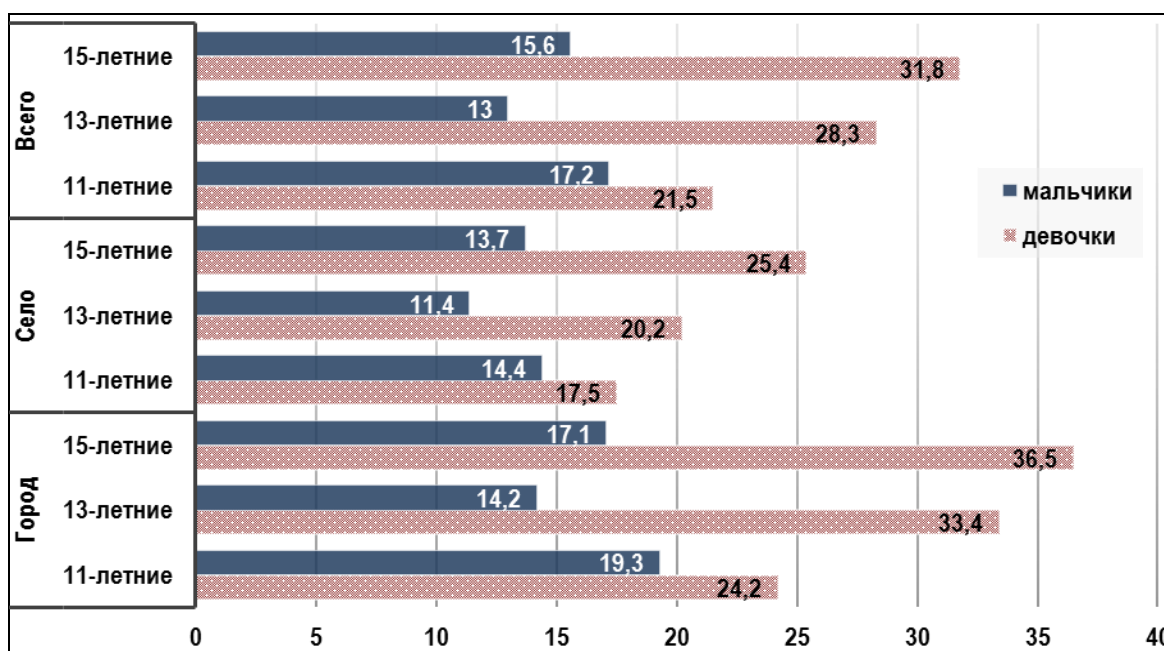
тревожности составил 21%. В разрезе по месту жительства, городские дети имели более высокий процент признаков повышенной тревожности (23,9%) по сравнению со своими сверстниками, живущими в

сельской местности (16,8%,  $p < 0,001$ ,  $\chi^2 = 53,7$ )  
 Настораживает тот факт, что девочек с признаками повышенной тревожности, как в городе, так и на селе, значительно больше, чем мальчиков (Рисунок 2).



**Рисунок 1. Удельный вес детей с признаками депрессии, требующей дальнейшей диагностики, в территориальном разрезе (HBSC, 2018 г.)**

(Figure 1. The proportion of children with signs of depression requiring further diagnosis in the territorial context (HBSC, 2018))



**Рисунок 2. Удельный вес детей с признаками повышенной тревожности в территориальном разрезе (HBSC, 2022 г.)**

(Figure 2. The proportion of children with signs of increased anxiety in the territorial context (HBSC, 2018)).

Другим показателем психологического благополучия являлся уровень восприятия стресса, определяемый по шкале PSS-4 (Perceived Stress Scale). Это наиболее широко используемый психологический инструмент для измерения субъективного восприятия уровня напряженности ситуации, самооценки стрессоустойчивости. Суммарный балл теста находится в

диапазоне от 0 до 16, где 0-4 балла – хорошая стрессоустойчивость, 5-10 баллов - средний уровень стрессоустойчивости, 11-16 баллов – пониженная стрессоустойчивость.

Из исследования следует, что высокий уровень восприятия стресса определен у 28,4% детей и подростков, средний уровень восприятия – у 67,3%, низкий

уровень – у 4,3% респондентов. Среди городских детей процент детей с низким уровнем восприятия выше (5,1%), чем среди их сверстников, проживающих в селе (3,2%,  $p < 0,001$ ,  $\chi^2 = 18,9$ ).

Одномерная и многомерная логистическая регрессия была проведена в разрезе территориальной принадлежности (город/село). Как продемонстрировано в таблице 2, среди городских

респондентов многофакторный анализ исключил переменную «Уровень психического благополучия - ВОЗ-5», однако выявлена статистически высоко значимая связь между проблемным использованием соцсетей и наличием признаков депрессии, повышенной тревожности, низкой стрессоустойчивости, множественными жалобами на здоровье, как в 2018, так и в 2022 годах.

Таблица 2.

**Результаты одномерного и бинарного логистического регрессионного анализа проблемного использования социальных сетей среди городских школьников (НБС 2018, 2022 гг.)**

(Table 2. The results of a one-dimensional and binary logistic regression analysis of problematic social media use among urban schoolchildren (НБС 2018, 2022))

| Показатель   | Год проведения исследования    |                |                              |                |                                |                |                              |       |
|--|--------------------------------|----------------|------------------------------|----------------|--------------------------------|----------------|------------------------------|-------|
|  | 2018                           |                |                              |                | 2022                           |                |                              |       |
|  | Нескорректированные показатели |                | Скорректированные показатели |                | Нескорректированные показатели |                | Скорректированные показатели |       |
| ОШ <sup>1</sup><br>(95% ДИ) <sup>2</sup>                               | p-value                        | ОШ<br>(95% ДИ) | p-value                      | ОШ<br>(95% ДИ) | p-value                        | ОШ<br>(95% ДИ) | p-value                      |       |
| <b>ГОРОДСКИЕ ШКОЛЬНИКИ</b>   |                                |                |                              |                |                                |                |                              |       |
| Множественные жалобы   |                                |                |                              |                |                                |                |                              |       |
| Наличие множественных жалоб  | 2,33<br>(1,65-3,29)            | 0,000          | 1,67<br>(1,12-2,47)          | 0,011          | 3,39<br>(2,76-4,10)            | 0,000          | 1,96<br>(1,56-2,46)          | 0,000 |
| Отсутствие множественных жалоб   | 1 (реф.)                       |                | 1 (реф.)                     |                | 1 (реф.)                       |                | 1 (реф.)                     |       |
| Уровень психического благополучия по шкале «Общего самочувствия ВОЗ-5» |                                |                |                              |                |                                |                |                              |       |
| Плохое психическое благополучие  | 1,77<br>(1,22-2,56)            | 0,003          | 1,12<br>(0,74-1,70)          | 0,60           | 2,71<br>(2,21-3,32)            | 0,000          | 1,23<br>(0,96-1,57)          | 0,102 |
| Хорошее психическое благополучие                                       | 1 (реф.)                       |                | 1 (реф.)                     |                | 1 (реф.)                       |                | 1 (реф.)                     |       |
| Оценка депрессии   |                                |                |                              |                |                                |                |                              |       |
| Признаки возможной депрессии   | 3,29<br>(2,30-4,70)            | 0,000          | 2,69<br>(1,82-3,97)          | 0,000          | -                              | -              | -                            | -     |
| Отсутствие депрессии   | 1 (реф.)                       |                | 1 (реф.)                     |                | -                              | -              | -                            | -     |
| Оценка уровня тревожности  |                                |                |                              |                |                                |                |                              |       |
| Повышенная тревожность   | -                              | -              | -                            | -              | 4,66<br>(3,85-5,65)            | 0,000          | 2,85<br>(2,26-3,59)          | 0,000 |
| Низкая тревожность   | -                              | -              | -                            | -              | 1 (реф.)                       |                | 1 (реф.)                     |       |
| Восприятие стресса (категориальная переменная)                         |                                |                |                              |                |                                |                |                              |       |
| Низкий уровень восприятия стресса                                      | -                              | -              | -                            | -              | 7,05<br>(4,85-10,3)            | 0,000          | 2,76<br>(1,79-4,26)          | 0,000 |
| Средний уровень восприятия стресса                                     | -                              | -              | -                            | -              | 2,33<br>(1,81-2,99)            | 0,000          | 1,75<br>(1,32-2,32)          | 0,000 |
| Высокий уровень восприятия стресса                                     | -                              | -              | -                            | -              | 1 (реф.)                       |                | 1 (реф.)                     |       |

<sup>1</sup> ОШ – отношение шансов

<sup>2</sup> 95% ДИ – 95% доверительный интервал

Согласно анализу показателей сельских подростков (таблица 3), наблюдается тесная связь между проблемным использованием социальных сетей и наличием признаков депрессии, повышенной тревожности и низкой стрессоустойчивости. Однако связь с множественными жалобами и плохим

психическим благополучием ВОЗ-5 была выявлена только в последнем раунде исследования, что указывает на усиление негативного влияния проблемного пользования соцсетей на здоровье и психическое благополучие сельских школьников в последние годы.

Таблица 3.

**Результаты одномерного и бинарного логистического регрессионного анализа проблемного использования социальных сетей среди сельских школьников (HBSC 2018, 2022 гг.)**

(Table 3. Results of one-dimensional and binary logistic regression analysis of problematic social media use among rural schoolchildren (HBSC 2018, 2022)).

| Показатель   | Год проведения исследования    |         |                              |         |                                |         |                              |         |
|--|--------------------------------|---------|------------------------------|---------|--------------------------------|---------|------------------------------|---------|
|  | 2018                           |         |                              |         | 2022                           |         |                              |         |
|  | Нескорректированные показатели |         | Скорректированные показатели |         | Нескорректированные показатели |         | Скорректированные показатели |         |
|  | ОШ (95% ДИ)                    | p-value | ОШ (95% ДИ)                  | p-value | ОШ (95% ДИ)                    | p-value | ОШ (95% ДИ)                  | p-value |
| <b>СЕЛЬСКИЕ ШКОЛЬНИКИ</b>  |                                |         |                              |         |                                |         |                              |         |
| Множественные жалобы   |                                |         |                              |         |                                |         |                              |         |
| Наличие множественных жалоб  | 1,57<br>(1,8-2,28)             | 0,018   | 1,18<br>(0,77-1,82)          | 0,45    | 2,91<br>(2,25-3,78)            | 0,000   | 1,84<br>(1,36-2,48)          | 0,000   |
| Отсутствие множественных жалоб   | 1 (реф.)                       |         | 1 (реф.)                     |         | 1 (реф.)                       |         | 1 (реф.)                     |         |
| Уровень психического благополучия по шкале «Общего самочувствия ВОЗ-5» |                                |         |                              |         |                                |         |                              |         |
| Плохое психическое благополучие  | 1,57<br>(1,03-2,40)            | 0,035   | 1,30<br>(0,81-2,10)          | 0,28    | 3,07<br>(2,29-4,13)            | 0,000   | 1,74<br>(1,23-2,45)          | 0,002   |
| Хорошее психическое благополучие                                       | 1 (реф.)                       |         | 1 (реф.)                     |         | 1 (реф.)                       |         | 1 (реф.)                     |         |
| Оценка депрессии   |                                |         |                              |         |                                |         |                              |         |
| Признаки возможной депрессии   | 2,66<br>(1,81-3,93)            | 0,000   | 2,42<br>(1,61-3,63)          | 0,000   | -                              | -       | -                            | -       |
| Отсутствие депрессии   | 1 (реф.)                       |         | 1 (реф.)                     |         | -                              | -       | -                            | -       |
| Оценка уровня тревожности  |                                |         |                              |         |                                |         |                              |         |
| Повышенная тревожность   | -                              | -       | -                            | -       | 4,14<br>(3,15-5,44)            | 0,000   | 2,70<br>(1,96-3,71)          | 0,000   |
| Низкая тревожность   | -                              | -       | -                            | -       | 1 (реф.)                       |         | 1 (реф.)                     |         |
| Восприятие стресса (категориальная переменная)                         |                                |         |                              |         |                                |         |                              |         |
| Низкий уровень восприятия стресса                                      | -                              | -       | -                            | -       | 4,56<br>(2,46-8,44)            | 0,000   | 1,56<br>(0,77-3,16)          | 0,222   |
| Средний уровень восприятия стресса                                     | -                              | -       | -                            | -       | 2,25<br>(1,62-3,14)            | 0,013   | 1,56<br>(0,08-2,23)          | 0,016   |
| Высокий уровень восприятия стресса                                     | -                              | -       | -                            | -       | 1 (реф.)                       |         | 1 (реф.)                     |         |

Таким образом, проведенный анализ показал, что высокая интенсивность использования социальных сетей тесно связана с ухудшением как соматического, так и психического здоровья подростков.

**Обсуждение результатов.**

В статье представлены результаты крупного национального исследования HBSC по распространенности проблемного пользования социальных сетей среди казахстанских детей и подростков и влияние его на соматическое и психическое здоровье. Стандартизированная методология исследования предоставила возможность получения репрезентативных данных в разрезе половозрастных и территориальных групп, рассмотреть динамику показателей по результатам двух раундов исследования с интервалом в 4 года (2018 и 2022 гг.)

По данным исследования HBSC, проведенного в 2018 году, признаки проблемного использования социальных сетей были выявлены среди 6,9% подростков. Данная проблема заслуживает

пристального внимания, поскольку к 2022 году данный показатель увеличился в 2 раза и составил 12,7%.

Анализ показателей проблемного использования соцсетей среди стран-участниц по исследованию HBSC 2018 года показало, что распространенность в Казахстане сравнима с распространенностью в некоторых странах Западной Европы (во Франции – 7%, Бельгии – 6,2%, Англии -7,5%), Центральной Европы (в Люксембурге - 6,8%, Польше -7,5%), Юго-Восточной Европы (в Сербии 6,5%, Молдове -7,3%), СНГ (в Украине - 6,7%, России - 7,3%). В таких странах Северной Европы, как Норвегия и Финляндия, показатели значительно выше казахстанских (9,5%, 9,8% соответственно), однако в Швеции и Дании проблемных пользователей соцсетей несколько меньше (3,8% и 5% соответственно). Самая низкая распространенность зафиксирована в Нидерландах (3,2%). Максимальная распространенность проблемных пользователей социальных сетей среди участвующих в исследовании HBSC стран отмечена в Мальте (15,5%), Испании (13,2%), Румынии (12,3%) [2].



В целом, согласно международному отчету «Поведение детей школьного возраста в отношении здоровья» в Европе и Канаде (HBSC 2018 г.) [15] 7% подростков были определены как проблемные пользователи социальных сетей по Шкале расстройств, связанных с зависимостью от социальных сетей [15].

Изучение распространенности показателя проблемного использования социальных медиа среди детей в разрезе различных территориальных зон - городских и сельских, является важным направлением исследования. Это связано с тем, что в современных условиях все больше детей сталкиваются с проблемами в социальных медиа, и необходимо более детально изучить их распространенность и характеристики в территориальных контекстах. Как видно из результатов первого раунда (2018 г.), несмотря на более широкие возможности доступа в интернет в городских районах по сравнению с сельскими, вызывает тревогу высокая доля проблемных пользователей социальных медиа среди жителей сельской местности (7,3%), аналогично уровню городской среды (6,5%). Важно отметить, что последнее исследование выявило значительный рост доли проблемных пользователей в группе детей, проживающих в городской местности - в два раза (14,4%), однако также был отмечен заметный рост данного показателя среди детей, проживающих в сельской местности (10,2%).

Первый раунд нашего исследования, показал, что у каждого пятого опрошенного были обнаружены симптомы депрессии.

Во втором раунде (2022 г.), доля детей и подростков с признаками повышенной тревожности, измеренный по шкале GAD-2, составила 21%. Также измеренный по шкале PSS-4 уровень восприятия стресса показал, что высокая стрессоустойчивость у менее трети детей и подростков, средний уровень восприятия стресса - у двух третей детей и низкая стрессоустойчивость у 4,3% респондентов.

По данным сводного международного отчета HBSC 2018 г. в Европе и Канаде указано, что каждый четвертый подросток сообщает о том, что он нервничает, чувствует раздражение или испытывает трудности с засыпанием каждую неделю [15]. Кроме того, имеются данные о том, что показатели психического благополучия ухудшились во многих странах/регионах после 2014 года [15].

В рамках научных исследований, посвященных интенсивному использованию социальных медиа, представлено множество доказательств связи между проблемным использованием и негативным психическим и соматическим здоровьем среди подростков и молодых людей и поддержание будущих исследований, направленных на изучение основных механизмов данной проблемы [8].

Как было продемонстрировано в нашем исследовании неконтролируемое использование социальных сетей может существенно влиять на формирование признаков депрессии. Так, в первом раунде исследования наблюдалось значительное увеличение шансов развития депрессии в 2,69 раз среди городских школьников, и в 2,42 раза среди сельских, но в последующем (2022 г.) этот тест не

проводился. Однако была обнаружена высоко статистически значимая связь между проблемным использованием социальных сетей и повышенной тревожностью, и низким уровнем стрессоустойчивости среди подростков, как в городе, так и в сельской местности. С проблемным использованием соцмедиа были связаны и множественные жалобы на здоровье, в 2018 году шансы возникновения жалоб повышались в 1,67 раз среди городских респондентов, однако связь в показателях детей из сельской местности в 2018 году не была выявлена, тогда как в 2022 году получены значимые показатели связи, как среди городских, так и среди сельских подростков: в 1,96 раз среди горожан, в 1,84 раза среди сельчан.

Подростки в различных странах, проживающие в сельской местности, широко используют социальные сети, вследствие чего испытывают негативные последствия на эмоционально-психологические аспекты своей жизни [12,20,23].

Согласно данным исследования HBSC в Финляндии, принадлежность респондента к группе умеренного риска или группе проблемного использования соцсетей была связана с систематическим увеличением всех отрицательных показателей здоровья [25].

По результатам исследования HBSC, проведенного в Италии, проблемное использование социальных сетей охватывает 8,9% подростков. Те, кто относится к этой категории, были более склонны к множественным соматическим (OR=1,84) и психологическим (OR=2,60) жалобам [22].

Комплексный анализ проблемного использования социальных сетей подростками в 29 странах по данным исследования HBSC 2018 года показал, что во всех странах проблемные пользователи сообщали о более низком психическом благополучии, удовлетворенности жизнью, соматическом здоровье, чем подростки, не злоупотребляющие социальными сетями [10].

В метаанализе Marino С. с соавторами, включающем 23 независимые выборки и общее число участников 13929 (60,7% женщин), была обнаружена положительная взаимосвязь между проблемным использованием социальной сети и психологическим дистрессом ( $r = 0,34$ , 95% ДИ 0,28 - 0,39). Кроме того, было замечено отрицательное влияние проблемного использования социальных сетей на благополучие ( $r = -0,22$ , 95% ДИ: -0,28, -0,15) [21].

В другом метаанализе (Shannon Н. и др.), проведенном на основе 18 исследований с 9269 участниками показывает умеренную, но статистически значимую корреляцию между проблемным использованием социальных сетей и депрессией ( $r = 0,273$ ,  $p < 0,001$ ), тревогой ( $r = 0,348$ ,  $p < 0,001$ ) и стрессом ( $r = 0,313$ ,  $p < 0,001$ ) [27].

В метаанализе, проведенном Liu М. с коллегами, включавшем 21 поперечное исследование и 5 лонгитюдных исследований (55340 респондентов), отражено, что проблемное использование соцсетей было связано с более высоким риском симптомов депрессии (OR = 1,60, 95% ДИ: 1,45 - 1,75).

Пять исследований с семью отчетами были включены в анализ доза-реакция. Существовала линейная зависимость дозы-реакции интенсивного

использования социальных медиа и риска депрессии. Риск депрессии увеличивался на 13% (ОШ = 1,13, 95% ДИ: от 1,09 до 1,17) на каждый час увеличения использования социальных сетей подростками [19].

В основу изучения проблемы негативного влияния интенсивного использования социальных медиа легли исследования, проведенные европейскими исследователями за последние 5 лет, в которых приводится связь чрезмерного увлечения соцмедиа с нарушениями психического здоровья [9,16,29,31,32,33].

Одной из главных преимуществ данного исследования является применение стандартизированной методологии, использование широкого спектра вопросов, которые позволяют исследовать детерминанты и поведенческие аспекты здоровья школьников, сравнивать их с международными данными. Важным достоинством является использование национальной репрезентативной выборки, большого объема и высокого уровня участия и ответов, что позволило получить национальные показатели различных предикторов подросткового здоровья и благополучия, а также выявить различия между двумя раундами исследования. Более того, разработана методика мониторинга факторов образа жизни детского населения, которая позволит эффективно отслеживать тенденцию показателей в перспективе и способствовать внедрению эффективных, фокусированных мер.

Ограничения: как и во многих подобных исследованиях, здесь применялся поперечный дизайн, который в отличие от лонгитюдного, не может определить, как возникают или изменяются последствия влияния фактора риска, зависимость исхода от времени его экспозиции. Однако полученные результаты могут служить отправной точкой и определять направления будущих исследований, ориентированных на более детальное и всестороннее исследование данной задачи.

Таким образом, бесконтрольное и частое использование социальных сетей среди детей и подростков, связано с повышенным риском развития различных психологических проблем, включая депрессию, тревожность, низкую стрессоустойчивость, жалобы на здоровье.

В свете растущей угрозы негативных последствий неконтролируемого использования Интернета, необходимо искать новые пути для преодоления этой проблемы, разработке современных методов, направленных на ограничение вредного воздействия онлайн пространства на детей, обеспечение контроля за их активностями, создание более безопасной и здоровой онлайн-среды для детей и подростков, раскрытие способностей и талантов, живого общения, приобретения навыков эффективно справляться со стрессом, поощрение здорового образа жизни.

**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.

Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами.

#### Литература:

1. Абдрахманова Ш.З., Ахметов В.И., Адаева А.А., Слажнева Т.И. Факторы, формирующие здоровье и благополучие детей и подростков Казахстана // Национальный отчет. Нур-Султан: Национальный центр общественного здравоохранения, 2019. 150 с.
2. Европейский портал информации здравоохранения. Поведение детей школьного возраста в отношении здоровья <https://gateway.euro.who.int/ru/datasets/hbsc/> (Дата обращения: 04.05.2023)
3. Калмакова Ж.А., Абдрахманова Ш.З., Адаева А.А., Слажнева Т.И., Назарова С.А., Раисова К.А., Шамгунова Д.М., Сулейманова Н.А. Факторы образа жизни школьников Казахстана, их физическое, психическое здоровье и благополучие»: Национальный отчет. Астана-Алматы, 2023 г., 120 с.
4. Николаева А.А., Павлова Т.С. Зависимость молодежи от социальных сетей // Образовательные ресурсы и технологии. 2019. №4 (29). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/zavisimost-molodezhi-ot-sotsialnyh-setey>. (Дата обращения: 04.05.2023)
5. Николаева А.А., Павлова Т.С. Компьютерная зависимость у детей и подростков // Социосфера. 2019. №2. С. 117-120.
6. Об утверждении национального проекта «Качественное и доступное здравоохранение для каждого гражданина «Здоровая нация» на 2021-2025 годы. Постановление Правительства Республики Казахстан от 12 октября 2021 года № 725. <https://adilet.zan.kz/rus/docs/P2100000725> (Дата обращения: 04.05.2023)
7. Холмогорова А.Б., Герасимова А.А. Психологические факторы проблемного использования Интернета у девушек подросткового и юношеского возраста // Консультативная психология и психотерапия. 2019. Т. 27. № 3. С. 138—155. doi: 10.17759/cpp.2019270309.
8. Bozzola E., Spina G., Agostiniani R., Barni S., Russo R., Scarpato E., Di Mauro A., Di Stefano A.V., Caruso C., Corsello G., Staiano A. The Use of Social Media in Children and Adolescents: Scoping Review on the Potential Risks // Int J Environ Res Public Health. 2022 Aug 12. 19(16):9960. doi: 10.3390/ijerph19169960.
9. Barry C., Sidoti C., Briggs S., Reiter S., Lindsey R. Adolescent social media use and mental health from adolescent and parent perspectives // J Adolesc. 2017 Dec. 61:1-11. doi: 10.1016/j.adolescence.2017.08.005. Epub 2017 Sep 5. PMID: 28886571.
10. Boer M., van den Eijnden R.J.J.M., Boniel-Nissim M., Wong S., Inchley J.C., Badura P., Craig W.M., Gobina I., Kleszczewska D., Klanšček H.J., Stevens G.W. Adolescents' Intense and Problematic Social Media Use and Their Well-Being in 29 Countries // J Adolesc Health. 2020 Jun. 66(6S):S89-S99. doi: 10.1016/j.jadohealth.2020.02.014.
11. Buda G., Lukoševičiūtė J., Šalčiūnaitė L., Šmigelskas K. Possible Effects of Social Media Use on Adolescent Health Behaviors and Perceptions // Psychol Rep. 2021 Jun. 124(3):1031-1048. doi: 10.1177/0033294120922481. Epub 2020 May 4. PMID: 32366165.

12. Hamza A., Sharma M.K., Anand N., Marimuthu P., Thamilselvan P., Thakur P.C., Suma N., Baglari H., Singh P. Urban and rural pattern of Internet use among youth and its association with mood state // *J Family Med Prim Care*. 2019 Aug 28. 8(8):2602-2606. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc\_428\_19. PMID: 31548940.
13. Ilakkuvan V., Johnson A., Villanti A.C., Evans W.D., Turner M. Patterns of Social Media Use and Their Relationship to Health Risks Among Young Adults // *J Adolesc Health*. 2019 Feb. 64(2):158-164. doi: 10.1016/j.jadohealth.2018.06.025. Epub 2018 Sep 27. PMID: 30269907.
14. Inchley J., Currie D., Cosma A., Samdal O. editors. Health Behaviour in School-aged Children (HBSC) Study Protocol: background, methodology and mandatory items for the 2017/18 survey. St Andrews: CAHRU. 2018. P. 90-95.
15. Inchley J., Currie D., Budisavljevic S., Torsheim T., Jastad A., Cosma A. et al. Spotlight on adolescent health and well-being Health Behaviour in School-aged Children (HBSC) survey in Europe and Canada. Findings from the 2017/2018. International report. VOLUME 1,2. Key Findings. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2020. P. 18-21.
16. Ivie E.J., Pettitt A., Moses L.J., Allen N.B. A meta-analysis of the association between adolescent social media use and depressive symptoms // *J Affect Disord*. 2020 Oct 1. 275:165-174. doi: 10.1016/j.jad.2020.06.014. Epub 2020 Jun 24. PMID: 32734903.
17. Khatcherian E., Zullino D., De Leo D., Achab S. Feelings of Loneliness: Understanding the Risk of Suicidal Ideation in Adolescents with Internet Addiction. A Theoretical Model to Answer to a Systematic Literature Review, without Results // *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Feb 11. 19(4):2012. doi: 10.3390/ijerph19042012. PMID: 35206200; PMCID: PMC8872550.
18. Kim K., Ryu E., Chon M.Y., Yeun E.J., Choi S.Y., Seo J.S., Nam B.W. Internet addiction in Korean adolescents and its relation to depression and suicidal ideation: a questionnaire survey // *Int J Nurs Stud*. 2006 Feb. 43(2):185-92. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2005.02.005. PMID: 16427966.
19. Liu M., Kamper-DeMarco K.E., Zhang J., Xiao J., Dong D., Xue P. Time Spent on Social Media and Risk of Depression in Adolescents: A Dose-Response Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Apr 24. 19(9):5164. doi: 10.3390/ijerph19095164. PMID: 35564559.
20. Ma J.Q., Sheng L. Internet use time and mental health among rural adolescents in China: A longitudinal study // *J Affect Disord*. 2023 May 24:S0165-0327(23)00695-X. doi: 10.1016/j.jad.2023.05.054. Epub ahead of print. PMID: 37236271.
21. Marino C., Gini G., Vieno A., Spada M.M. The associations between problematic Facebook use, psychological distress and well-being among adolescents and young adults: A systematic review and meta-analysis // *J Affect Disord*. 2018 Jan 15. 226:274-281. doi: 10.1016/j.jad.2017.10.007. Epub 2017 Oct 3. PMID: 29024900.
22. Marino C., Lenzi M., Canale N., Pierannunzio D., Dalmasso P., Borraccino A., Cappello N., Lemma P., Vieno A. 2018 HBSC-Italia Group. the 2018 HBSC-Italia Group. Problematic social media use: associations with health complaints among adolescents // *Ann Ist Super Sanita*. 2020 Oct-Dec. 56(4):514-521. doi: 10.4415/ANN\_20\_04\_16. PMID: 33346180.
23. Mohan Patil A., Hemant Bharti, Amit Amte, Bhuvan Kumar Singh, Manjiri Desai. Profile of adolescent social media user in rural area // *Pediatric Review: International Journal of Pediatric Research*, 2019. 6(1), 22-28. <https://doi.org/10.17511/ijpr.2019.i01.04>.
24. Ng K., Abdrakhmanova S., Adayeva A. Physical activity and screen time among children and adolescents in Kazakhstan // *Exercise and Quality of Life*, 2019: 11(2), 19-27. doi:10.31382/eqol.191202.
25. Paakkari L., Tynjälä J., Lahti H., Ojala K., Lyyra N. Problematic Social Media Use and Health among Adolescents // *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Feb 15. 18(4):1885. doi: 10.3390/ijerph18041885. PMID: 33672074; PMCID: PMC7919645.
26. Sedgwick R., Epstein S., Dutta R., Ougrin D. Social media, internet use and suicide attempts in adolescents // *Curr Opin Psychiatry*. 2019 Nov;32(6):534-541. doi: 10.1097/YCO.0000000000000547. PMID: 31306245; PMCID: PMC6791504.
27. Shannon H., Bush K., Villeneuve P.J., Hellemans K.G., Guimond S. Problematic Social Media Use in Adolescents and Young Adults: Systematic Review and Meta-analysis // *JMIR Ment Health*. 2022 Apr 14. 9(4):e33450. doi: 10.2196/33450. PMID: 35436240; PMCID: PMC9052033.
28. Shimoga S.V., Erlyana E., Rebello V. Associations of Social Media Use With Physical Activity and Sleep Adequacy Among Adolescents: Cross-Sectional Survey // *J Med Internet Res*. 2019 Jun 18;21(6):e14290. doi: 10.2196/14290. PMID: 31215512; PMCID: PMC6604510.
29. Twigg L., Duncan C., Weich S. Is social media use associated with children's well-being? Results from the UK Household Longitudinal Study // *J Adolesc*. 2020 Apr. 80:73-83. doi: 10.1016/j.adolescence.2020.02.002. Epub 2020 Feb 18. PMID: 32086170.
30. Van den Eijnden, R. J. J. M., Lemmens, J. S., Valkenburg, P. M. (2016). The Social Media Disorder Scale. *Computers in Human Behavior*, 61, 478–487. <https://doi.org/10.1016/j.chb.2016.03.038>.
31. Van Duin C., Heinz A., Willems H. Predictors of Problematic Social Media Use in a Nationally Representative Sample of Adolescents in Luxembourg. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Nov 12. 18(22):11878. doi: 10.3390/ijerph182211878. PMID: 34831633; PMCID: PMC8619406.
32. Vidal C., Lhaksampa T., Miller L., Platt R. Social media use and depression in adolescents: a scoping review // *Int Rev Psychiatry*. 2020 May. 32(3):235-253. doi: 10.1080/09540261.2020.1720623. Epub 2020 Feb 17. PMID: 32065542. PMCID: PMC7392374.
33. Viner R.M., Gireesh A., Stiglic N., Hudson L.D., Goddings A.L., Ward J.L., Nicholls D.E. Roles of cyberbullying, sleep, and physical activity in mediating the effects of social media use on mental health and wellbeing among young people in England: a secondary analysis of longitudinal data // *Lancet Child Adolesc Health*. 2019 Oct;3(10):685-696. doi: 10.1016/S2352-4642(19)30186-5.

Epub 2019 Aug 13. Erratum in: Lancet Child Adolesc Health. 2020 Jan;4(1):e4. PMID: 31420213.

34. World Health Organization. Adolescent mental health. 2021. Accessed 02 Feb 2022. Available from: <https://www.who.int/newsroom/factsheets/detail/adolescent-mental-health>.

#### References [1-7]

1. Abdrahmanova Sh.Z., Ahmetov V.I., Adaeva A.A., Slazhneva T.I. Faktory, formirujushhie zdorov'e i blagopoluchie detei i podrostkov Kazakhstana. Natsional'nyi otchet [Factors shaping the health and well-being of children and adolescents in Kazakhstan. National report]. Natsional'nyi tsentr obshchestvennogo zdorookhraneniya [National Center for Public Health], Nur-Sultan. 2019. 150 p. [in Russian]

2. Evropeiskii portal informatsii zdorookhraneniya. Povedenie detei shkol'nogo vozrasta v otnoshenii zdorov'ya [European Health Information Portal. Health behavior of school-age children] <https://gateway.euro.who.int/ru/datasets/hbsc/> (Accessed: 04.05.2023). [in Russian]

3. Kalmakova Zh.A., Abdrahmanova Sh.Z., Adaeva A.A., Slazhneva T.I., Nazarova S.A., Raisova K.A., Shamgunova D.M., Sulejmanova N.A. «Faktory obraza zhizni shkol'nikov Kazakhstana, ikh fizicheskoe, psikhicheskoe zdorov'e i blagopoluchie»: natsional'nyi otchet ["Lifestyle factors of schoolchildren of Kazakhstan, their physical, mental health and well-being": national report]. Astana-Almaty, 2023 g., 120 p. [in Russian]

4. Nikolaeva A.A., Pavlova T.S. Zavisimost' molodezhi ot sotsial'nykh setei [Youth's dependence on social networks]. *Obrazovatel'nye resursy i tekhnologii* [Educational resources and technologies]. 2019. №4 (29). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/zavisimost-molodezhi-ot-sotsialnyh-setey>. (Accessed: 04.05.2023). [in Russian]

5. Nikolaeva A.A., Pavlova T.S. Komp'yuternaya zavisimost' u detei i podrostkov [Computer addiction in children and adolescents]. *Sotsiosfera* [Sociosphere]. - 2019. № 2. pp. 117-120. [in Russian]

6. Ob utverzhdenii natsional'nogo proekta «Kachestvennoe i dostupnoe zdorookhranenie dlya kazhdogo grazhdanina «Zdorovaya natsiya» na 2021-2025 gody. Postanovlenie Pravitel'stva Respubliki Kazakhstan ot 12 oktyabrya 2021 goda № 725 [On the approval of the national project "High-quality and affordable healthcare for every citizen "Healthy Nation" for 2021-2025. Resolution of the Government of the Republic of Kazakhstan dated October 12, 2021 No. 725]. <https://adilet.zan.kz/rus/docs/P2100000725> (Accessed: 04.05.2023) [in Russian]

7. Holmogorova A.B., Gerasimova A.A. Psihologicheskie faktory problemnogo ispol'zovaniya Interneta u devushek podrostkovogo i yunosheskogo vozrasta [Psychological factors of problematic Internet use in adolescent girls and young women]. *Konsul'tativnaya psikhologiya i psikhoterapiya* [Counseling psychology and psychotherapy]. 2019. T. 27. №3. pp. 138—155. doi: 10.17759/cpp.2019270309. [in Russian]

#### Контактная информация:

**Адаева Асел Ажибаевна** - Главный специалист Национального центра общественного здравоохранения Министерства здравоохранения Республики Казахстан г. Астана, Республика Казахстан. Докторант Ph.D по специальности «Общественное здравоохранение», Казахский медицинский университет «Высшая школа общественного здравоохранения», г. Алматы, Республика Казахстан.

**Почтовый адрес:** 010000, Республика Казахстан, город Астана, ул. Ауэзова 8, БЦ «Азия» 8 этаж.

**e-mail:** adai-taji@mail.ru

**Телефон:** +7 (707) 822-71-99

Получена: 18 Апреля 2023 / Принята: 10 Декабря 2023 / Опубликовано online: 28 Декабря 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.6.018

УДК 616.89

## **КЛИНИЧЕСКИЕ И СОЦИАЛЬНО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТОВ С ПСИХИЧЕСКИМИ И ПОВЕДЕНЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ В ПОСТКОВИДНОМ ПЕРИОДЕ**

**Саида З. Ешимбетова<sup>1</sup>, Наталья И. Распопова<sup>1</sup>, Сапар К. Рахменшеев<sup>1,3</sup>,  
Наталья Н. Логачева<sup>1,2</sup>, Медина А. Абылғазы<sup>1</sup>, Гулнафис Б. Раманова<sup>1</sup>,  
Зарина Г. Габитова<sup>1</sup>, Мурат Р. Ажгиреев<sup>1</sup>, Зарина М. Куренкеева<sup>1</sup>,  
Зауре М. Ибраимова<sup>1</sup>, Ырысболсын А. Абдибеков<sup>1</sup>, Назерке Е. Бақбергенова<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», Кафедра психиатрии и наркологии, г. Алматы, Республика Казахстан;

<sup>2</sup> РГКП на ПХВ «Республиканский научно-практический центр психического здоровья» МЗ РК, г. Алматы, Республика Казахстан;

<sup>3</sup> КГП на ПХВ «Центр психического здоровья», г. Алматы, Республика Казахстан.

**Введение.** Долгосрочные последствия пандемии Covid-19 до настоящего времени остаются актуальной проблемой современности.

**Цель исследования:** изучение социально-демографических и клинических характеристик лиц с психическими и поведенческими расстройствами в постковидном периоде для дальнейшего совершенствования лечебно-реабилитационных мероприятий в отношении данной категории пациентов.

**Материалы и методы исследования:** клиничко-психопатологический, клиничко-динамический. Методом сплошного отбора было изучено 1670 историй болезни больных с психическими и поведенческими расстройствами, госпитализированных в психосоматические отделения РГКП на ПХВ «Республиканский научно-практический центр психического здоровья» МЗ РК и КГП на ПХВ «Центр психического здоровья» г. Алматы за период с апрель 2020г. по январь 2023г: из них 1050 в РГКП на ПХВ «Республиканский научно-практический центр психического здоровья» МЗ РК, 620 в КГП на ПХВ «Центр психического здоровья» г. Алматы. Для дальнейшего изучения отобраны 93 истории болезни пациентов, у которых психические и поведенческие расстройства были непосредственно связаны с перенесенной коронавирусной инфекцией, что подтверждалось анамнезом, фактом их госпитализации в инфекционные стационары, положительными результатами ПЦР-анализов

**Результаты исследования:** клиническая картина постковидных психических и поведенческих расстройств у больных, перенесших COVID-19, характеризовалась полиморфностью психопатологической симптоматики и их гендерным различием: у больных мужского пола чаще выявлялся депрессивный (12-44,4%), инсомнический (4-14,8%) и психоорганический синдром с когнитивными нарушениями (4-14,8%), тогда как у лиц женского пола чаще наблюдались тревожно-фобический (26-39,4%) и астенический (15-22,72%) синдромы.

**Выводы.** Среди пациентов с психическими и поведенческими расстройствами постковидного периода преобладали лица женского пола среднего возраста, тогда как среди лиц мужского пола наиболее часто встречается молодой возраст. Большая часть обследованных пациентов состоит в браке и имеет высокий уровень образования. В общей совокупности пациентов преобладали лица, перенесшие COVID-19 в амбулаторных условиях. У обследованных пациентов депрессивный и тревожно-фобический синдромы являлись преобладающими. Психотерапия постковидных психических расстройств включала назначение антидепрессантов в комбинации с нейрореплетиками и транквилизаторами.

**Ключевые слова:** постковидные психические расстройства, постковидный синдром, COVID-19.

Abstract

## **CLINICAL AND SOCIO-DEMOGRAPHIC CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH MENTAL AND BEHAVIORAL DISORDERS IN THE POST-COVID PERIOD**

**Saida Z. Eshimbetova<sup>1</sup>, Natalia I. Raspopova<sup>1</sup>, Sapar K. Rakhmensheev<sup>1,3</sup>  
Natalya N. Logacheva<sup>1,2</sup>, Medina A. Abylgazy<sup>1</sup>, Gulnafis B. Ramanova<sup>1</sup>,  
Zarina G. Gabitova<sup>1</sup>, Murat R. Azhgireev<sup>1</sup>, Zarina M. Kurenkееva<sup>1</sup>,  
Zaure M. Ibraimova<sup>1</sup>, Yrysolsyn A. Abdibekov<sup>1</sup>, Nazerke E. Baqbergenova<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> NEI «Kazakh-Russian medical university», Department of psychiatry, narcology, Almaty, Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup> RSCE «Republican scientific and practical center for mental health», Almaty, Republic of Kazakhstan;

<sup>3</sup> Mental health centers in Almaty, Almaty, Republic of Kazakhstan.

**Introduction:** The long-term consequences of the Covid-19 pandemic still remain an urgent problem of our time.

**Objective:** the study of socio-demographic and clinical characteristics of persons with mental and behavioral disorders in the postcovid period for further improvement of treatment and rehabilitation measures in relation to this category of patients.

**Materials and methods:** clinical-psychopathological, clinical-dynamic. By the method of continuous selection, 1,670 case histories of patients with mental and behavioral disorders hospitalized in the psychosomatic departments of the RSCE at the «Republican Scientific and Practical Center for Mental Health» of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan and at the «Mental Health Center in Almaty» for the period from April 2020 were studied. by January 2023: of these, 1,050 in the RCSE at the «Republican Scientific and Practical Center for Mental Health» of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan, 620 in at the «Mental Health Center in Almaty». For further study, 93 case histories of patients whose mental and behavioral disorders were directly related to a coronavirus infection were selected, which was confirmed by anamnesis, the fact of their hospitalization in infectious hospitals, positive results of PCR tests.

**Results:** the clinical picture of post-ovoid mental and behavioral disorders in patients who underwent COVID-19 was characterized by polymorphism of psychopathological symptoms and their gender difference: depressive (12-44.4%), insomniac (4-14.8%) and psycho-organic syndrome with cognitive impairment (4-14.8%) were more often detected in male patients, whereas in women, anxiety-phobic (26-39.4%) and asthenic (15-22.72%) syndromes were more often observed.

**Conclusion:** Among patients with mental and behavioral disorders of the postcovid period, middle-aged females prevailed, while young age is most common among males. Most of the examined patients are married and have a high level of education. The total number of patients was dominated by people who had undergone COVID-19 on an outpatient basis. Depressive and anxiety-phobic syndromes were prevalent in the examined patients. Psychopharmacotherapy of postcovid mental disorders included the administration of antidepressants in combination with neuroleptics and tranquilizers.

**Key words:** Post-covid mental disorders, post-covid syndrome, COVID-19.

Түйіндеме

## ПОСТКОВИД КЕЗЕҢДЕГІ ПСИХИКАЛЫҚ ЖӘНЕ МІНЕЗ-ҚҰЛЫҚ АУТҚУЛАРЫ БАР НАУҚАСТАРДЫҢ КЛИНИКАЛЫҚ ЖӘНЕ ӘЛУМЕТТІК-ДЕМОГРАФИЯЛЫҚ СИПАТТАМАЛАРЫ

**Саида З. Ешимбетова<sup>1</sup>, Наталья И. Распопова<sup>1</sup>, Сапар К. Рахменшеев<sup>1,3</sup>,  
Наталья Н. Логачева<sup>1,2</sup>, Медина А. Абылғазы<sup>1</sup>, Гулнафис Б. Раманова<sup>1</sup>,  
Зарина Ғ. Ғабитова<sup>1</sup>, Мурат Р. Ажгиреев<sup>1</sup>, Зарина М. Куренкеева<sup>1</sup>,  
Зауре М. Ибраимова<sup>1</sup>, Ырысболсын А. Абдибеков<sup>1</sup>, Назерке Е. Бақбергенова<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> «Қазақстан-Ресей медициналық университет» МEBБМ, Психиатрия және наркологи́я кафедрасы, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup> ҚР ДСМ «Республикалық психикалық денсаулық және ғылыми-тәжірибелік орталығы» ШЖҚ РМК, Қазақстан Республикасы;

<sup>3</sup> ШЖҚ КМК «Психикалық денсаулық орталығы», Алматы қ., Қазақстан Республикасы.

**Кіріспе:** Ковид-19 пандемиясының ұзақ мерзімді салдары әлі де біздің заманымыздың өзекті мәселесі болып табылады.

**Зерттеу мақсаты:** Пациенттердің осы санатқа қатысты емдеу-оңалту іс-шараларын одан әрі жетілдіру үшін ковидтен кейінгі кезеңде психикалық және мінез-құлық бұзылыстары бар адамдардың әлеуметтік-демографиялық және клиникалық сипаттамаларын зерттеу болып табылады.

**Материалдар мен әдістер:** клиникалық-психопатологиялық, клиникалық-динамикалық. Үздіксіз іріктеу әдісімен ҚР ДСМ "Республикалық психикалық денсаулық ғылыми-практикалық орталығы" ШЖҚ РМК және Алматы қаласының "Психикалық денсаулық орталығы" психосоматикалық бөлімшелеріне жатқызылған психикалық және мінез-құлық бұзылыстары бар науқастардың 2020 жылғы сәуірден 2023 жылғы қаңтарға дейінгі кезеңде 1670 ауру тарихы зерделенді: оның 1050-і РМҚК ҚР ДСМ "Республикалық психикалық денсаулық ғылыми-практикалық орталығынан", ал 620 ауру тарихы ШЖҚ КМК, Алматы қ. "Психикалық денсаулық орталығынан". Әрі қарай зерттеу үшін психикалық және мінез-құлық бұзылыстары мен қоса, коронавирустық инфекциямен тікелей байланы бар пациенттердің 93 ауру тарихы алынды, бұл анамнезбен, оларды инфекциялық стационарларға жатқызу фактісімен, ПТР-талдауларының оң нәтижелерімен дәлелденген.

**Нәтижелері:** Covid-19-мен ауыратын науқастардағы постковидтік психикалық және мінез-құлық аутқуларының клиникалық көрінісі психопатологиялық симптомдардың полиморфтылығымен және олардың гендерлік айырмашылығымен сипатталды: ер науқастарда депрессиялық (12-44,4%), инсомникалық (4-14,8%) және когнитивті бұзылыстары бар психоорганикалық синдром (4-14,8%) жиі анықталды, содан кейін әйел адамдарда мазасыздық-фобиялық (26-39,4%) және астеникалық (15-22,72%) синдромдар жиі байқалды.



**Қорытынды:** Ковидтен кейінгі кезеңдегі психикалық және мінез-құлық аутқулары бар науқастар арасында орта жастағы әйелдер басым болды, содан кейін ер адамдар арасында жастар кездеседі. Тексерілген пациенттердің көпшілігі некеде болған және білім деңгейі жоғарылағын анықтадық. Пациенттердің жалпы жиынтығында амбулаториялық жағдайда COVID-19 жұқтырған адамдар басым болды. Зерттелген науқастарда депрессиялық және мазасыздық-фобиялық синдромдар басым болды. Ковидтен кейінгі психикалық бұзылулардың психофармакотерапиясы антипсихотиктермен және транквилизаторлармен бірге антидепрессанттарды емдеу барысында қолданылды.

**Түйінді сөздер:** Ковидтен кейінгі психикалық аутқулар, пост-ковид синдромы, КОВИД-19.

#### Библиографическая ссылка:

Ешимбетова С.З., Распопова Н.И., Рахменшеев С.К., Логачева Н.Н., Абылғазы М.А., Раманова Г.Б., Ғабитова З.Ф., Ажгиреев М.Р., Куренкеева З.М., Ибраимова З.М., Абдубеков Ы.А., Бақбергенова Н.Е. Клинические и социально-демографические характеристики пациентов с психическими и поведенческими расстройствами в постковидном периоде // Наука и Здравоохранение. 2023. 6(Т.25). С. 152-160. doi 10.34689/SH.2023.25.6.018

Eshimbetova S.Z., Raspopova N.I., Rakhmensheev S.K., Logacheva N.N., Abylgazy M.A., Ramanova G.B., Gabitova Z.G., Azhgireev M.R., Kurenkееva Z.M., Ibraimova Z.M., Abdibekov Y.A., Baqbergenova N.E. Clinical and socio-demographic characteristics of patients with mental and behavioral disorders in the post-covid period // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 6, pp. 152-160. doi 10.34689/SH.2023.25.6.018

Ешимбетова С.З., Распопова Н.И., Рахменшеев С.К., Логачева Н.Н., Абылғазы М.А., Раманова Г.Б., Ғабитова З.Ф., Ажгиреев М.Р., Куренкеева З.М., Ибраимова З.М., Абдубеков Ы.А., Бақбергенова Н.Е. Постковид кезеңдегі психикалық және мінез-құлық аутқулары бар науқастардың клиникалық және әлуметтік-демографиялық сипаттамалары // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2023. 6 (Т.25). Б.152-160. doi 10.34689/SH.2023.25.6.018

#### Введение

Спустя 12 недель с момента острого заболевания, как пишут большинство авторов, в отдельных случаях развивается постковидный синдром [6,15,24]. Остаточные проявления касаются всех систем организма человека, включая нервную систему и психическую сферу деятельности.

Помимо нарушения памяти, восприятия, под влияние попадает и аффективная сфера психики, что чаще выражается в депрессии с чувством одиночества и суицидальными мыслями, тревоге, резкой смене настроения [4].

Различия во временных промежутках отражаются на терминах «продолжительный COVID», «устоявшиеся постковидные симптомы», «хронический COVID-19» [23]. Наиболее значимый промежуток в 12 недель указан в нескольких статьях. [18], [7].

Частота встречаемости аффективных симптомов описываемого явления по данным отдельных авторов различна.

Лишь в некоторых исследованиях имеются данные о том, что на проявления симптомов в постковидном периоде может благоприятно повлиять ранее полученная вакцина.

Отмечается, что постковидные симптомы отличались меньшей выраженностью среди вакцинированных пациентов [5]. По мнению авторов Wang S., Quan L., Chavarro J.E., на клинику постковидных психических расстройств могут оказать существенное влияние психотравмирующие факторы, связанные с возможными последствиями пандемии COVID-19 [20]. По результатам мета-анализа, охватывающего различные регионы мира частота встречаемости депрессивно-тревожных расстройств в структуре постковидных психических нарушений приближается к 30%, тогда как посттравматическое

стрессовое расстройство (ПТСР) встречается еще чаще - 43%, но по литературным источникам разных регионов мира, эти данные варьируют.

Установлено по данным Rogers J.P., Chesney E., Oliver D., Pollak T.A., McGuire P., Fusar-Poli P., в результате проведенного систематического обзора и мета-анализа распространенность депрессии составила 14.9%, тревожных расстройств 14.8%, тогда как ПТСР 32.2% [16].

В США посредством когортного исследования получены данные относительного риска наступления депрессии, тревоги и расстройства адаптации в коэффициентах 1.35, 1.39 и 1.38 соответственно [22]. Отсюда исходит, что в равной степени эти синдромы способны развиваться спустя месяц от острого периода коронавирусной инфекции. Интересно то, что влияния времени на развитие аффективных расстройств может и не быть, за исключением вероятности суицида у пациентов с неподтвержденными лабораторно случаями COVID-19. Один из таких выводов был достигнут путём опроса двух групп людей, перенесших COVID-19. Результаты проведенного опроса установили, что коронавирус влияет на появление депрессии и тревоги [21, 13]. Выборка из 236379 человек после 6 месяцев наблюдений со стороны исследователей показала наличие тревожных расстройств (17,39%), а также в меньшей степени расстройств настроения, злоупотребления наркотическими веществами, психотических расстройств [19].

Исследователи из КНР установили, что психические и поведенческие расстройства имеют взаимосвязь с постковидным синдромом.

В городе Ухань изучение когорты из 1733 человек обнаружило, что почти каждый четвертый пациент (23%) столкнулся с депрессией или тревогой в

постковидный период. Причем отношение шансов между психическими расстройствами и демографическими данными было высоким по тревоге/депрессии и в гендерном отношении у лиц женского пола (1.8 (1.39-2.34)) [11].

Как указали авторы из КНР в результате лонгитудинальных когортных исследований с изучением эмоционально-волевой сферы отмечено увеличение исходных состояний пациентов, перенесших COVID-19, что составило 3% в течение года по сравнению с данными за 6 месяцев, тогда как связь между возрастом и развитием тревожно-депрессивной симптоматики оставалась положительной [12].

Про склонность пациентов женского пола к развитию депрессивных расстройств также высказались ученые Мадрида через регрессионный анализ данных когорты.

Аналогичное лонгитудинальное мультицентровое исследование провели ученые Испании и установили, что более чем половина от количества 1142 человек спустя 7 месяцев после выписки из стационара столкнулась с отличной от нормы сферой эмоций [8]. Исследования, проводимые в Италии, демонстрируют схожие цифры встречаемости психических и поведенческих расстройств, т.е. до 35%. По их мнению, возможно, это связано с выбросом интерлейкинов  $1\beta$ , 4, 6, 10, интерфероном  $\gamma$ , а те, в свою очередь, подводят к разрушению барьера между головным мозгом и кровеносными сосудами, вызывают воспалительную реакцию, сбои в адаптивных реакциях [14].

Отдельного внимания заслужило изучение суицидоопасности: пациенты из города Рим были отобраны из числа перенесших SARS-CoV-2 для прохождения опросов, касающихся их склонности к самоубийству. Исчислялись баллы в отношении их тревожности и депрессивной настроенности, что проходило при условии наличия хотя бы одного балла по шкале MINI-suicidal. Из выборки в 1588 человек только 3% (2,6%) обладали риском к самоубийству, из них половина (53,6%) была под высоким риском [17].

По данным исследователей из Великобритании, у лиц, перенесших вирус SARS-CoV-2 независимо от условий лечения наблюдались изменения мыслительного процесса. [10].

Причем каждый пятый пациент из исследованной группы испытал тревогу или депрессию (20,1%). Акцент ставится на том, что имеющееся аффективное расстройство усиливалось после госпитализации, связанной с коронавирусной инфекцией, осложненной острым респираторным дистресс синдромом (ОРДС) [9].

По данным некоторых авторов подтверждением расстройств эмоциональной сферы также может послужить снижение массы тела у пациентов, среди которых больше четверти (29,7%) испытали апатию, сниженное настроение [2]. Это соответствует депрессивному варианту внутри постковидного синдрома, который сопровождается и «туманом в голове» [3].

Это раскрывает идею о том, как перенесший COVID-19 пациент может испытывать когнитивный дефицит. Следует отметить, что психопатологические синдромы могут переплетаться и усиливать друг друга, как это

происходит с астеновегетативным и депрессивным синдромами [1].

Таким образом, полученные данные международных исследований по изучению психических и поведенческих расстройств у больных после перенесенного COVID-19 свидетельствуют о сложной клинической структуре и симптоматике с превалированием аффективных расстройств.

**Материалы и методы исследования:** Дизайн исследования: ретроспективное описательное. Методом сплошного отбора было изучено 1670 историй болезни больных с психическими и поведенческими расстройствами, госпитализированных в психосоматические отделения РГКП на ПХВ «Республиканский научно-практический центр психического здоровья» МЗ РК и КГП на ПХВ «Центр психического здоровья» г.Алматы за период с апрель 2020г. по январь 2023г: из них 1050 в РГКП на ПХВ «Республиканский научно-практический центр психического здоровья» МЗ РК, 620 в КГП на ПХВ «Центр психического здоровья» г. Алматы. Для дальнейшего изучения отобраны 93 истории болезни пациентов, у которых психические и поведенческие расстройства были непосредственно связаны с перенесенной коронавирусной инфекцией, что подтверждалось анамнезом, фактом их госпитализации в инфекционные стационары, положительными результатами ПЦР-анализов.

Для анализа из историй болезней были взяты такие критерии как: пол, возраст, социальное положение, образование, семейное положение, наследственная отягощенность, инфекционный анамнез по КВИ, возраст начала психических расстройств, длительность психических расстройств в постковидном периоде, ведущий клинический синдром, препараты, применявшиеся в терапии данных расстройств.

Данные от 93-х пациентов будут проецироваться на совокупность пациентов, поступивших в РГКП на ПХВ «Республиканский научно-практический центр психического здоровья» МЗ РК и КГП на ПХВ «Центр психического здоровья» г. Алматы за период с апрель 2020г. по январь 2023г. в психосоматические отделения.

Контрольная группа пациентов, имеющие психические и поведенческие расстройства, не связанные с COVID-19, будет сформирована в последующих исследованиях, где планируется провести сравнительный анализ.

**Критерии включения:** лица от 18 до 90 лет включительно, поступившие в период с апрель 2020 г. по январь 2023 г. в психосоматическое отделение РНПЦПЗ и ЦПЗ г. Алматы с психическими и поведенческими расстройствами, которые непосредственно связаны с перенесенной коронавирусной инфекцией, подтвержденной методом ПЦР.

**Критерий исключения:** лица младше 18 лет.

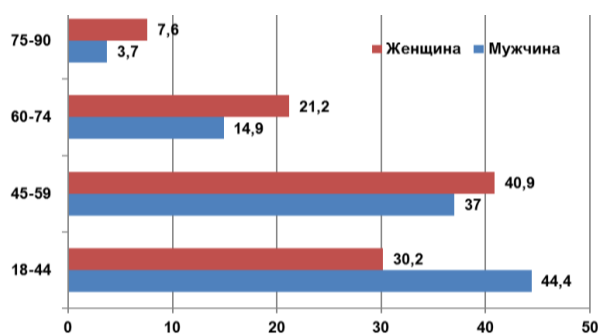
Данное исследование проведено в рамках НИР кафедры психиатрии и наркологии НУО КРМУ. Тема исследования утверждена на Ученом совете кафедры и университета в 2020-2021 учебный год.

В нашем исследовании мы проводили только ретроспективный анализ историй болезней пациентов, в которых при поступлении в клинику всеми пациентами

было подписано информированное согласие на обследование и стационарное лечение.

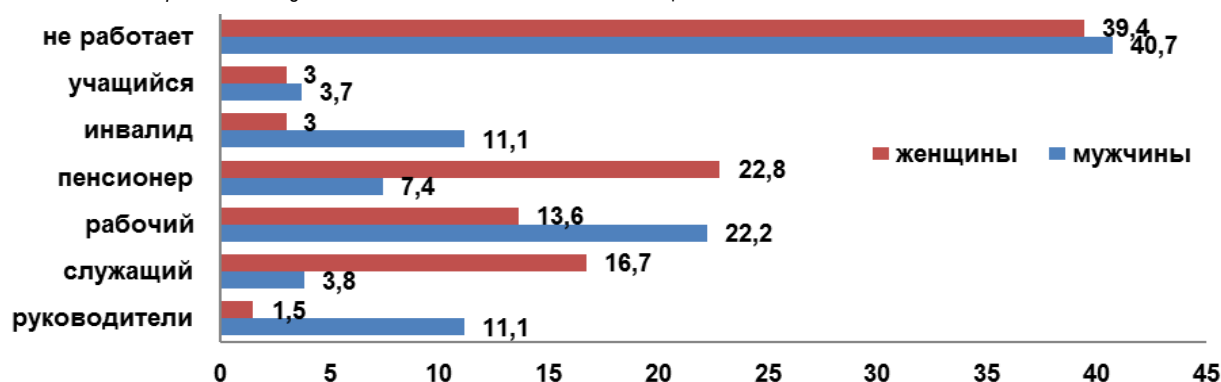
Руководство данных организаций ознакомлено с ходом проведения данного исследования, является соавторами данной статьи и не имеют возражений о дальнейшем опубликовании результатов исследования в открытой печати: Рахменшеев С.К - директор КГП на ПХВ ЦПЗ г. Алматы, Логачева Н.Н - старший врач РГКП на ПХВ РНПЦПЗ г.Алматы.

Сравнительные гендерные данные о возрастном составе обследованных пациентов представлены на рис. 1.



**Рисунок 1. Сравнительный анализ возрастных групп обследованных пациентов среди мужчин и женщин.**

*Picture 1. Comparative analysis of age groups of patients among men and women.*



**Рисунок 2. Анализ социального положения.**

*Picture 2. Analysis of social position.*

Как видно на рисунке 2 подавляющее большинство лиц, обследованных к моменту поступления в психиатрический стационар, не были заняты профессиональной деятельностью по разным причинам (мужчин 11 - 40,7%, женщин 26 – 39,4 %). Среди мужчин-10(37,7%) пациентов были трудоустроены, тогда как среди лиц женского пола, обследованных доля пациенток, занятых в общественно полезном труде, составила - 21 (32%).

Анализ показал достаточно хорошую их семейную адаптацию: большинство пациентов женаты либо замужем 48(51,6%) (мужчины - 12(44,4%), женщины - 36(54,5%), при этом не состоящих в браке-24 (25,8%), мужчин - 11(40,8%), женщин - 13(19,7 %). Доля разведенных лиц – 10 (10,8%), мужчины - 4(14,8%), женщины - 6(9,1%). Доля вдов по данным исследования -11(11,8%) из общей совокупности исследованных.

На рисунке 3 показаны данные о психопатологической наследственности обследованных пациентов.

Изучение анамнестических сведений со слов пациентов и их родственников показало, что у ряда пациентов имела наследственная отягощенность

Согласно данным, представленным на рисунке 1 среди всей совокупности обследованных пациентов, преобладали лица среднего возраста (45-59 лет), которые составили 37-77,9%. Следует отметить, что среди мужчин чаще встречались лица молодого и среднего возраста 18-59 лет - 22(81,4%), а среди женщин относительно чаще встречались пациентки более старшего возраста 45-59 года - 27 (40,9%).

Сравнительный анализ уровня образования обследованных пациентов показал, что достаточно высокий уровень образования был свойственен всему обследованному контингенту, причем высшее и незаконченное высшее образование имели - 46(49,4%), тогда как среднее образование 46 (49,5%): из них среднее специальное образование составляет - 25(26,9%), среднее и неполное среднее образование - 21(22,6%).

Число пациентов с высшим и незаконченным высшим образованием преобладало среди мужчин - 15(55,6%), по сравнению с женщинами - 31(47,0%), а уровень среднего и среднего специального образования преобладал среди женщин - 34(51,5%) по сравнению с мужчинами - 11(40,7%).

На рисунке 2 показано распределение обследованных пациентов в зависимости от социального положения.

психическими расстройствами, что представлено на рис.3, при этом у большинства пациентов отягощённой наследственности не выявлено.

Среди лиц мужского пола чаще встречались пациенты, наследственность которых была отягощена алкоголизмом и употреблением психоактивных веществ (ПАВ) - 6(22,2%). Сведения об отягощённой аффективными расстройствами наследственностью имелись у 1-3,7% пациентов, у 3-11,1% пациентов-без дополнительных указаний. Среди женского контингента 8-12% пациенток указали на отягощенность наследственности: другими непсихотическими заболеваниями 2-3%, шизофренией 1-1,5%, алкоголизмом 1-1,5%, без дополнительных указаний 4-6%.

Сравнительный анализ возраста начала психических расстройств в постковидном периоде показал, что психические расстройства постковидного периода дебютировали в наблюдавшейся совокупности больных в возрасте до 44 лет (у 17-63% мужчин и 30-45,6% женщин). У женского контингента психические заболевания манифестируют в более позднем возрасте 45-90 лет - 36(54,4%) по сравнению с мужчинами – 10(37%).



**Рисунок 3. Сравнительный анализ психопатологической наследственности обследованных.**

(Picture 3. Comparative analysis of psychopathological heredity of the examined patients).

Длительность психических расстройств в постковидном периоде у большинства обследованных продолжалась более 6 месяцев: у мужчин - 19(70,3%) и женщин - 35(53%).

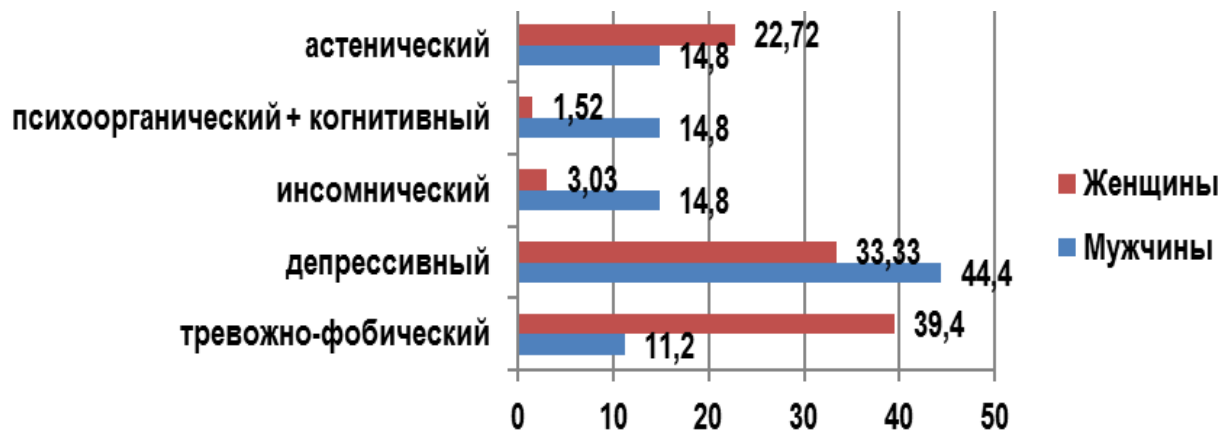
В период до 6 месяцев психические расстройства редуцировались у мужчин - 8(29,7%), женщин - 31(46,7%).

Анализ инфекционного анамнеза по КВИ показал, что большее количество пациентов перенесло COVID-19 в амбулаторных условиях - 63 (67,7%). Мужской контингент обследованных чаще находился в амбулаторных условиях при заболевании COVID-19 по сравнению с женщинами: мужчин - 20 (74,1%), женщин - 43 (65,2%).

Тогда как среди женщин, процент госпитализированных в инфекционный стационар выше, чем у мужчин: женщин - 23(34,8%), мужчин - 7(25,9%), что позволяет предположить более тяжелую форму течения COVID-19 в остром периоде среди женщин по сравнению с мужчинами.

На рисунке 4 показано распределение ведущих клинических синдромов обследованных пациентов.

В целом клиническая картина постковидных психических расстройств была достаточно полиморфной, но с учетом ведущего психопатологического синдрома пациенты были выделены в отдельные группы, что представлено на рисунке 4.



**Рисунок 4. Синдромальная характеристика психических и поведенческих расстройств пациентов в постковидном периоде.**

(Picture 4. Syndromic characteristics of mental and behavioral disorders in the post-COVID period).

Клиническая картина постковидных психических и поведенческих расстройств больных, перенесших Covid-19 характеризовалась полиморфностью психопатологической симптоматики и их гендерным различием - среди больных мужского пола чаще выявлялись депрессивный (12-44,4%), инсомнический (4-14,8%) и психоорганический синдром с когнитивными нарушениями (4-14,8%), тогда как среди лиц женского пола чаще наблюдались тревожно-фобический (26-39,4%) и астенический (15-22,72%) синдромы.

В процессе исследования были проанализированы данные о наиболее часто встречающихся группах

психотропных препаратов, которые применялись в терапии данных расстройств и оказались наиболее эффективными, что показано в таблице 1.

Психофармакотерапия включала назначение антидепрессантов в комбинации с транквилизаторами и нейролептиками. Анализ проведенной терапии показывает, что по положительному эффекту от проводимой терапии наиболее часто применявшаяся группа - антидепрессанты, преимущественно из группы СИОЗС - 61 (92,4%) женщин, мужчин - 15(55,5%).

Таблица 1.

**Психофармакотерапия постковидных психических расстройств.**(Table 1. *Psychopharmacotherapy of post-covid mental disorders*).

| Проводившееся лечение   | Показатели |       | Пол        |       |            |       |
|-------------------------|------------|-------|------------|-------|------------|-------|
|                         | Абс. число | %     | Мужчины    |       | Женщины    |       |
|                         |            |       | Абс. число | %     | Абс. число | %     |
| Антидепрессанты         | 76         | 81,7% | 15         | 55,5% | 61         | 92,4% |
| Транквилизаторы         | 46         | 49,5  | 6          | 22,2% | 40         | 60,6% |
| Антипсихотики           | 68         | 73,11 | 24         | 88,8% | 44         | 66,6% |
| Тимостабилизаторы       | 17         | 18,3% | 6          | 22,2% | 11         | 16,6% |
| Ноотропы                | 2          | 2,2%  | 0          | 0     | 2          | 3,03% |
| Общеукрепляющая терапия | 73         | 78,5% | 12         | 44,4% | 61         | 92,4% |

Антипсихотики применялись в основном с седативной целью и для коррекции сна у мужчин - 24(88,8%), женщин - 44(66,6%). Транквилизаторы применялись с противотревожной целью чаще у женщин - 40 (60,6%), что связано с преобладанием в клинической картине тревожно-фобических расстройств. Общеукрепляющая терапия применялась чаще у женщин - 61(92,4%). Все пациенты были выписаны с улучшением и рекомендациями дальнейшей поддерживающей терапии.

Таким образом, полиморфность клинической картины постковидных психических расстройств предполагает применение индивидуально подобранной комбинированной терапии, ведущую роль в которой несомненно должны занимать антидепрессанты.

**Обсуждение**

Ретроспективно-лонгитудинальное клиническое исследование психических и поведенческих расстройств у больных в постковидный период с наблюдением в период около 3-х лет ранее в Республике Казахстан не проводилось, что определяет актуальность настоящего исследования.

По результатам нашего исследования установлено, что среди пациентов с постковидными психическими расстройствами преобладают женщины (66-71%), среднего возраста 45-59 лет (27-40,9%), тогда как среди лиц мужского пола наиболее часто встречается молодой возраст 18-44 лет (12-44,4%). Получены данные о том, что обследованные пациенты с постковидными психическими расстройствами до госпитализации в психиатрический стационар были достаточно хорошо адаптированы в социальном и семейном отношении. Анализ уровня образования и семейного положения пациентов с психическими и поведенческими нарушениями в постковидном периоде показывает, что среди обследованных большая часть пациентов состоит в браке (48-51,6%) и имеет высокий уровень образования.

По клиническим характеристикам наше исследование показало, что среди общей совокупности обследованных наиболее часто выявлялись симптомы депрессии (34-36,55%) и тревожные расстройства (29-31,2%), реже в клинике преобладали астенический (19-20,43%), инсомнический (6- 6,45%), когнитивные нарушения (5-5,37%).

Следует отметить, что у женщин в сложной структуре постковидных психических расстройств преобладали тревожно-фобические нарушения (26-

39,4%), а у мужчин чаще наблюдались депрессии (12-44,4%).

По результатам настоящего исследования когнитивные нарушения в клинике постковидных психических расстройств отмечались у значительной части обследованных, но являлись ведущими только у 5(5,37%) в общей совокупности больных.

Настоящее исследование подтверждает мировые литературные данные о постковидных психических расстройствах: ведущими синдромами у большей части обследованных являются депрессивный и тревожный, более высокая частота встречаемости данных расстройств у лиц женского пола.

С позиций неврологии постковидные когнитивные нарушения «туман в голове» часто связываются с повреждением отдельных структур головного мозга данной инфекцией, но выявленное при настоящем исследовании значительное количество пациентов с депрессивными расстройствами может предположить, что частично когнитивные нарушения могут быть связаны непосредственно с состоянием депрессии, которая предполагает в своей клинической структуре наличие когнитивных нарушений за счет замедленности мыслительных процессов. Это предполагает возможность обратимости этих когнитивных расстройств после выхода из депрессии с дальнейшим благоприятным прогнозом.

Анализ проводившейся обследованным пациентам психофармакотерапии в условиях психиатрического стационара показал, что для коррекции постковидных психических расстройств наиболее часто применялись антидепрессанты из группы СИОЗС – 76(81,7%) в сочетании с малыми дозами нейролептиков - 68(73%), транквилизаторов - 46(49,5%) и тимостабилизаторов – 17(18,3%).

Катамнестическое наблюдение обследованных пациентов показало, что в отдельных случаях постковидные психические расстройства принимали затяжное волнообразное течение с повторными госпитализациями, что определяет целесообразность рекомендаций о дальнейшем амбулаторном наблюдении этих пациентов у психиатров и психотерапевтов после выписки из стационара.

Проведенный анализ социально-демографических характеристик обследованных пациентов с постковидными психическими расстройствами показал, что среди этих пациентов большую часть составляют лица молодого и среднего трудоспособного возраста,

состоящие в браке, с относительно высоким уровнем образования и трудовой занятостью, что подтверждает социальную значимость изучения постковидных психических расстройств для скорейшего их выздоровления и возвращения к полноценной жизни.

Таким образом, настоящее исследование выявило наличие постковидных психических расстройств с полиморфной симптоматикой с превалированием расстройств аффективного спектра преимущественно у лиц женского пола, зрелого возраста, что соответствовало наиболее активному трудоспособному слою населения. Установлена гендерная зависимость клинической картины постковидных психических расстройств, обусловленная превалированием депрессивной симптоматики у больных мужского пола и тревожно-фобической симптоматики у женщин, что, несомненно, должно учитываться при составлении терапевтической тактики данному контингенту.

#### Выводы:

1. Среди пациентов с психическими и поведенческими расстройствами постковидного периода преобладали лица женского пола среднего возраста, тогда как среди лиц мужского пола наиболее часто встречается молодой возраст.

2. Изучение уровня образования и социального статуса пациентов показывает, что большая часть пациентов состоит в браке и имеет высокий уровень образования.

3. Анализ анамнестических сведений обследованных показал, что в общей совокупности пациентов преобладали лица, перенесшие COVID-19 в амбулаторных условиях.

4. У пациентов с психическими и поведенческими нарушениями постковидного периода депрессивный и тревожно-фобический синдромы являлись превалирующими.

5. Психофармакотерапия постковидных психических и поведенческих расстройств включала назначение антидепрессантов в комбинации с нейрорепарантами и транквилизаторами.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов** отсутствует.

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Данный материал ранее не публиковался и не находится на рассмотрении в других издательствах.

#### Литература:

1. Мельников К.Н., Повереннова И.Е., Качковский М.А., Кузьмина Т.М., Антонов А.И. Астеновегетативный синдром у перенесших COVID-19 // Саратовский научно-медицинский журнал, 2022. 18(1), С.128-132.

2. Орынбасарова А., Закирова М. Оценка психологического состояния больных, переболевших COVID-19, подтвержденных положительным ПЦР // Научный взгляд в будущее, 2021. (22-01), С. 82-91.

3. Распопова Н.И., Ешимбетова С.З., Джамантаева М.Ш., Сулейменова А.А., Аймакова И.М., Куламкадырова Н.С. Психические нарушения у лиц,

перенесших COVID-19, и методы их терапии // Вестник Казахского Национального медицинского университета, 2021. (4), С. 228-234.

4. Aiyegbusi O.L., Hughes S.E., Turner G., Rivera S.C., McMullan C., Chandan J.S., Haroon S., Price G., Davies E.H., Nirantharakumar K., Sapey E., Calvert M.J. TLC Study Group. Symptoms, complications and management of long COVID: a review // JRSocMed. 2021 Sep. 114(9):428-442. doi: 10.1177/01410768211032850. Epub 2021 Jul 15. PMID: 34265229. PMCID: PMC8450986.

5. Al-Aly Z., Bowe B., Xie Y. Long COVID after breakthrough SARS-CoV-2 infection // Nat Med. 2022 Jul. 28(7):1461-1467. doi: 10.1038/s41591-022-01840-0. Epub 2022 May 25. PMID: 35614233; PMCID: PMC9307472.

6. Carod-Artal F.J. Post-COVID-19 syndrome: epidemiology, diagnostic criteria and pathogenic mechanisms involved // Rev Neurol. 2021 Jun 1. 72(11):384-396. English, Spanish. doi: 10.33588/rn.7211.2021230. PMID: 34042167.

7. Ceban F., Ling S., Lui L.M.W., Lee Y., Gill H., Teopiz K.M., Rodrigues N.B., Subramaniapillai M., Di Vincenzo J.D., Cao B., Lin K., Mansur R.B., Ho R.C., Rosenblatt J.D., Miskowiak K.W., Vinberg M., Maletic V., McIntyre R.S. Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis // Brain Behav Immun. 2022 Mar;101:93-135. doi: 10.1016/j.bbi.2021.12.020. Epub 2021 Dec 29. PMID: 34973396; PMCID: PMC8715665.

8. Fernández-de-Las-Peñas C., Gómez-Mayordomo V., de-la-Llave-Rincón A.I., et al. Anxiety, depression and poor sleep quality as long-term post-COVID sequelae in previously hospitalized patients: A multicenter study // J Infect. 2021 Oct. 83(4):496-522. doi: 10.1016/j.jinf.2021.06.022. Epub 2021 Jun 27. PMID: 34192525, PMCID: PMC8236125.

9. Gautam N., Madathil S., Tahani N., Bolton S., Parekh D., Stockley J., Goyal S., Qureshi H., Yasmin S., Cooper B.G., Short J., Geberhiwot T. Medium-Term Outcomes in Severely to Critically Ill Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection // Clin Infect Dis. 2022 Jan 29;74(2):301-308. doi: 10.1093/cid/ciab341. PMID: 33893486; PMCID: PMC8135551.

10. Hampshire A., Trender W., Chamberlain S.R., Jolly A.E., Grant J.E., Patrick F., Mazibuko N., Williams S.C., Barnby J.M., Hellyer P., Mehta M.A. Cognitive deficits in people who have recovered from COVID-19 // E Clinical Medicine. 2021 Sep. 39:101044. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101044. Epub 2021 Jul 23. PMID: 34316551. PMCID: PMC8298139.

11. Huang C., Huang L., Wang Y., Li X., Ren L., Gu X., Cao B. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study // The Lancet, 2021. 397(10270), 220–232. doi:10.1016/s0140-6736(20)32656-8

12. Huang L., Yao Q., Gu X., Wang Q., Ren L., Wang Y., Cao B. 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study // The Lancet, 2021. 398(10302), 747–758. doi:10.1016/s0140-6736(21)01755-4

13. Kyzar E.J., Purpura L.J., Shah J., Cantos A., Nordvig A.S., Yin M.T. Anxiety, depression, insomnia, and trauma-related symptoms following COVID-19 infection at long-term follow-up // Brain Behav Immun Health. 2021 Oct.

16:100315. doi: 10.1016/j.bbih.2021.100315. Epub 2021 Jul 30. PMID: 34345869, PMCID: PMC8321961.

14. Mazza M.G., De Lorenzo R., Conte C., Poletti S., Vai B., Bollettini I., Melloni E.M.T., Furlan R., Ciceri F., Rovere-Querini P. COVID-19 BioB Outpatient Clinic Study group; Benedetti F. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors // *Brain Behav Immun.* 2020 Oct;89:594-600. doi: 10.1016/j.bbim.2020.07.037. Epub 2020 Jul 30. PMID: 32738287; PMCID: PMC7390748.

15. Renaud-Charest O., Lui L.M.W., Eskander S., Ceban F., Ho R., Di Vincenzo J.D., Rosenblat J.D., Lee Y., Subramaniapillai M., McIntyre R.S. Onset and frequency of depression in post-COVID-19 syndrome: A systematic review // *J Psychiatr Res.* 2021 Dec;144:129-137. doi: 10.1016/j.jpsychires.2021.09.054. Epub 2021 Sep 30. PMID: 34619491; PMCID: PMC8482840.

16. Rogers J. P., Chesney E., Oliver D., Pollak T.A., McGuire P., Fusar-Poli P. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic // *The Lancet Psychiatry*, 2020. 7(7), 611-627.

17. Simonetti A., Bernardi E., Janiri D., Mazza M., Montanari S., Catinari A., Terenzi B., Tosato M., Galluzzo V., Ciciarello F., Landi F., Sani G. Suicide Risk in Post-COVID-19 Syndrome // *J Pers Med.* 2022 Dec 7;12(12):2019. doi: 10.3390/jpm12122019. PMID: 36556240, PMCID: PMC9785632.

18. Schou T.M., Joca S., Wegener G., Bay-Richter C. Psychiatric and neuropsychiatric sequelae of COVID-19 - A systematic review // *Brain Behav Immun.* 2021 Oct;97:328-348. doi: 10.1016/j.bbim.2021.07.018. Epub 2021 Jul 30. PMID: 34339806, PMCID: PMC8363196.

19. 2020. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records // *Lancet Psychiatry.* 2021 May;8(5):416-427. doi: 10.1016/S2215-0366(21)00084-5. Epub 2021 Apr 6. PMID: 33836148; PMCID: PMC8023694.

20. Wang S., Quan L., Chavarro J.E., et al. Associations of Depression, Anxiety, Worry, Perceived Stress, and Loneliness Prior to Infection with Risk of Post-COVID-19 Conditions // *JAMA Psychiatry.* 2022, 79(11):1081-1091. doi:10.1001/jamapsychiatry.2022.2640

21 Woodward S.F., Bari S., Vike N., Lalvani S., Stetsiv K., Kim B.W., Stefanopoulos L., Maglaveras N., Breiter H., Katsaggelos A.K. Anxiety, Post-COVID-19 Syndrome-Related Depression, and Suicidal Thoughts and Behaviors in COVID-19 Survivors: Cross-sectional Study // *JMIR Form Res.* 2022 Oct 25;6(10):e36656. doi: 10.2196/36656. PMID: 35763757; PMCID: PMC9604174.

22 Xie Y., Xu E., Al-Aly Z. Risks of mental health outcomes in people with covid-19: cohort study // *BMJ.* 2022 Feb 16;376:e068993. doi: 10.1136/bmj-2021-068993. PMID: 35172971, PMCID: PMC8847881.

23 Yong S.J. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments // *Infect Dis (Lond).* 2021 Oct;53(10):737-754. doi: 10.1080/23744235.2021.1924397. Epub 2021 May 22. PMID: 34024217, PMCID: PMC8146298.

24 Zhumanbayeva Zh.M., Krykpaeva A.S., Serikbayev A.S., Dosbayeva A.M., Amrenova K.Sh., Sharapiyeva A.M., Kudaibergenov R.N., Juszkiewicz K., Zhussupov S.M. Post-COVID syndrome. Review // *Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]*. 2022, (Vol.24) 5, pp. 45-51. doi 10.34689/SH.2022.24.5.006

#### References:

1. Mel'nikov K.N., Poverennova I.E., Kachkovskii M.A., Kuz'mina T.M., Antonov A.I. Asthenovegetativnyi sindrom u perenessikh COVID-19 [*Asthenovegetative syndrome in patients with COVID-19*]. *Saratovskii nauchno-meditinskii zhurnal [Saratov Journal of Medical Science]*, 2022. 18(1), pp.128-132. [in Russian]

2. Orynbasarova A., Zakirova M. Otsenka psikhologicheskogo sostoyaniya bol'nykh, perebolevshikh COVID-19, podtverzhdennykh polozhitel'nykh PTsR [*Assessment of the psychological state of patients who have had COVID-19, confirmed by positive PCR*]. *Nauchnyi vzglyad v budushchee [A scientific look into the future]*, 2021. (22-01), pp. 82-91. [in Russian]

3. Raspopova N.I., Eshimbetova S.Z., Dzhamaentaeva M.Sh., Suleimenova A.A., Aimakova I.M., Kulamkadyrova N.S. Psikhicheskie narusheniya u lits, perenessikh COVID-19, i metody ikh terapii [*Psychological disorders with COVID-19 methods of their therapy*]. *Vestnik Kazakhskogo Natsional'nogo meditsinskogo universiteta [Vestnik of the Kazakh National Medical University]*, 2021. (4), pp. 228-234. [in Russian]

#### Контактная информация:

**Ешимбетова Саида Закировна** - доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой психиатрии и наркологии НУО «Казхастанско-Российский медицинский университет», г. Алматы, Республика Казахстан;

**Почтовый адрес:** 50022, Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Амангельды 88

**E-mail:** s\_zakirovna@yahoo.com

**Телефон:** 8 747 107 53 59



Получена: 04 Октября 2023 / Принята: 29 Ноября 2023 / Опубликовано online: 28 декабря 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.6.019

УДК 616-053.5-071.3:613.21

## КЛОНАЛЬНЫЙ ГЕМОПОЭЗ С НЕОПРЕДЕЛЕННЫМ ПОТЕНЦИАЛОМ И РИСК РАЗВИТИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

**Томирис К. Шахмарова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0009-0008-6884-3908>

**Мадина Р. Жалбинова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-9704-8913>

**Аяулым Е. Чамойева<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-0877-3537>

**Жанель Ж. Мирманова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-0284-3891>

**Сауле Е. Рахимова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-8245-2400>

**Салтанат А. Андосова<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-7259-183X>

**Махаббат С. Бекбосынова<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-2834-617X>

**Айнур Р. Акильжанова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-6161-8355>

<sup>1</sup> National Laboratory Astana, Назарбаев Университет, г. Астана, Республика Казахстан;

<sup>2</sup> Национальный научный кардиохирургический центр, г. Астана, Республика Казахстан.

### Резюме

**Введение.** Изучение клонального гемопоэза с неопределенным потенциалом (КГНП) и ее возможной связи с ишемической болезнью сердца (ИБС) представляет собой активно развивающуюся область научных исследований в медицине. КГНП относится к явлению возникновения клеточных клонов кроветворной системы с неопределенным потенциалом дальнейшей трансформации. Понимание связи между этим явлением и развитием ишемической болезни сердца имеет важное значение для выявления новых факторов риска и разработки эффективных методов профилактики и лечения данного заболевания.

**Цель.** По данным обзора литературы рассмотреть ассоциацию между клональным гемопоэзом неопределенного потенциала (КГНП) и клональным гемопоэзом (КГ) в коронарной микрососудистой дисфункцией (КМД) и потенциальной взаимосвязи в риске сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

**Стратегия поиска.** Поиск источников был произведен в базах данных доказательной медицины: Embase, Scopus и PubMed, по ключевым словам. Релевантный поиск выдал 88 статей, представляющих собой разнообразный научный материал по теме. Из этого обширного списка были отобраны 54 статьи, удовлетворяющие строго установленным *критериям включения*: полнотекстовые публикации на английском языке, мета-анализы, когортные исследования, использованные статистические методы. Эти критерии были заданы заранее для обеспечения высокого уровня доказательности и научной обоснованности выбора источников. Для дополнительного уточнения и повышения качества отобранных источников были применены *критерии исключения*: краткие отчеты, рекламные статьи и работы на языках, не входящих в лингвистические компетенции исследователей. Этот этап отбора помог избежать источников, не соответствующих требованиям научной обоснованности. Глубина поиска составила 12 лет (2012-2023).

**Результаты.** Клональный гемопоэз неопределенного потенциала (КГНП) стал предметом исследований в более ранние годы, но основные исследования и обсуждение по теме начали активно развиваться в научной литературе в последние десятилетия. Благодаря усовершенствованным методам секвенирования генома и молекулярной диагностики интерес к КГНП и его связи с различными заболеваниями, включая сердечно-сосудистые, онкологические и другие увеличился. Предполагается, что клональный гемопоэз может быть модифицируемым фактором риска, возможно, за счет применения препаратов, снижающих уровень холестерина, или воздействия на специфические воспалительные пути. Исследования связывают мутации в генах DNMT3A, TET2, ASXL1 и JAK2 с коронарной болезнью сердца, у носителей КГНП с данными мутациями выявлен повышенный уровень кальцификации коронарных артерий, что является маркером атеросклеротической нагрузки. Результаты исследований показывают, что лица, имеющие КГНП, выявленные среди пожилых людей имеют более высокий риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) и гематологических заболеваний по сравнению с носителями этих мутаций, но моложе возрастом. Эти выводы подчеркивают значимость КГНП как фактора риска для развития ИБС и гематологических заболеваний, особенно среди пожилого населения.

**Выводы.** Наличие клонального гемопоэза опосредует почти одну треть риска неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов при коронарной болезни сердца. Необходимы дальнейшие исследования для выяснения роли

клонального гемопоэза с неопределенным потенциалом (КГНП) в повышении риска развития коронарной микрососудистой дисфункции и ишемической болезни сердца (ИБС).

**Ключевые слова:** клональный гемопоэз с неопределенным потенциалом (КГНП), клональный гемопоэз, патология сердечно-сосудистой системы, ишемическая болезнь сердца, атеросклероз, секвенирование нового поколения (NGS).

#### Abstract

### CLONAL HEMATOPOIESIS WITH INDETERMINATE POTENTIAL AND RISK OF CORONARY HEART DISEASE

**Tomiris K. Shakhmarova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0008-6884-3908>

**Madina R. Zhalbinova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9704-8913>

**Ayaulym E. Chamoieva**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0877-3537>

**Zhanel Z. Mirmanova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0284-3891>

**Saule E. Rakhimova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8245-2400>

**Saltanat A. Andosova**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7259-183X>

**Makhabbat S. Bekbosynova**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2834-617X>

**Ainur R. Akilzhanova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6161-8355>

<sup>1</sup> National Laboratory Astana, Nazarbayev University, Astana, Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup> National Research Cardiac Surgery Center, Astana, Republic of Kazakhstan.

**Introduction.** The study of clonal hematopoiesis with indeterminate potential (CHIP) and risk of coronary heart disease (CHD) is an actively developing area of research in medicine. CHIP refers to the phenomenon of the emergence of hematopoietic cell clones with uncertain potential for further transformation. Understanding the relationship between this phenomenon and the development of coronary heart disease is important for the identification of new risk factors and the development of effective methods of prevention and treatment of this disease.

**Aim.** To consider the association between clonal hematopoiesis with indeterminate potential (CHIP) and clonal hematopoiesis (CH) in coronary microvascular dysfunction (CMD) and the potential relationship in the risk of major adverse cardiovascular events based on a literature review.

**Research strategy.** The literature search was carried out in the following medical research databases: Embase, Scopus and PubMed by keywords. A relevant search yielded 88 articles representing a variety of scientific material on the topic. From this extensive list, 54 articles were selected that meet strictly established *inclusion criteria*: full-text publications in English, meta-analyses, cohort studies, and statistical methods used. These criteria were set in advance to ensure a high level of evidence and scientific validity of the choice of sources. To further clarify and improve the quality of the selected sources, *exclusion criteria* were applied: short reports, promotional articles and works in languages outside the linguistic competence of researchers. This stage of selection helped to avoid sources that did not meet the requirements of scientific validity. The depth of the search was 12 years (2007-2023).

**Results.** Clonal hematopoiesis of indeterminate potential (CHIP) became a subject of research in earlier years, but the main research and discussion on the topic started to be actively developed in the scientific literature in the last decades. With improved genome sequencing and molecular diagnostic techniques, interest in CHIP and its association with various diseases including cardiovascular, cancer and others has increased. It has been suggested that clonal hematopoiesis may be a modifiable risk factor, possibly through the use of cholesterol-lowering drugs or effects on specific inflammatory pathways. Based on our literature review, findings suggest that carriers of clonal hematopoiesis of indeterminate potential (CHIP) found in the elderly have a higher risk of coronary heart disease (CHD) and haematological diseases compared to carriers of these mutations but in the younger generation. The study also links mutations in DNMT3A, TET2, ASXL1 and JAK2 genes with coronary heart disease, noting that carriers of CHIP with these mutations have increased levels of coronary artery calcification, which is a marker of atherosclerotic burden. These findings underscore the significance of CHIP as a risk factor for the development of CHD and haematological diseases, especially in the elderly population.

**Conclusions:** The presence of clonal hematopoiesis mediates almost one third of the risk of adverse cardiovascular outcomes in coronary artery disease. Further studies are needed to elucidate the role of clonal hematopoiesis of indeterminate potential (CHIP) in increasing the risk of coronary microvascular dysfunction (CMD) and early coronary heart disease (CHD).

**Keywords:** clonal hematopoiesis of indeterminate potential (CHIP), hematopoietic system, clonal hematopoiesis, pathology of the cardiovascular system, coronary heart disease, atherosclerosis, next-generation sequencing (NGS).

#### Түйіндеме

### БЕЛГІСІЗ ПОТЕНЦИАЛЫ КЛОНДЫ ГЕМОПОЭЗ ЖӘНЕ ЖҮРЕКТІҢ ИШЕМИЯЛЫҚ АУРУЫНЫҢ ДАМУ ҚАУПІ

**Томирис К. Шахмарова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0008-6884-3908>

**Мадина Р. Жалбинова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-9704-8913>

**Аяулым Е. Чамойева<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-0877-3537>

**Жанель Ж. Мирманова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-0284-3891>

**Сауле Е. Рахимова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-8245-2400>

**Салтанат А. Андосова<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-7259-183X>

**Махаббат С. Бекбосынова<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-2834-617X>

**Айнур Р. Акильжанова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-6161-8355>

<sup>1</sup> National Laboratory Astana, Назарбаев университеті, Астана қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup> Ұлттық ғылыми кардиохирургия орталығы, Астана қ., Қазақстан Республикасы.

**Кіріспе.** Белгісіз потенциалды клонды гемопоэз (БПКГ) жүрек-қан тамырлары ауруларының қауіп факторы болып табылады, егде жастағы адамдарда кең таралған және қан қатерлі ісігінің даму қаупінің жоғарылауымен байланысты.

**Мақсаты.** Әдебиеттік шолу арқылы коронарлық микроваскулярлық дисфункциядағы (МД) белгісіз потенциалды клонды гемопоэз (БПКГ) мен клонды гемопоэз (КГ) арасындағы байланысты және жүрек-қан тамыр аурулары (ЖҚА) қаупіндегі ықтимал байланысты қарастыру.

**Іздеу стратегиясы.** Дереккөздерді іздеу EMBASE, Scopus және PubMed дәлелді медицина дерекқорлар және түйін сөздер көмегімен жүргізілді. Нәтижесінде 88 мақала табылды. Осы кең тізімнен қатаң белгіленген қосу критерийлерін қанағаттандыратын 54 мақала таңдалды: ағылшын тіліндегі толық мәтінді басылымдар, мета-анализдер, когорттық зерттеулер, қолданылған статистикалық әдістер. Бұл критерийлер дәлелдемелердің жоғары деңгейін және дереккөздерді таңдаудың ғылыми негізділігін қамтамасыз ету үшін алдын ала берілген. Таңдалған дереккөздердің сапасын одан әрі нақтылау және арттыру үшін *ерекшелік критерийлері*: қысқаша баяндамалар, жарнамалық мақалалар және зерттеушілердің лингвистикалық құзыретіне кірмейтін тілдердегі мақалалар. Іріктеудің бұл кезеңі ғылыми негіздеме талаптарына сәйкес келмейтін көздерден аулақ болуға көмектесті. Іздеу тереңдігі 12 жыл болды (2012-2023).

**Нәтижелер.** Белгісіз потенциалды клонды гемопоэз (БПКГ) алғашқы жылдары зерттеу тақырыбына айналды, бірақ тақырып бойынша негізгі зерттеулер мен пікірталастар соңғы онжылдықтарда ғылыми әдебиеттерде белсенді дами бастады. Геномды секвенирлеу және молекулалық диагностиканың жетілдірілген әдістерінің арқасында белгісіз потенциалды клонды гемопоэзға және оның жүрек-қан тамырлары, онкологиялық және басқа ауруларды қоса алғанда, әртүрлі аурулармен байланыс қызығушылығы артты. Клонды гемопоэз холестеринді төмендететін препараттарды қолдану немесе белгілі бір қабыну жолдарына әсер ету арқылы өзгертілетін қауіп факторы болуы мүмкін деп болжануда. Біздің әдебиеттерге шолу нәтижелері бойынша зерттеу нәтижелері егде жастағы адамдар арасында анықталған потенциалы белгісіз потенциалды клонды гемопоэзді тасымалдаушылардың осы мутацияларды тасымалдаушылармен салыстырғанда жүректің ишемиялық ауруы (ЖИА) және гематологиялық аурулардың даму қаупі жоғары, бірақ жасына қарай жас екенін көрсетеді. Зерттеу сонымен қатар DNMT3A, TET2, ASXL1 және Jak2 гендеріндегі мутацияларды жүректің коронарлық ауруымен байланыстырады, бұл БПКГ тасымалдаушыларында атеросклеротикалық жүктеменің маркері болып табылатын коронарлық артериялардың кальцификациясының жоғарылағанын көрсетеді. Бұл тұжырымдар БПКГ-ның, ЖИА және гематологиялық аурулардың, әсіресе егде жастағы популяциялардың дамуы үшін қауіп факторы ретіндегі маңыздылығын көрсетеді.

**Қорытынды.** Клонды гемопоэздің болуы коронарлық микроваскулярлық дисфункция (КМД) кезінде жүрек-қан тамырлары нәтижелерінің қолайсыз қаупінің үштен біріне дерлік болады. Коронарлық микроваскулярлық дисфункция (КМД) және жүректің ишемиялық ауруы (ЖИА) қаупін арттыруда белгісіз потенциалы бар клонды гемопоэздің (БПКГ) рөлін анықтау үшін қосымша зерттеулер жасалуы қажет.

**Түйін сөздер:** белгісіз потенциалы бар клонды гемопоэздің (БПКГ), гемопоэтикалық жүйе, клонды гемопоэз, жүрек-тамыр жүйесінің патологиясы, жүректің ишемиялық ауруы, атеросклероз, жаңа буынды секвенирлеу (NGS).

#### **Библиографияческая ссылка:**

Шахмарова Т.К., Жалбинова М.Р., Чамойева А.Е., Мирманова Ж.Ж., Рахимова С.Е., Андосова С.А., Бекбосынова М.С., Акильжанова А.Р. Клональный гемопоэз с неопределенным потенциалом и риск развития ишемической болезни сердца // Наука и Здравоохранение. 2023. 6(Т.25). С. 161-170. DOI 10.34689/SH.2023.25.6.019

Shakhmarova T.K., Zhalbinova M.R., Chamoieva A.E., Mirmanova Zh.Z., Rakhimova S.E., Andosova S.A., Bekbosynova M.S., Akilzhanova A.R. Clonal hematopoiesis with indeterminate potential and risk of coronary heart disease // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 6, pp. 161-170. DOI 10.34689/SH.2023.25.6.019

Шахмарова Т.К., Жалбинова М.Р., Чамойева А.Е., Мирманова Ж.Ж., Рахимова С.Е., Андосова С.А., Бекбосынова М.С., Акильжанова А.Р. Белгісіз потенциалы клонды гемопоэз және жүректің ишемиялық ауруының даму қаупі // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2023. 6 (Т.25). Б. 161-170. DOI 10.34689/SH.2023.25.6.019

### Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается одной из ведущих причин заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и увеличивается с возрастом независимо от традиционных факторов риска [5,6]. Последние исследования показывают, что клональный гемопоэз (КГ) неопределенного потенциала (КГНП) может играть важную роль в качестве возраст-зависимого ускорителя развития атеросклероза [32,34,35,41]. Накопление мутантных соматических клонов, возникающих из гемопоэтических стволовых и прогениторных клеток, составляющих КГНП, было выявлено в генах, имеющих центральное значение для регуляции воспалительных процессов [25,33,39].

Хотя наличие КГНП с меньшей вероятностью приводит к гематологическим злокачественным новообразованиям, риск развития ИБС и смертности от всех причин у пациентов с КГНП увеличивается почти в два раза, что, вероятно, указывает на патогенетическую роль в развитии сосудистых заболеваний [24].

Сосудистая стенка является основным местом, подверженным атерогенному воздействию воспаления и других медиаторов риска, которые лежат в основе развития ИБС. Возникающая в результате коронарная микрососудистая дисфункция (КМД) является одним из наиболее ранних признаков повреждения в атерогенезе и известным признаком повышенного сердечно-сосудистого риска [19]. Инвазивная функциональная оценка используется для характеристики повреждения мелких сосудов, которое происходит в результате эндотелий-независимых или эндотелий-зависимых механизмов, нарушающих вазодилатацию [21,24]. В отсутствие обструктивной ИБС, КГНП представляет собой раннее сосудистое повреждение, обусловленное суммированием циркулирующих и гемодинамических факторов риска [14,16]. Нарушение тонуса коронарных микрососудов при отсутствии обструктивной ИБС остается характерным признаком раннего сосудистого старения. В частности, низкий резерв коронарного кровотока (РКК; обычно считается  $\text{РКК} \leq 2$ ) при КМД отражает преобладающую эндотелий-независимую дисфункцию и может свидетельствовать о структурных и функциональных изменениях в гладкомышечных клетках сосудов с соответствующим нарушением вазодилатации, что приводит к последующим последствиям для микрососудистой функции. Пациенты с низким РКК подвержены риску развития обструктивного ИБС, острого инфаркта миокарда и неблагоприятных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [37].

Наше понимание роли КГНП в повреждении сосудов у человека остается неясным и продолжает меняться по мере появления новых клинических данных [1]. Хотя клинические наблюдения традиционно связывают КГНП с макрососудистыми осложнениями, такими как обструктивный ИБС, последние данные по сердечной недостаточности и цереброваскулярными заболеваниями указывают на значительные микрососудистые ассоциации, на которые, вероятно, влияют альтернативные механистические пути [1,5,38].

КГНП определяется наличием соматических мутаций в драйверных генах, связанных с лейкемией, в гемопоэтических стволовых и прогениторных клетках с потенциалом расширения с течением времени, при этом VAF (вариантная аллельная фракция) составляет  $\geq 2\%$  [15,23-26,34]. При определении VAF использовалось значение 2%, поскольку оно представляет собой нижний предел обнаружения соматических вариантов с помощью клинически доступных анализов секвенирования нового поколения [24,31,32,45]. В последнее время значительные достижения в области секвенирования (использование уникальных молекулярных идентификаторов и секвенирование с коррекцией ошибок) с большей глубиной охвата позволяют выявлять соматические мутации при VAF  $< 0,01\%$ . Чаще всего клинически значимые находки при использовании современных анализов с высокой глубиной охвата регистрируются при VAF  $\geq 1\%$  [32,40,50].

**Цель:** Рассмотреть ассоциацию между клональным гемопоэзом неопределенного потенциала (КГНП) и клональным гемопоэзом (КГ) в коронарной микрососудистой дисфункцией (КМД) и потенциальные взаимосвязи в риске неблагоприятных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

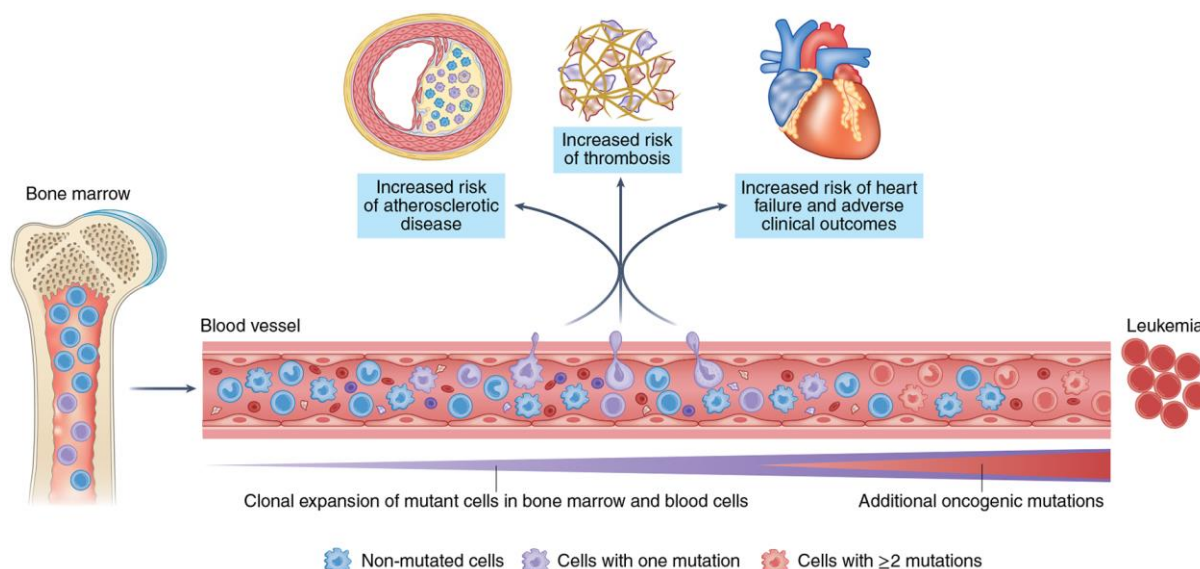
**Стратегия поиска.** Поиск источников был произведен в базах данных доказательной медицины: Embase, Scopus и PubMed, по ключевым словам. Релевантный поиск выдал 88 статей, представляющих собой разнообразный научный материал по теме. Из этого обширного списка были отобраны 54 статьи, удовлетворяющие строго установленным *критериям включения*: полнотекстовые публикации на английском языке, мета-анализы, когортные исследования, использованные статистические методы. Эти критерии были заданы заранее для обеспечения высокого уровня доказательности и научной обоснованности выбора источников. Для дополнительного уточнения и повышения качества отобранных источников были применены *критерии исключения*: краткие отчеты, рекламные статьи и работы на языках, не входящих в лингвистические компетенции исследователей. Этот этап отбора помог избежать источников, не соответствующих требованиям научной обоснованности. Глубина поиска составила 12 лет (2012-2023).

### Результаты и обсуждение.

Атеросклероз развивается в результате накопления в стенке артерии богатых холестерином частиц липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), провоцирующих воспалительный процесс, который в конечном итоге приводит к разрыву или эрозии атеросклеротических бляшек и закупорке артерий тромбами [46]. Jaiswal и др. изучали связь между мутациями КГНП и развитием гематологических новообразований [24]. Ожидалось, что КГНП повышает риск развития гематологических злокачественных опухолей, неожиданно оказалось, что КГНП также предрасполагает к повышению общей смертности и увеличению риска ишемической болезни сердца и тромботического инсульта, независимо от традиционных факторов сердечно-сосудистого риска. В

последующих исследованиях Jaiswal и др. использовали секвенирование целых геномов и метод случай-контроль для оценки взаимосвязи между мутациями КГНП и АССЗ [24,25]. У людей, несущих генетические варианты в *TET2*, *DNMT3A*, *ASXL1* или *JAK2*, риск развития АССЗ был в 1,9 раза выше, чем у людей, не являющихся носителями. В двух ретроспективных исследованиях случай-контроль у участников с КГНП был в четыре раза выше риск раннего инфаркта миокарда. Носители КГНП также имели повышенный уровень кальцификации

коронарных артерий – маркера коронарного атеросклероза. Эти варианты КГНП, а также варианты ответа на повреждение ДНК (DDR) в *TP53* и *PPM1D* предсказывают развитие атеросклеротической болезни в различных сосудистых руслах, включая коронарные, периферические и брыжеечные артерии [43,47,53]. Таким образом, КГНП стал одним из основных независимых факторов риска АССЗ, по своему воздействию сопоставимым с традиционными факторами риска АССЗ, такими как курение или высокий уровень ЛПНП (Рис. 1).



**Рисунок. 1 Соматические мутации и КГ: на перекрестке гематологических злокачественных новообразований и сердечно-сосудистых заболеваний.**

(Гемопоэтические стволовые клетки с возрастом постоянно накапливают соматические мутации. Некоторые из этих мутаций дают конкурентное преимущество мутантной клетке, что приводит к ее клональной экспансии в костном мозге и крови. КГ чаще всего обусловлен одной единственной мутацией. Хотя КГ связан с большим увеличением относительного риска развития гематологической неоплазии, для перехода в злокачественную опухоль обычно требуется приобретение множественных мутаций, что случается нечасто даже у людей с КГ. Основной причиной смерти у лиц с КГ являются сердечно-сосудистые заболевания. Эпидемиологические и экспериментальные данные свидетельствуют о том, что некоторые мутации, связанные с КГ, могут способствовать развитию и клиническому прогрессированию атеросклероза, сердечной недостаточности и тромбоза. Повышенная воспалительная реакция, опосредованная инфильтрирующими ткани мутантными иммунными клетками, становится центральным звеном между КГ и АССЗ [2]).

**Picture 1. Somatic mutations and clonal hematopoiesis: at the crossroads of hematological malignancies and cardiovascular disease.**

(Hematopoietic stem cells accumulate somatic mutations continuously with aging. Some of these mutations confer a competitive advantage to the mutant cell, leading to its clonal expansion in bone marrow and blood. This clonal hematopoiesis is most frequently driven by one single mutation. While clonal hematopoiesis is associated with a large increase in the relative risk of developing a hematologic neoplasia, transition to malignancy typically requires the acquisition of multiple mutations, which is infrequent, even in individuals with clonal hematopoiesis. The main cause of death in individuals exhibiting clonal hematopoiesis is cardiovascular disease. Epidemiological and experimental evidence suggest that some clonal-hematopoiesis-related mutations can contribute to the development and clinical progression of atherosclerosis, heart failure and thrombosis. Heightened inflammatory responses mediated by tissue-infiltrating mutant immune cells are emerging as a central link between clonal hematopoiesis and cardiovascular disease.) [2].)

Причинно-следственная связь между КГНП и атеросклерозом была установлена на моделях мышей с гиперлипидемией, которым трансплантировали смеси костного мозга дикого типа (ДТ) и *Tet2<sup>-/-</sup>*, *Jak2<sup>V617F</sup>* или *Trp53<sup>-/-</sup>* (КМ) (Таблица 1).

Частота КГНП увеличивается с возрастом и встречается более чем у 10% людей старше 70 лет. Более чувствительные методы секвенирования ДНК

позволяют выявлять еще более высокую частоту мутаций КГНП [9,42,49,50], однако клиническое значение мутаций КГНП с очень низкой распространенностью изучено недостаточно. Старение также связано с изменением метилирования в подмножестве CpG [9,18]. Измерение этих изменений в эпидемиологических исследованиях было использовано для точного прогнозирования хронологического возраста у здоровых

людей. Ускоренное старение предполагается, если измеренный возраст метилирования превышает хронологический. Эпигенетическое старение связано с повышенным риском АССЗ и смертности от всех причин [3,4,29]. Существует значительная связь между КГНП и ускорением эпигенетического старения [27,32,38]. Только

у 40% людей с КГНП, у которых отмечалось увеличение биомаркеров старения, также наблюдался повышенный риск АССЗ. Это может указывать на потенциал использования эпигенетического старения для выявления пациентов с КГНП, наиболее нуждающихся в лечении [33].

Таблица 1.

**Сводка экспериментальных исследований на мышинных моделях, в которых описывается влияния наиболее частых драйверных мутаций КГ на развитие сердечно-сосудистых заболеваний [45].**

(Table 1. Summary of experimental studies in mouse models that reported the effects of the most frequent CH candidate driver mutations on cardiovascular disease [45]).

| КГ кандидатный - ген | Экспериментальный фенотип атеросклероза   | Экспериментальный фенотип сердца  |
|----------------------|---|---|
| <i>DNMT3A</i>        | Ускорение атеросклероза у <i>Ldlr</i> <sup>-/-</sup> мышей после конкурентной ВМТ с 10% <i>Dnmt3a</i> <sup>-/-</sup> ВМ клеток [36]   | Ухудшение сердечной функции и ремоделирования у мышей, которым вводили ангиотензин-II и которые несли CRISPR-Cas9-редактированный <i>Dnmt3a</i> в гемопоэтических клетках [38]  |
| <i>TET2</i>          | Ускорение атеросклероза у мышей <i>Ldlr</i> <sup>-/-</sup> после конкурентной ТКМ с 10% <i>Tet2</i> <sup>-/-</sup> или <i>Tet2</i> <sup>+/-</sup> ВМ клеток [11]<br>Ускорение атеросклероза у мышей <i>Ldlr</i> <sup>-/-</sup> с пангематопоэтической абляцией <i>Tet2</i> [20]<br>Ускорение атеросклероза у мышей <i>Ldlr</i> <sup>-/-</sup> с миелоидно-ограниченной абляцией <i>Tet2</i> [11,21] | Ухудшение сердечной функции и ремоделирования после перевязки ЛПНА или ПСА у мышей, подвергшихся конкурентной ТКМ с 10% <i>Tet2</i> <sup>-/-</sup> или <i>Tet2</i> <sup>+/-</sup> клеток КМ [39]<br>Ухудшение сердечной функции и ремоделирования после перевязки ЛПНА или ПСА у мышей с миелоидным дефицитом <i>Tet2</i> [39]<br>Ухудшение сердечной функции и ремоделирования у мышей, которым вводили ангиотензин-II и которые несли CRISPR-Cas9 редактированный <i>Tet2</i> в гемопоэтических клетках [38]<br>Ухудшение сердечной функции и ремоделирования у пожилых мышей после некондиционированной трансплантации клеток <i>Tet2</i> <sup>-/-</sup> в клетках КМ [44] |
| <i>ASXL1</i>         | Неизвестный   | Неизвестный   |
| <i>JAK2</i>          | Ускоренный атеросклероз у мышей <i>Ldlr</i> <sup>-/-</sup> с пангематопоэтической экспрессией <i>Jak2</i> <sup>V617F</sup> [44]<br>Ускорение атеросклероза у мышей <i>Ldlr</i> <sup>-/-</sup> с конкурентной ТКМ или специфической для макрофагов экспрессией <i>Jak2</i> <sup>V617F</sup> [33]   | Ухудшение сердечной функции и ремоделирования после перевязки ЛПНА или ПСА у мышей с лентивирусной экспрессией <i>Jak2</i> <sup>V617F</sup> в миелоидных клетках [38]   |
| <i>TP53</i>          | Ускоренный атеросклероз <i>Ldlr</i> <sup>-/-</sup> у мышей после конкурентной ТКМ с 20% <i>Trp53</i> <sup>-/-</sup> КМ клеток [48]  | Более сильная доксорубин-индуцированная сердечная токсичность у мышей после некондиционированной трансплантации в КМ клеток <i>Trp53</i> <sup>+/-</sup> [48]  |
| <i>PPM1D</i>         | Неизвестный   | Ухудшение сердечной функции и ремоделирования у мышей, получающих инфузию ангиотензина-II, у которых гемопоэтические клетки экспрессируют CRISPR-Cas9-редактированный мутант <i>Ppm1d</i> [44]  |

Старение связано с увеличением заболеваемости раком и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Исследователи S. Jaiswal, P. Natarajan и др. используя данные полногеномного секвенирования, выявили распространенное возрастное заболевание, характеризующееся экспансией гемопоэтических клонов, несущих повторяющиеся соматические мутации, наиболее часто – аллели потери функции в

генах DNMT3A, TET2 и ASXL1 [12,14,16,45]. Эти мутации, которые также распространены при миелодиспластическом синдроме (МДС) и остром миелоидном лейкозе (ОМЛ), [39] обеспечивают селективное преимущество гемопоэтическим стволовым клеткам, в которых они встречаются, [22,24] и обнаруживаются в виде клонов в периферических образцах крови, поскольку мутировавшие стволовые



клетки сохраняют способность дифференцироваться в циркулирующие гранулоциты, моноциты, и лимфоциты [26,40].

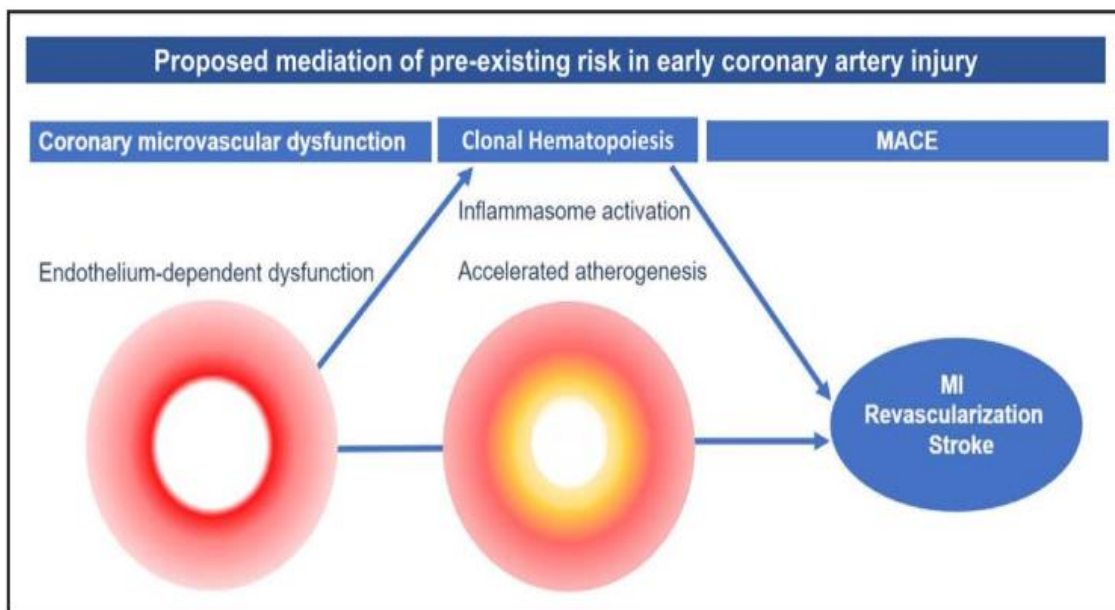
Такие клоны редко накапливаются у лиц моложе 40 лет, но они становятся более распространенными среди пожилых людей, причем более 10% лиц старше 70 лет являются носителями такой мутации [54]. Носители этих мутаций имеют в 10 раз больший риск развития гематологического рака, чем те, у кого таких мутаций нет [3,7,51].

На основании этих результатов были определены лица, несущие такие мутации при отсутствии каких-либо других гематологических аномалий, как имеющие клональный гемопоэз с неопределенным потенциалом (КГНП) [20].

Люди с КГНП подвергаются повышенному риску смерти от любой причины и от ИБС в частности, что представляет собой серьезную проблему для сердечно-сосудистого здоровья. Хотя традиционные факторы риска ИБС (например, гиперхолестеринемия, сахарный диабет II типа, гипертония и курение) составляют значительную долю риска, многие люди с атеросклерозом или ишемической болезнью сердца не имеют установленных факторов риска, что позволяет предположить, что неизвестные факторы также могут способствовать развитию атеросклероза и его осложнений [3,5,7]. По данным исследования проведенных в Broad Institute, Гарвардского университета и Массачусетского технологического института связь между КГНП и ИБС носит причинно-следственный характер [22]. Экспериментальные манипуляции с одним из генов, наиболее часто мутирующих в КГНП – Tet2 – усугубляют атеросклероз у мышей [12]. У людей число коронарных событий увеличивалось в зависимости от размера клонов, а также наблюдалась дозозависимая зависимость между

размером клонов и атеросклерозом при визуализации. С помощью полноэкзомного секвенирования они выявили наличие КГНП в клетках периферической крови и связали его с ишемической болезнью сердца. Для оценки причинно-следственной связи была нарушена функция Tet2, второго по частоте мутирования гена, связанного с клональным гемопоэзом, в гемопоэтических клетках мышей, предрасположенных к атеросклерозу. По результатам исследования типа «случай-контроль», проведенного в двух проспективных когортах, выявили что, у носителей КГНП риск развития ИБС был в 1,9 раза выше, чем у не носителей (95% доверительный интервал [ДИ], от 1,4 до 2,7). В двух ретроспективных когортах «случай-контроль», для оценки раннего начала инфаркта миокарда риск инфаркта миокарда у участников с КГНП был в 4,0 раза выше, чем у не носителей (95% ДИ, 2,4-6,7). Мутации в DNMT3A, TET2, ASXL1 и JAK2 были по отдельности связаны с коронарной болезнью сердца. Носители КГНП с этими мутациями также имели повышенный уровень кальцификации коронарных артерий, что является маркером нагрузки на коронарный атеросклероз. У мышей, склонных к гиперхолестеринемии, которым был привит костный мозг, полученный от гомозиготных или гетерозиготных нокаутных мышей Tet2, атеросклеротические поражения в корне аорты и аорте были больше, чем у мышей, получивших контрольный костный мозг. Анализ макрофагов, полученных от Tet2-нокаутных мышей, показал повышенную экспрессию ряда генов хемокинов и цитокинов, способствующих развитию атеросклероза [21].

Гипотетическая модель, иллюстрирующая клональный гемопоэз (КГ) как медиатора неблагоприятных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) при коронарной микрососудистой дисфункции (КМД), представлена на Рис. 2.



**Рисунок 2.** Предлагаемая модель авторами, Nadia Akhiyat и др. [2] иллюстрирует, как клональный гемопоэз может опосредовать предсуществующий риск неблагоприятных сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ранней стадией ишемической болезни сердца (ИБС).

(Picture 2. A proposed model representing how clonal hematopoiesis may mediate preexisting risk for adverse cardiovascular outcomes in patients with early coronary artery disease. MACE indicates major adverse cardiovascular event) [2]



Для выяснения этой взаимосвязи авторы изучили ассоциацию между ССЗ и КГНП с помощью  $\chi^2$ -теста. Для оценки вероятности наличия КГНП при ССЗ была проведена логистическая регрессия. Для выявления связи между КМД и ССЗ была проведена многомерная регрессия Кокса с поправкой на возраст и пол. Если у одного участника наблюдалось более 1 КГНП, то в регрессионный анализ включалось только первое событие. Анализ посредничества с использованием численного метода Монте-Карло позволил выявить связь между заболеванием КМД как воздействием, заболеванием ССЗ как исходом и КГНП как посредником между заболеванием КМД и ССЗ. Аналогичным образом изучалась связь между КГ и КМД [2].

#### Оценка клональности КГНП

Большинство современных методов определения клональности основаны на генетическом анализе и включают перестройки генов (Т-клеточных и В-клеточных рецепторов), структурные и числовые хромосомные изменения, малые варианты числа копий и соматические точечные мутации [12]. Все эти методы различаются по чувствительности и специфичности, что напрямую зависит от пределов обнаружения и количества маркеров, используемых в каждом анализе. В целом, широкие панели, такие как секвенирование всего генома или экзона, обеспечивают высокую чувствительность для выявления клонального гемопоэза, учитывая объем исследуемого генома [48,52,53]. Такие широкие подходы, хотя и полезны в научных исследованиях, клинически нецелесообразны из-за их стоимости, аналитических проблем и сложности интерпретации. Напротив, целевые панели, которые часто ограничиваются менее чем 100 генами, имеющими отношение к раку, часто более специфичны, доступны по цене и легче интерпретируются, чем их более широкие аналоги. Большинство клинически доступных панелей для гематологических злокачественных опухолей также включают гены, часто мутирующие в КГНП, такие как DNMT3A, TET, ASXL1, TP53, JAK2 и еще около 25 генов [40].

Недавний интерес к клональному гемопоэзу обусловлен широким применением секвенирования нового поколения (NGS) у лиц без явных гематологических заболеваний и использованием клеток периферической крови в качестве источника конституциональной ДНК [28,30]. Такой подход привел к случайному выявлению соматических мутаций в генах, которые, как известно, часто мутируют при гематологических злокачественных опухолях. Таким образом, в большинстве последних исследований клональный гемопоэз у лиц с непримечательными гемограммами определялся как ограниченное расширение гемопоэтических клонов в периферической крови, отмеченное присутствием соматических однонуклеотидных вариантов или небольших инсерций или делеций (инделов).

Секвенирование следующего поколения (NGS) используется для выявления и мониторинга клонального гемопоэза, а спектр мутаций в значительной степени совпадает со спектром миелоидных новообразований, причем наиболее часто мутируют DNMT3A, TET2, ASXL1 и JAK2 [8,10,23]. Хотя

в целом риск прогрессирования в открытое миелоидное новообразование невелик, он повышается у пациентов с необъяснимой цитопенией или множественными мутациями. Кроме того, КГНП представляет собой ранее не признанный основной фактор риска развития атеросклероза и с ССЗ, включая ИБС, дегенеративный стеноз аортального клапана и хроническую сердечную недостаточность; причинная роль КГНП в развитии ССЗ была продемонстрирована *in vitro* и *in vivo* [13]. Ведение пациентов с КГНП – быстро развивающаяся тема в персонализированной медицине, поскольку NGS стал широко доступен для клинической медицины [22].

#### Заключение

Стоит отметить, что остается много вопросов в понимании мощного риска сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленного КГНП. Продолжающиеся исследования, направленные на выяснение генетических и биологических механизмов, лежащих в основе КГНП, а также факторов риска окружающей среды, модулирующих риск развития КГНП, будут иметь решающее значение для решения проблемы этого недавно признанного фактора риска.

КГНП представляет собой уникальный сдвиг в изучении генетики сердечно-сосудистых заболеваний и биологии атеросклероза, связанный с переходом от наследственных зародышевых мутаций к пониманию критической роли приобретенных соматических мутаций. Для индивидуализированного ведения пациентов с КГНП требуется мультидисциплинарный подход, включающий гематологию/онкологию, кардиологию, (клиническую) патологию и генетику. Необходимо срочно провести дальнейшие исследования, чтобы получить надежные доказательства для будущих руководств и рекомендаций по ведению пациентов с КГНП в эпоху персонализированной медицины.

**Конфликт интересов:** Не заявлен.

**Вклад авторов:** Т.К. Шахмарова проведение обзора статей, подготовка и написание статьи. А.Е. Чамойева и Ж.Ж. Мирманова подбор статей по методам проведения секвенирования, М.Р. Жалбинова и С.Е. Рахимова анализ статей по методам изучения КГНП, С.А. Андосова, М.С. Бекбосынова финансирование, А.Р. Акильжанова концепция статьи, коррективировка и утверждение.

**Финансирование:** Данная работа финансируется в рамках НТП BR21881970 «Разработка новых методов скрининга, профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза для предотвращения ранней смертности пациентов с атеросклерозом».

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

#### Литература:

1. Ahmad A. et al. Coronary microvascular dysfunction is associated with exertional haemodynamic abnormalities in patients with heart failure with preserved ejection fraction // European Journal of Heart Failure. 2021.Т. №. 5. С. 765-772.

2. Akhijat N. et al. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential is associated with coronary microvascular dysfunction in early nonobstructive coronary

artery disease // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2023. №. 5. C. 774-783.

3. *Assmus Birgit et al.* Clonal haematopoiesis in chronic ischaemic heart failure: prognostic role of clone size for DNMT3A-and TET2-driver gene mutations // *European Heart Journal*. 2021. 42.3: 257-265.

4. *Baber U. et al.* Prevalence, impact, and predictive value of detecting subclinical coronary and carotid atherosclerosis in asymptomatic adults: the BiImage study // *Journal of the American College of Cardiology*. 2015. №. 11. C. 1065-1074.

5. *Bhattacharya R. et al.* Clonal hematopoiesis is associated with higher risk of stroke // *Stroke*. 2022. №. 3. C. 788-797.

6. *Bolton Kelly L., et al.* Managing clonal hematopoiesis in patients with solid tumors // *Journal of Clinical Oncology*. 2019. 37.1: 7.

7. *Bonnefond, Amélie, et al.* Association between large detectable clonal mosaicism and type 2 diabetes with vascular complications // *Nature genetics* 2013. 45.9: 1040-1043.

8. *Buscarlet, Manuel, et al.* "DNMT3A and TET2 dominate clonal hematopoiesis and demonstrate benign phenotypes and different genetic predispositions // *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2017. 130.6: 753-762.

9. *Busque Lambert, et al.* Concise review: age-related clonal hematopoiesis: stem cells tempting the devil // *Stem Cells*. 2018. 36.9: 1287-1294.

10. *Busque, Lambert, et al.* "Recurrent somatic TET2 mutations in normal elderly individuals with clonal hematopoiesis // *Nature genetics*. 44.11 (2012): 1179-1181

11. *Camici P.G., Crea F.* Coronary microvascular dysfunction // *New England Journal of Medicine*. 2007. №.8. C. 830-840.

12. *Farlik Matthias, et al.* DNA methylation dynamics of human hematopoietic stem cell differentiation // *Cell stem cell*. 2016. 19.6: 808-822.

13. *Fialkow P.J., Gartler S. M., Yoshida A.* Clonal origin of chronic myelocytic leukemia in man // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1967. T. 58. №. 4. C. 1468-1471.

14. *Fuster J.J. et al.* Clonal hematopoiesis associated with TET2 deficiency accelerates atherosclerosis development in mice // *Science*. 2017. T. 355. №. 6327. C. 842-847.

15. *Fuster José J., Kenneth Walsh.* Somatic mutations and clonal hematopoiesis: unexpected potential new drivers of age-related cardiovascular disease // *Circulation research* 122.3 (2018): 523-532.

16. *Genovese Giulio, et al.* Clonal hematopoiesis and blood-cancer risk inferred from blood DNA sequence // *New England Journal of Medicine*. 371.26 (2014): 2477-2487.

17. *Hannum G. et al.* Genome-wide methylation profiles reveal quantitative views of human aging rates // *cell*. 2013. №. 2. C. 359-367.

18. *Hasdai D. et al.* Prevalence of coronary blood flow reserve abnormalities among patients with nonobstructive coronary artery disease and chest pain // *Mayo Clinic Proceedings*. Elsevier, 1998. №. 12. C. 1133-1140.

19. *Herrmann J., Kaski J.C., Lerman A.* Coronary microvascular dysfunction in the clinical setting: from

mystery to reality // *European heart journal*. 2012. №. 22. C. 2771-2783.

20. *Herrmann J., Lerman A.* The endothelium: dysfunction and beyond // *Journal of Nuclear Cardiology*. 2001. C. 197-206. *Jaiswal S. et al.* Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes // *New England Journal of Medicine*. 2014. №. 26. C. 2488-2498.

21. *Hoermann G. et al.* Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential: A multidisciplinary challenge in personalized hematology // *Journal of Personalized Medicine*. 2020. T. 10. №. 3. C. 94.

22. *Hoermann Gregor.* Clonal hematopoiesis of indeterminate potential: clinical relevance of an incidental finding in liquid profiling // *Journal of Laboratory Medicine*. 2022. 46.4: 301-310.

23. *Jaiswal S. et al.* Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes // *New England Journal of Medicine*. 2014. №. 26. C. 2488-2498.

24. *Jaiswal S. et al.* Clonal hematopoiesis and risk of atherosclerotic cardiovascular disease // *New England Journal of Medicine*. 2017. №. 2. C. 111-121.

25. *Jaiswal S., Libby P.* Clonal haematopoiesis: connecting ageing and inflammation in cardiovascular disease // *Nature Reviews Cardiology*. 2020. №. 3. C. 137-144.

26. *Jaiswal Siddhartha, Benjamin L. Ebert.* Clonal hematopoiesis in human aging and disease // *Science*. 2019. 366.6465: eaan4673.

27. *Jan M. et al.* Clonal evolution of preleukemic hematopoietic stem cells precedes human acute myeloid leukemia // *Science translational medicine*. 2012. №. 149. C. 149ra118-149ra118.

28. *Kumar Preetham et al.* Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and cardiovascular disease // *Current oncology reports*. 2020. 22: 1-6.

29. *Levine M.E. et al.* An epigenetic biomarker of aging for lifespan and healthspan // *Aging (alban NY)*. 2018. №. 4. C. 573.

30. *Li, Fei, Xiaojing Wu, Qi Zhou, Dennis Weixi Zhu* Clonal hematopoiesis of indeterminate potential (CHIP): A potential contributor to atherosclerotic cardio/cerebrovascular diseases? // *Genes & diseases*. 2018. 5.2: 75.

31. *Libby P. et al.* CHIPping away at the pathogenesis of heart failure // *JAMA cardiology*. 2019. №. 1. C. 5-6.

32. *Libby P. et al.* Clonal hematopoiesis: crossroads of aging, cardiovascular disease, and cancer: JACC review topic of the week // *Journal of the American College of Cardiology*. 2019. №. 4. C. 567-577.

33. *Libby P.* Interleukin-1 beta as a target for atherosclerosis therapy: biological basis of CANTOS and beyond // *Journal of the American College of Cardiology*. №. 18. C. 2278-2289.

34. *Marnell C.S., Bick A., Natarajan P.* Clonal hematopoiesis of indeterminate potential (CHIP): Linking somatic mutations, hematopoiesis, chronic inflammation and cardiovascular disease // *Journal of molecular and cellular cardiology*. 2021. C. 98-105.

35. *Mouhieddine T.H. et al.* Clonal hematopoiesis is associated with adverse outcomes in multiple myeloma patients undergoing transplant // *Naturecommunications*. 2020. №. 1. C. 2996.

36. *Nachun D. et al.* Clonal hematopoiesis associated with epigenetic aging and clinical outcomes // *Aging Cell*. 2021. №. 6. C. e13366.
37. *Nakanishi K. et al.* Impaired coronary flow reserve as a marker of microvascular dysfunction to predict long-term cardiovascular outcomes, acute coronary syndrome and the development of heart failure // *Circulation Journal*. 2012. №. 8. C. 1958-1964.
38. *Pascual-Figal D. A. et al.* Clonal hematopoiesis and risk of progression of heart failure with reduced left ventricular ejection fraction // *Journal of the American College of Cardiology*. 2021. №. 14. C. 1747-1759.
39. *Rauch P. J. et al.* Loss-of-function mutations in Dnmt3a and Tet2 lead to accelerated atherosclerosis and convergent macrophage phenotypes in mice // *Blood*. 2018. T. 132. C. 745.
40. *Robertson N.A. et al.* Age-related clonal haemopoiesis is associated with increased epigenetic age // *Current Biology*. 2019. №. 16. C. R786-R787.
41. *Sano S. et al.* CRISPR-mediated gene editing to assess the roles of Tet2 and Dnmt3a in clonal hematopoiesis and cardiovascular disease // *Circulation research*. 2018. T. 123. №. 3. C. 335-341.
42. *Sano S. et al.* Tet2-mediated clonal hematopoiesis accelerates heart failure through a mechanism involving the IL-1 $\beta$ /NLRP3 inflammasome // *Journal of the American College of Cardiology*. 2018. №. 8. C. 875-886.
43. *Sperling A.S., Gibson C.J., Ebert B.L.* The genetics of myelodysplastic syndrome: from clonal haematopoiesis to secondary leukaemia // *Nature Reviews Cancer*. 2017. №. 1. C. 5-19.
44. *Steensma D.P. et al.* Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and its distinction from myelodysplastic syndromes // *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2015. №. 1. C. 9-16.
45. *Tall A.R., Fuster J.J.* Clonal hematopoiesis in cardiovascular disease and therapeutic implications // *Nature cardiovascular research*. 2022. №. 2. C. 116-124.
- Libby, Peter. "The changing landscape of atherosclerosis." *Nature* 592.7855 (2021): 524-533.
46. *Uddin M.M. et al.* Clonal hematopoiesis of indeterminate potential, DNA methylation, and risk for coronary artery disease // *Nature Communications*. 2022. №. 1. C. 5350.
47. *Wang W. et al.* Macrophage inflammation, erythrophagocytosis, and accelerated atherosclerosis in Jak2 V617F mice // *Circulation research*. 2018. T. 123. №. 11. C. e35-e47.
48. *Wilkins J.T. et al.* Lifetime risk and years lived free of total cardiovascular disease // *Jama*. 2012. №. 17. C. 1795-1801.
49. *Xie M. et al.* Age-related mutations associated with clonal hematopoietic expansion and malignancies // *Nature medicine*. 2014. №. 12. C. 1472-1478.
50. *Young A.L. et al.* Clonal haematopoiesis harbouring AML-associated mutations is ubiquitous in healthy adults // *Nature communications*. 2016. №. 1. C. 12484.
51. *Yu X., Ningjing Q., Yaping W.* A new risk factor associated with cardiovascular disease: clonal hematopoiesis of indeterminate potential // *Molecular Biology Reports*. 2023. 50.3. pp. 2813-2822.
52. *Yu Zhi, et al.* Genetic modification of inflammation-and clonal hematopoiesis-associated cardiovascular risk // *The Journal of Clinical Investigation*. 2023. 133. 18
53. *Zekavat S.M. et al.* TP53-mediated clonal hematopoiesis confers increased risk for incident peripheral artery disease // *medRxiv*. 2021. C. 2021.08. 22.21262430
54. *Zink F. et al.* Clonal hematopoiesis, with and without candidate driver mutations, is common in the elderly // *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2017. T.130. №.6. C. 742-752.

**Контактная информация:**

**Шахмарова Томирис Каскырбаевна** – ВА, ассистент исследователь Лаборатории геномной и персонализированной медицины, ЧУ «National Laboratory Astana», Назарбаев университет.

**Почтовый адрес:** Республика Казахстан, г. Астана, ул.Кабанбай батыра 53, блок S1, кабинет 409.

**E-mail:** tomiris.shakhmarova@nu.edu.kz

**Телефон:** +7(707) 882-94-17

Получена: 18 Октября 2023 / Принята: 12 Декабря 2023 / Опубликовано online: 28 декабря 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.6.020

УДК 616.127-005.8

## НОВЫЕ СИНДРОМЫ И ПАТТЕРНЫ ОСТРОЙ ОККЛЮЗИИ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

**Дамир Б. Бикташев<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-4364-3586>

**Шолпан Т. Жукушева<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-1902-8284>

**Жанар Б. Ахметова<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-9220-5596>

**Сауле Ж. Кубекова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-5358-3690>

**Динара З. Садыкова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-3834-5648>

<sup>1</sup> НАО «Медицинский университет Астана», Кафедра внутренних болезней с курсом гастроэнтерологии, эндокринологии и пульмонологии, г. Астана, Республика Казахстан;  
<sup>2</sup> НАО «Медицинский университет Астана», Кафедра реабилитологии и спортивной медицины, г. Астана, Республика Казахстан.

### Резюме

**Введение.** Острый коронарный синдром остается ведущей причиной смертности и заболеваемости во всем мире, необходимости оказания неотложной помощи и скорейшего оперативного лечения. Традиционно диагноз острого коронарного синдрома основывается на клиническом анамнезе, электрокардиографических изменениях и сердечных биомаркерах, но в спектре острого коронарного синдрома существуют тонкие нетипичные проявления, которые возможно не суметь диагностировать и, следовательно не оказать необходимую помощь. Синдром Велленса и паттерн Аслангера является одним из таких примеров, при котором у пациента могут наблюдаться изменения ЭКГ, не характерные для ишемии миокарда, и даже отрицательные сердечные биомаркеры.

**Цель исследования.** Изучить распространенность, диагностические критерии, гемодинамические показатели и тактику ведения пациентов с паттерном Аслангера и синдромом Велленса.

**Методы.** Нами был проведен аналитический обзор руководства европейского общества кардиологов с 2020 года по 2023 год, а также источников в открытом доступе из научных баз данных Scopus, PubMed, Google Scholar, Web of Science, e-library. Для поиска были использованы ключевые слова: «острый коронарный синдром», «паттерн Аслангера», «синдром Велленса», «антиагрегантная терапия», «антикоагулянтная терапия». Публикации, включенные в обзор литературы, были полнотекстовые статьи на английском языке.

**Результаты и выводы.** Всего было проанализировано 212, из них цели исследования и критериям включения соответствовали 73. Паттерн Аслангера и синдромом Велленса являются острыми коронарными синдромами высокого риска и их своевременное выявление имеет важное диагностическое и прогностическое значение. Таким образом, эти синдромы и паттерны считается эквивалентом острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента.

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром, паттерн Аслангера, синдром Велленса, ишемическая болезнь сердца, антиагрегантная терапия.

### Abstract

## NEW SYNDROMES AND PATTERNS OF ACUTE CORONARY ARTERY OCCLUSION. REVIEW.

**Damir B. Biktashev<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-4364-3586>

**Sholpan T. Zhukusheva<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-1902-8284>

**Zhanar B. Akhmetova<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-9220-5596>

**Saule Zh. Kubekova<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-5358-3690>

**Dinara Z. Sadykova<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-3834-5648>

<sup>1</sup> NJSC "Astana Medical University", Department of Internal Medicine with a course of gastroenterology, endocrinology and pulmonology, Astana, Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup> NJSC "Astana Medical University", Department of Rehabilitation and Sports Medicine, Astana, Republic of Kazakhstan.

**Introduction.** Acute coronary syndrome remains a leading cause of mortality and morbidity worldwide, requiring emergency care and prompt surgical treatment. Traditionally, the diagnosis of acute coronary syndrome is based on clinical history, electrocardiographic changes and cardiac biomarkers, but within the spectrum of acute coronary syndrome there are subtle atypical manifestations that may be missed and therefore not treated. Wellens syndrome and the Aslanger pattern are

one such example, in which the patient may have ECG changes not consistent with myocardial ischemia and even have negative cardiac biomarkers.

**Aim.** Study of the prevalence, diagnostic criteria, hemodynamic parameters and management tactics of patients with the Aslanger pattern and Wellens syndrome.

**Research strategy.** We conducted an analytical review of the guidelines of the European Society of Cardiology from 2020 to 2023, as well as open access sources from scientific databases Scopus, PubMed, Google Scholar, Web of Science, e-library. The following keywords were used for the search: "acute coronary syndrome", "Aslanger pattern", "Wellens syndrome", "antiplatelet therapy", "anticoagulant therapy". Publications included in the literature review were full-text articles in English.

**Results and Conclusion.** A total of 212 were analyzed, of which 70 met the study objectives and inclusion criteria. The Aslanger pattern and Wellens syndrome -these syndromes and patterns are high-risk acute coronary syndromes and their timely detection has important diagnostic and prognostic significance. Thus, these syndromes and patterns are considered equivalent to acute elevation myocardial infarction.

**Keywords:** acute coronary syndrome, Aslanger pattern, Wellens syndrome, coronary heart disease, antiplatelet therapy.

Түйіндеме

## ЖАҢА СИНДРОМДАРЫ ЖӘНЕ ЖЕТІЛІ ТӘЖ АРТЕРИЯСЫНЫҢ ОККЛЮЗИЯЛАРЫ. ӘДЕБИ ШОЛУ.

**Дамир Б. Бикташев<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-4364-3586>

**Шолпан Т. Жукушева<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-1902-8284>

**Жанар Б. Ахметова<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-9220-5596>

**Сауле Ж. Кубекова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-5358-3690>

**Динара З. Садыкова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-3834-5648>

<sup>1</sup> «Астана медицина университеті» КЕАҚ, Гастроэнтерология, эндокринология және пульмонология курсы бар ішкі аурулар кафедрасы, Астана қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup> «Астана медицина университеті» КЕАҚ, Оңалту және спорттық медицина департаменті, Астана қ., Қазақстан Республикасы.

**Кіріспе.** Жедел коронарлық синдром бүкіл әлемде өлім мен сырқаттанушылықтың жетекші себебі болып қала береді, шұғыл көмек пен жедел хирургиялық емдеуді қажет етеді. Дәстүрлі түрде жедел коронарлық синдромның диагностикасы клиникалық тарихқа, электрокардиографиялық өзгерістерге және жүрек биомаркерлеріне негізделген, бірақ жедел коронарлық синдромның спектрінде өткізілмеуі мүмкін, сондықтан емделмейтін нәзік атипикалық көріністер бар. Велленс синдромы және Аслангер үлгісі пациентте миокард ишемиясына сәйкес келмейтін ЭКГ өзгерістері және тіпті жүректің теріс биомаркерлері болуы мүмкін осындай мысалдардың бірі болып табылады.

**Зерттеу мақсаты.** Аслангер үлгісі және Велленс синдромы бар науқастардың таралуын, диагностикалық критерийлерін, гемодинамикалық параметрлерін және басқару тактикасын зерттеу.

**Іздеу стратегиясы.** Біз Еуропалық кардиология қауымдастығының 2020-2023 жылдар аралығындағы нұсқауларына, сондай-ақ Scopus, PubMed, Google Scholar, Web of Science, e-library ғылыми дерекқорларынан ашық қолжетімділік көздеріне аналитикалық шолу жасадық. Іздеу үшін келесі түйінді сөздер пайдаланылды: «жедел коронарлық синдром», «Аслангер үлгісі», «Уэлленс синдромы», «антиагрегат терапиясы», «антикоагулянттық терапия». Әдебиет шолуына енгізілген жарияланымдар ағылшын тіліндегі толық мәтінді мақалалар болды.

**Нәтижелер және қорытынды.** Барлығы 212 талдау жасалды, оның 70-і зерттеу мақсаттары мен қосу критерийлеріне сәйкес келді. Аслангер үлгісі және Велленс синдромы - бұл синдромдар мен үлгілер жоғары қауіпті жедел коронарлық синдромдар болып табылады және оларды уақтылы анықтау маңызды диагностикалық және болжамдық мәнге ие. Осылайша, бұл синдромдар мен үлгілер жедел көтерілген миокард инфарктісіне баламалы болып саналады.

**Түйінді сөздер:** жедел коронарлық синдром, Аслангер үлгісі, Уэлленс синдромы, жүректің ишемиялық ауруы, антиагреганттық терапия.

### Библиографияческая ссылка:

Бикташев Д.Б., Жукушева Ш.Т., Ахметова Ж.Б., Кубекова С.Ж., Садыкова Д.З. Новые синдромы и паттерны острой окклюзии коронарных артерий. Обзор литературы // Наука и Здравоохранение. 2023. 6(Т.25). С. 171-180. DOI 10.34689/SH.2023.25.6.020

Biktashev D.B., Zhukusheva Sh.T., Akhmetova Zh.B., Kubekova S.Zh., Sadykova D.Z. New syndromes and patterns of acute coronary artery occlusion. Review // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 6, pp. 171-180. DOI 10.34689/SH.2023.25.6.020

Бикташев Д.Б., Жукушева Ш.Т., Ахметова Ж.Б., Кубекова С.Ж., Садыкова Д.З. Жаңа синдромдары және жетілі тәж артериясының окклюзиялары. Әдеби шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2023. 6 (Т.25). Б. 171-180. DOI 10.34689/SH.2023.25.6.020

### Введение

Электрокардиограмма уже более века является наиболее доступным клиническим инструментом для диагностики острого инфаркта миокарда, а также определения его локализации. Согласно классическому учению, предполагалось, что место инфаркта находится под отведениями, показывающими подъем сегмента ST. Соответственно, международные рекомендации требуют наличия элевации ST в двух смежных отведениях отдельной группы локализации (т. е. передних, латеральных, нижних) для диагностики и локализации инфаркта миокарда [63]. Однако эта схема скорее интуитивно понятна, чем хорошо обоснована, и недавние исследования показали, что расположение отведений, демонстрирующих элевацию ST, не является надежным индикатором место инфаркта миокарда [25, 16]. Инстинктивное присвоение групп отведений определенным местам инфаркта может привести к невозможности правильно классифицировать местоположение инфаркта миокарда [17], и врач вынужден полагаться на необоснованные теоретические объяснения, такие как наличие инфаркт-связанной артерии, снабжающей две коронарные артерии [18], когда на ЭКГ наблюдается атипичный паттерн с элевацией ST в разных группах отведений. Кроме того, требование элевации ST в двух смежных отведениях приводит к снижению чувствительности инфаркта миокарда с подъемом ST в некоторых конфигурациях [17, 56]; хуже того, это может помешать обнаружению новых паттернов ЭКГ, указывающих на острую коронарную окклюзию, требующую острой реперфузии. Согласно четвертому и последнему определению инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (STEMI), определенному в 2018 году существуют критерии по установке диагноза STEMI [64], где в числе обязательных имеет значение элевация сегмента ST по данным ЭКГ. Однако более 25% острых окклюзий коронарных артерий не входят в эти критерии, что приводит к задержке ревазуляризации или не проведению коронароангиографии [31]. В связи с этим необходимо выявлять новые электрокардиографические паттерны и понимать действующие исключения из этих критериев. Одним из этих исключений из правила критерием STEMI является многосудистые коронарные поражения. В некоторых случаях элевацию сегмента ST не удастся выявить, так как при двух или трехсосудистом поражении депрессия сегмента ST накладывается на элевацию этого же сегмента, в этом случае врач может принять неверное решение и не проводить urgentную коронароангиографию [61].

Синдром Велленса, также известный как синдром передней нисходящей коронарной артерии, характеризуется электрокардиографической картиной двухфазных зубцов T (тип A) или глубоко инвертированных симметричных зубцов T (тип B) в прекардиальных отведениях V2 и V3 в безболевыми периодами у пациентов с нестабильной стенокардией. Эти изменения также могут наблюдаться в других прекардиальных отведениях и сопровождаются отсутствием патологических зубцов Q, соответствующим прогрессированием зубца R и изоэлектрическим или слегка приподнятым (< 1 мм)

сегментом ST. Эпидемиология этого синдрома неоднородна: зарегистрированная частота встречаемости варьирует от 5% до 18% пациентов с нестабильной стенокардией, при этом тип B является наиболее распространенным и присутствует в 75% случаев [61]. Эти данные ЭКГ часто упускаются из виду при сортировке пациентов с факторами высокого риска развития ОКС. Однако недавние исследования показали, что синдром не ограничивается проксимальной части передней межжелудочковой артерии (ПМЖВ), но также связан с критическим стенозом правой коронарной артерии (ПКА) и/или левой огибающей артерии (ОА).

**Цель исследования.** Изучить распространенность, диагностические критерии, гемодинамические показатели и тактику ведения пациентов с паттерном Аслангера и синдромом Велленса.

**Стратегия поиска.** Нами был проведен аналитический обзор руководства европейского общества кардиологов с 2020 года по 2023 год, а также источников в открытом доступе из научных баз данных Scopus, PubMed, Google Scholar, Web of Science, e-library. Для поиска были использованы ключевые слова: «острый коронарный синдром», «паттерн Аслангера», «синдром Велленса», «антиагрегантная терапия», «антикоагулянтная терапия». Публикации, включенные в обзор литературы, были полнотекстовые статьи на английском языке.

### Результаты поиска и их анализ.

#### Паттерн Аслангера

*Emre Aslanger и соавторы* сообщили о новом электрокардиографическом признаке критического стеноза коронарных артерий, который не демонстрирует подъема сегмента ST, что указывает на острый нижний инфаркт миокарда (ИМ) с сопутствующими критическими стенозами других коронарных артерий. Характерной особенностью пациентов с паттерном Аслангера является многосудистое поражение и высокая смертность [12]. Таким образом, у многих из этих пациентов, вероятно, будет наблюдаться ухудшение гемодинамики, и им потребуются механическая поддержка кровообращения. Однако клинические особенности пациентов с паттерном Аслангера пока не известны. Паттерн Аслангера является специфической электрокардиографической находкой при остром нижнем инфаркте миокарда с многосудистым поражением и позволяет выявить нижний инфаркт миокарда, который не соответствует критериям инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (STEMI), что приводит к отсроченной ревазуляризации, так как практикующие врач не видят элевации сегмента ST на ЭКГ. Хотя в соответствии с классическим представлением предполагалось, что место инфаркта находится под отведениями, показывающими элевацию ST, основным фактором, определяющим количество и расположение отведений, которые будут показывать элевацию ST, на самом деле является пространственная ориентация вектора повреждения. Часто направление ST-вектора перекрывается с группами отведений, маркированными той же локализацией, но это не всегда так. Например,



дистальная окклюзия левой передней нисходящей артерии (ПМЖВ) вызывает направление вектора ST в переднелатеральном направлении, что приводит к элевации ST в V1–V6, тогда как проксимальная окклюзия ПМЖВ часто демонстрирует элевацию ST, ограниченную V1–V4, сопровождаемую STD в V1–V6. V5–V6, за счет ST-вектора, направленного к доминантным базальным сегментам [10, 23, 26, 60].

Паттерн Аслангера — это инновационный диагностический инструмент, который фокусируется на незначительных изменениях электрокардиограммы (ЭКГ) только с использованием общих записей в 12 отведениях без использования специальных методов регистрации, таких как правосторонние отведения. Признак Аслангера, также известен как артефакт прослушивания артериального пульса или артефакт электромеханической ассоциации, представляет собой электрокардиографический артефакт, вызванный артериальной пульсацией в месте расположения отведений от конечностей стандартной электрокардиограммы в 12 отведениях рядом с лучевой или задней большеберцовой артерией, особенно в гипердинамических состояниях [11, 7, 8, 62, 28, 3, 38, 50]. Это происходит в каждом сердечном цикле с постоянным интервалом связи между комплексом QRS и артефактом. Эта синхронизация с основным сердечным ритмом снижает вероятность того, что его распознают как артефакт по сравнению с несинхронизированными артефактами, например, вызванными движением конечностей и неадекватным контактом между электродом и кожей [70, 11, 39, 59]. Почти во всех зарегистрированных случаях симптома Аслангера наблюдается необычная морфология формы волны во всех 12 отведениях, за исключением одной стандартной электрокардиограммы в 12 отведениях. Почти во всех публикациях о признаке Аслангера сообщается о необычной морфологии формы волны, затрагивающей 11 отведений, только в одном отведении отображается нормальная форма волны. Это наблюдение считается решающим признаком для диагностики симптома Аслангера [73, 22].

#### Многососудистые поражения

Пациенты с паттерном Аслангера часто страдают острым поражением нижней стенки миокарда.

*Eiji Miyauchi и соавторы* проводили сравнительное исследование пациентов с паттерном Аслангера в период с января 2020 по июнь 2022 года [42]. В исследование было включено 72 пациента с острым нижним инфарктом миокарда. У 51 (71,8%) пациента был инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, а у 20 (29,2%) — инфаркт миокарда без подъема сегмента ST. В этом исследовании ретроспективно изучалась текущая практика на основе критериев инфаркта миокарда с подъемом ST у пациентов с острой окклюзией коронарной артерии с нижним инфарктом миокарда. Были рассмотрены клинические характеристики паттерна Аслангера. Положительный уровень тропонина (ТпТ) составил 30% (3/10) у пациентов с паттерном Аслангера и 50,0% (5/10) у пациентов без паттерна Аслангера ( $p=0,62$ ). Абсолютное значение тропонина I (ТрI) составило 260,2 пг/мл у пациентов с паттерном Аслангера и 2320,8 пг/мл у пациентов без паттерна Аслангера ( $p=0,35$ ). В основном поражены были преимущественно правые коронарные артерии с

паттерном Аслангера или без него, а тромболизис при грациях течения инфаркта миокарда существенно не различался между пациентами с паттерном Аслангера и без него ( $p = 1,0$ ). У пациентов с ИМбпST и паттерном Аслангера у 10% (1/10) было двухсосудистое поражение, у 70% (7/10) - трехсосудистое поражение и у 80% (8/10) - многососудистое поражение. Однако у пациентов с ИМбпST без паттерна Аслангера у 30,0% (3/10) было двухсосудистое поражение, у 40,0% (4/10) было трехсосудистое поражение и у 70,0% (7/10) было многососудистое поражение. Доля пациентов с множественными поражениями, как правило, была выше у пациентов с паттерном Аслангера, чем у пациентов без паттерна Аслангера ( $p = 0,30$ ). Кардиогенный шок в отделении неотложной помощи присутствовал у 10% (1/10) пациентов с паттерном Аслангера, но не у пациентов без паттерна Аслангера ( $p=0,48$ ). Кардиогенный шок в лаборатории катетеризации наблюдался у 40% (4/10) пациентов с паттерном Аслангера и у 20,0% (2/10) пациентов без паттерна Аслангера ( $p=0,36$ ). В обеих ситуациях кардиогенный шок имел тенденцию возникать у пациентов с паттерном Аслангера. Внутриаортальную баллонную пункцию использовали у 30% (3/10) пациентов с паттерном Аслангера и у 0% (0/10) пациентов без паттерна Аслангера ( $p=0,09$ ). Использование чрескожной сердечно-легочной поддержки составило 10% (1/10) у пациентов с паттерном Аслангера и 0% (0/10) у пациентов без паттерна Аслангера ( $p=0,48$ ). Использование всех видов механической поддержки кровообращения, как правило, было выше у пациентов с паттерном Аслангера, чем у пациентов без паттерна Аслангера. Внутривенная смертность составила 20% (2/10) у пациентов с паттерном Аслангера и 0% (0/10) у пациентов без паттерна Аслангера ( $p=0,21$ ). Краткосрочный прогноз, как правило, был выше у пациентов с паттерном Аслангера, чем у пациентов без паттерна Аслангера. В этом исследовании фактором, который сильно повлиял на время проведения коронароангиографии, было «соответствие критериям STEMI». Среди пациентов с паттерном Аслангера в этом исследовании у 80% было многососудистое поражение (инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST: 41%, инфаркт миокарда без подъема сегмента ST без паттерна Аслангера: 63%). Это исследование предполагает, что критерии STEMI, как правило, являются диагностическим инструментом в процессе принятия решений при лечении острого коронарного синдрома, как ранее сообщалось *O'Gara et al.* [45, 46].

Однако, хотя у всех пациентов в этом исследовании была острая окклюзия коронарной артерии, у 28,2% (20/71) был диагностирован ИМбпST на основании критериев ИМпST. Одних критериев STEMI может быть недостаточно для принятия решения во всех случаях острой окклюзии коронарной артерии. *Arshad S.* [6] *Aslanger и соавторы* сообщили, что нам необходимо распознавать тонкие изменения ЭКГ при лечении пациентов с острым коронарным синдромом, [8 10]. Поэтому *Pendell Meyers H. и соавторы* сообщают, что необходимо определить другие диагностические инструменты для компенсации критериев STEMI [48].

Тропонин Т — полезный инструмент для диагностики острого коронарного синдрома и



предоставления результатов примерно через 15 минут, но его чувствительность относительно низкая, особенно сразу после возникновения острого коронарного синдрома, о чем сообщили *Kontos et al.* [34, 35] и *Smilowitz et al.* [58]. В исследовании *Eiji Miyauchi* [42] 65,0% (13/20) пациентов с инфарктом миокарда без подъема ST были Тропонин Т- отрицательными, в следствии чего эти пациенты находились в ожидании готовности результатов Тропонина I.

Паттерн Аслангера представляет собой электрокардиографический признак изменений ST, и ожидается, что его полезность не снизится даже на ранних стадиях развития инфаркта миокарда [7]. Следовательно, паттерн Аслангера может иметь клиническое значение как клинический тест, отличный от Тропонина Т. Это является важным диагностическим критерием паттерна Аслангера, так как, в исследовании *Eiji Miyauchi* только 30% (3/10) пациентов с паттерном Аслангера имели положительный результат по Тропонинам Т. Если у пациента наблюдается паттерн Аслангера, показание к срочной реваскуляризации может быть определено, не дожидаясь тестирования ТрТ, независимо от его результата. Таким образом, паттерн Аслангера дополняет критерии STEMI и может способствовать улучшению диагностики острой окклюзии коронарной артерии. Наличие множественного поражения коронарных сосудов может усложнить результаты ЭКГ и привести к тому, что ЭКГ не будет соответствовать критериям STEMI.

*Zhelev и соавторы* сообщили, что поражение нескольких сосудов может влиять на гемодинамический статус [71]. *Günlü* и соавторы сообщили, что применение фибринолитиков, а именно введение тенектеплазы пациентам с ИМпST, получившим нагрузочную дозу тикагрелора, приводит к значительному снижению частоты серьезных нежелательных сердечных событий по сравнению с альтеплазой [27].

Исследования показывают, что паттерн Аслангера полезен не только как диагностический инструмент, дополняющий критерии STEMI, но также как прогностический и прогностический инструмент при ухудшении гемодинамического статуса. Есть несколько ограничений данного исследования. Число пациентов в этом исследовании было небольшим. Для более точного понимания характеристик паттерна Аслангера необходимы дальнейшие исследования с большим количеством пациентов. Уровень неотложной помощи различается в зависимости от размера учреждения, что может влиять на изменение гемодинамического статуса. Необходимы проспективные исследования для оценки клинической ценности критериев STEMI с паттерном Аслангера.

Острая реперфузия окклюзированных коронарных артерий — одно из самых впечатляющих достижений за всю историю медицины. [58]. До открытия тромболитиков клиницистам приходилось наблюдать за пациентами во время завершения инфаркта миокарда (ИМ), а затем использовать их для классификации в зависимости от того, развивались ли на их последующей электрокардиограмме Q-волны. После того, как крупномасштабные исследования тромболитиков показали явное преимущество в выживаемости, особенно у пациентов с подъемом сегмента ST, парадигма сместилась от пассивного «ИМ с зубцом Q/без зубца Q» к более

активному «ИМ с зубцом ST/STE», не-ИМпST» [31,64]. Хотя в этих исследованиях не использовалась коронарная ангиография, термин «ИМпST» спонтанно стал синонимом острой коронарной окклюзии или почти окклюзии (ОКО), которая требует острой реперфузии, и продолжает использоваться как таковой в международных руководствах.[61, 69, 13, 36, 49, 66]. Следует отметить, но такая связь никогда не исследовалась в специальных исследованиях. В действительности критерии STEMI имеют ограниченную диагностическую точность для ОКО, что приводит к значительному количеству ложных использований катетеризации, что еще более важно, отсутствует у почти трети пациентов с ОКО [64, 68, 1, 17, 71, 55, 32], это является причиной формирования такой когорты пациентов, которые диагностируются как, пациенты без инфаркта миокарда с подъемом ST, в результате данным пациентам не проводят неотложную реперфузию.

### Синдром Велленса

Синдром Велленса первоначально наблюдался у группы пациентов, госпитализированных с острым коронарным синдромом (ОКС) в Нидерландах. Пациенты с этим заболеванием часто имеют незначительные отклонения на ЭКГ, указывающие на критическое заболевание левой передней нисходящей коронарной артерии [28, 47, 51]. Синдром можно легко не заметить, поскольку врачи могут быть не знакомы с ним.

Кровоток к миокарду обеспечивают левая и правая коронарные артерии. Левая главная коронарная артерия делится на левую огибающую артерию и переднюю межжелудочковую артерию, последняя из которых разветвляется на перегородочные ветви и две диагональные артерии [17, 23]. Передняя межжелудочковая артерия — самая крупная коронарная артерия, ее длина составляет от 10 до 13 см [33]. Она перфузирует оба желудочка, большую часть передней межжелудочковой перегородки, пучок Гиса, левую и правую ветви пучка Гиса и волокна Пуркинью [20, 53]. Передняя межжелудочковая артерия разделена на три части [30, 54, 67]. Проксимальный сегмент начинается от начала ПМЖВ и заканчивается дистальнее первой ветви перегородочных ветвей. Средний сегмент простирается от конца проксимального сегмента до второй диагональной ветви. Дистальная часть следует за средним сегментом и заканчивается за верхушкой сердца. Из-за большой площади кровоснабжения ПМЖВ, проксимальная окклюзия этого сосуда может поставить под угрозу значительную часть миокарда, как это имеет место у пациентов с синдромом Велленса. Обычно пациенты с синдромом Велленса, поступающие в отделение неотложной помощи, не испытывают боли, а уровень сердечных ферментов обычно в норме или незначительно повышен. Однако важно распознавать паттерны ЭКГ, поскольку эти пациенты подвергаются высокому риску возникновения острого инфаркта миокарда с обширным повреждением передней стенки. Фактически, когда доктор *Де Цваан, Велленс и коллеги* впервые выявили этот синдром в начале 1980-х годов. Они отметили, что у 75% пациентов с такими данными ЭКГ в течение нескольких недель развивался острый инфаркт миокарда передней стенки, если их лечили только медикаментозно. Окончательное лечение обычно включает проведение

коронароангиографии с чрескожным коронарным вмешательством для устранения окклюзии [15, 22, 26, 32]. Причины синдрома Велленса аналогичны любым состояниям, вызывающим сердечно-сосудистые заболевания, такие как, атеросклеротические бляшки, вазоспазм коронарной артерии, гипоксия и увеличение потребности сердца в кислороде, вследствие гипертрофической кардиомиопатии и нарушении ритма сердца. Синдром Велленса представляет собой прединфарктное состояние ишемической болезни сердца. Таким образом, факторы риска синдрома Велленса такие же, как и для ишемической болезни сердца, включая дислипидемию, гипертонию, диабет, малоподвижный образ жизни, ожирение, семейный анамнез и курение. ЭКГ-паттерн синдрома Велленса относительно часто встречается у пациентов с симптомами, соответствующими нестабильной стенокардии. В исследованиях, проведенных доктором Велленсом и его коллегами, картина ЭКГ присутствовала у 14–18% пациентов, госпитализированных с нестабильной стенокардией.

Синдром Велленса возникает в результате временной обструкции коронарной артерии ПМЖВ. Обычно это вызвано разрывом атеросклеротической бляшки, приводящим к окклюзии ПМЖВ, с последующим лизисом тромба или другим нарушением окклюзии до того, как произойдет полный инфаркт миокарда. Когда бляшка разрывается, она обнажает свое высокотромбогенное липидное ядро в просвете сосуда, запуская воспалительный каскад, который приводит к агрегации тромбоцитов, образованию тромбов, окклюзии, ишемии и потенциальному инфаркту [10]. У пациента с синдромом Велленса начало стенокардии совпадает с внезапной окклюзией ПМЖВ. Эта окклюзия может быть временной, и боль утихает, если перфузия через сосуд восстановится. ЭКГ в 12 отведениях может выглядеть нормальной, пока пациент испытывает боль, а классические паттерны ЭКГ Велленса могут проявиться только тогда, когда у пациента нет боли [25]. Синдром Велленса представляет собой прединфарктное состояние. Однако из-за нестабильного характера коронарной перфузии у этих больных высок риск обширного инфаркта миокарда передней стенки сердца и возможной смерти. Точный механизм изменений ЭКГ при синдроме Велленса неизвестен, но некоторые предполагают, что его причиной являются спазм коронарной артерии и паралич миокарда. Другие полагают, что это вызвано повторяющейся трансмуральной ишемией-реперфузией, приводящей к отеку миокарда [7, 19].

Синдром Велленса является эквивалентом ОКС с поражением многососудистых коронарных артерий, при этом критический стеноз отмечается в ПМЖВ, ОВ и ПКА. Критическая окклюзия проксимального отдела ПМЖВ является признаком синдрома Велленса, хотя виновником поражения также может быть поражение среднего сегмента сосуда [6, 13]. В первоначальном исследовании, проведенном Вэлленсом и его коллегами в 1982 году, у всех пациентов, кроме одного, с паттернами Уэлленса на ЭКГ, которым была проведена коронарная ангиография, наблюдался стеноз ПМЖВ более чем на 90%. В последующем исследовании, проведенном теми же исследователями 6 лет спустя, у всех пациентов был

стеноз ПМЖВ не менее 50%, при этом среди участников исследования в среднем стеноз составлял 85%. При полной окклюзии ПМЖВ возникает ИМ передней стенки [24, 41, 43].

В этом обзоре показано, что, хотя синдром Велленса наблюдается в основном с вовлечением ПМЖВ, он не ограничивается этим, поскольку закупорка коронарных артерий с паттерном ЭКГ синдрома Велленса, который соответствует диагностическим критериям, может наблюдаться в ПМЖВ и ПКА как часть мультикоронарной окклюзии проксимальных сегментов коронарных артерий. У большинства пациентов, обследованных в этом исследовании, в течение безболевого периода наблюдались необычные проявления симптомов, основная патофизиология которых была связана со стенозом, реперфузией и реокклюзией коронарных сосудов [34, 37, 40]. Несмотря на вариабельность уровня поражения коронарных артерий, этот систематический анализ избранных первичных исследований подчеркивает важность раннего вмешательства, такого как использование ЭКГ с последующей ангиографией коронарных артерий (КАГ), особенно у пациентов со значительными факторами риска коронарных артерий [18, 29, 52]. Оперативная идентификация пациентов с синдромом Велленса имеет решающее значение. Эти пациенты представляют собой особую группу со своими клиническими характеристиками, которые могут повлиять на результаты в этой популяции. Однако опубликованы лишь ограниченные данные относительно этого синдрома, о котором авторы сообщили в основном в спорадических случаях и на практическом опыте. Нет доступных исследований большой выборки на пациентах с синдромом Велленса. Обновленная информация о заболеваемости, факторах риска, ангиографических данных и прогнозе этой подгруппы пациентов следует принимать во внимание при уходе за этими пациентами. *Li Zhou и коллеги* провели с 2017 по 2019 года ретроспективное исследование 3528 пациентов с острым коронарным синдромом, 476 пациентов с ИМ6ST были включены в окончательный анализ, у которых ангиографически было показано гемодинамически значимый стеноз ПМЖВ. Среди этих больных у 138 больных на ЭКГ встречались критерии синдрома Велленса. Остальные 338 пациентов были отнесены к группе, не относящейся к группе Wellens [72, 73]. Примерно у 75 процентов из этих пациентов получающие медицинскую помощь без ревааскуляризации развился передний инфаркт миокарда в течение 1 недели, несмотря на временное облегчение симптомов. Как правило, изменения зубца Т Уэлленса в основном происходят во время безболевого интервала, когда есть другие признаки ишемии или инфаркт может отсутствовать [25, 45]. Итак, признак Велленса был раньше часто упускали из виду при посещении больницы. Однако, как осведомленность об этом синдроме возросла, раннее выявление и агрессивное вмешательство стали основными выбором врачей.

Диагностическое обследование стенокардии должно включать ЭКГ в 12 отведениях, лабораторные исследования, включая определение уровня сердечных ферментов в сыворотке крови, и визуализацию органов грудной клетки. Необходимо зафиксировать ЭКГ в 12 отведениях и показатели жизненно важных функций сразу

после обращения пациента или жалобы на боль. Тщательный сбор анамнеза и физикальное обследование помогают направить обследование, оценить факторы риска и исключить дифференциальный диагноз. Во время опроса пациента необходимо оценить наличие основных факторов риска ОКС и употребление запрещенных веществ, особенно кокаина.

У всех пациентов, обследуемых на предмет ОКС, должна быть проведена исходная ЭКГ в 12 отведениях, которую следует повторять каждые 4–6 часов при следующем уровне тропонина или при стихании боли. Синдром Велленса проявляется двумя классическими паттернами ЭКГ: тип А проявляется двухфазными зубцами Т в отведениях V2 и V3.

Инверсии зубца Т в отведениях V2 и V3, сердечная инверсия обычно более отрицательная. Паттерн типа В встречается чаще, чем тип А, и может чаще встречаться у женщин [13, 57, 65]. Хотя эти закономерности чаще всего наблюдаются в отведениях V2, но и возможно в любом прекардиальном отведении (от V3 до V6). Необходимо исключить наличие патологических зубцов Q, блокад левой или правой ножки пучка Гиса, гипертрофии левого или правого желудочка или плохой прогрессии зубца R. Сегменты ST обычно изоэлектричны, но могут иметь небольшую элевацию; Депрессия сегмента ST обычно не наблюдается [1, 6, 10, 44]. Паттерны ЭКГ Wellens имеют высокую специфичность в отношении наличия окклюзии ПМЖВ. Паттерны типа А и типа В имеют специфичность 99% и 97% соответственно, а наличие любого из паттернов ЭКГ в отведениях V2, V3 обладают специфичностью 96% для поражения ПМЖВ. В паттерне типа В специфичность увеличивается пропорционально глубине исследования. отрицательные прогностические значения каждого паттерна окклюзии ПМЖВ также низки, поэтому клиницисты должны применять все свои навыки при оценке данных пациентов. Хотя большинство клиницистов могут обнаружить явные ЭКГ-признаки ишемии при их наличии, ложное чувство безопасности может возникнуть, когда первоначальная ЭКГ кажется нормальной. Предостережение при синдроме Велленса заключается в том, что многие пациенты имеют нормальную ЭКГ во время боли в груди и демонстрируют характерные паттерны ЭКГ только тогда, когда у них нет боли [5, 7]. Если боль возвращается, может произойти псевдонормализация ЭКГ, поскольку прекардиальная морфология зубца Т меняется с инвертированного на прямую. Кроме того, результаты ЭКГ у пациентов с синдромом Велленса часто являются динамичными, и паттерн типа А может трансформироваться в тип В или прогрессирование до инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМнST) [20, 1, 4]. Регистрация тенденций ЭКГ через частые промежутки времени, особенно после исчезновения боли, имеет решающее значение для выявления этого синдрома.

Уровень тропонина, наиболее чувствительного и специфического биомаркера сердечного повреждения, повышается в первые несколько часов после инфаркта и может оставаться определяемым в течение нескольких дней или недель [11]. Как и в случае с ЭКГ, необходимо измерять уровни тропонина у всех пациентов в момент появления симптомов и наблюдать тенденцию через последовательные интервалы. Уровни тропонина

отражают повреждение миокарда, но у пациентов с синдромом Велленса они нормальные или минимально повышены [21, 30, 14]. Дополнительные лабораторные исследования должны включать общий анализ крови, комплексную метаболическую оценку, уровень натрийуретических пептидов и коагуляционный анализ. При подозрении на тромбоз легочной артерии необходимо определить д-димерный уровень. Женщинам детородного возраста перед рентгенологическими исследованиями может потребоваться тест на беременность [21, 30, 9].

### Обсуждение

На сегодняшний день данные синдромы и паттерны остаются трудно диагностируемые, в связи с тем, что, многие практикующие врачи основываются на классическом алгоритме диагностики ОКС. Ни один клинический симптом не является специфичным для синдрома Велленса и паттерна Аслангера. Пациенты с острой коронарной окклюзией могут иметь несколько различных симптомов, чаще всего стенокардию, боль или чувство давления в груди. Загрудинное чувство давления в груди, возникающее при нагрузке и уменьшающееся в покое, считается классической картиной ОКС. Часто наблюдается иррадиация боли в челюсть, шею или любую руку, которая может сопровождаться тошнотой, рвотой или потливостью. Атипичные симптомы включают одышку; плевритная боль в груди; боли в эпигастральной области; расстройство желудка; усталость; изолированная боль челюсти, шеи или руки; и обморок. Особые группы населения, включая женщин, пациентов с диабетом и пожилых людей, с большей вероятностью будут иметь атипичные проявления ОКС, поэтому необходимо поддерживать низкий порог для получения ЭКГ в 12 отведениях, если это показано в этих группах. Некоторые пациенты могут откладывать обращение за медицинской помощью и по прибытии могут обращаться без активной боли.

Результаты физикального обследования при ОКС переменны и неспецифичны для синдрома Велленса и паттерна Аслангера. У пациентов со значительной ишемией или инфарктом могут наблюдаться признаки гемодинамической нестабильности и шока. Нарушения жизненно важных функций могут включать гипотонию, тахикардию или брадикардию и гипоксию. У пациентов могут развиваться аритмии. Результаты физикального обследования могут включать базиллярные хрипы, потливость и холодные липкие конечности. У пациентов также может развиваться сердечная недостаточность из-за дисфункции желудочков. Аускультация грудной клетки может выявить ритм галопа, парадоксальное расщепление звука S или митральную регургитацию. И наоборот, медицинский осмотр может показаться ничем не примечательным [2].

### Заключение

В данном обзоре основное внимание уделяется публикациям, посвященным электрокардиографическому выявлению паттерна Аслангера и синдрома Велленса. Использование 12-канальной ЭКГ в комплексном обследовании помогает на ранней стадии диагностировать любой из данных паттернов, что может привести к ранней реваскуляризации и реперфузии данной когорты пациентов. Обзор указывает на то, что Синдром Велленса

и паттерн Аслангера в современной кардиологии недостаточно изучены и не в полной мере внедрены в практическое здравоохранение, однако современные клиники активно используют доработанные собственные алгоритмы для оптимизации эффективного и своевременного лечения пациентов с ОКС. Также не существует единого алгоритма по выявлению и тактики ведения пациентов с данными синдромами и паттернами. Дальнейшее изучение данных синдромов и паттернов, безусловно, помогут ранней диагностики и своевременной реваскуляризации коронарных артерий.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Вклад авторов:** все авторы внесли равноценный вклад при написании статьи.

**Финансирование:** Это исследование не получило внешнего финансирования.

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. Abbas A.E., Boura J.A., Brewington S.D., Dixon S.R., O'Neill W.W., Grines C.L. Acute angiographic analysis of non-ST-segment elevation acute myocardial infarction // *Am. J. Cardiol.* 2004. 94, 907–909.
2. Abulaiti A., Aini R., Xu H., Song Z. A special case of Wellens' syndrome // *J Cardiovasc Dis Res.* 2013. 4(1):51-54.
3. Ahmed A.S., Kumar S. Intimidating electrocardiographic changes in an asymptomatic patient: arterial pulse tapping artifact // *Indian J Clin Cardiol* 2021. 2, 110–111.
4. Amsterdam E.A., Wenger N.K., Brindis R.G. et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines // *Circulation.* 2014. 130(25):e344-e426.
5. Arbane M., Goy J.J. Prediction of the site of total occlusion in the left anterior descending coronary artery using admission electrocardiogram in anterior wall acute myocardial infarction // *Am J Cardiol.* 2000. 85:487–91.
6. Arshad S., Ferrick N.J., Monrad E.S. et al. Prevalence and association of the Wellens' sign with coronary artery disease in an ethnically diverse urban population // *J Electrocardiol.* 2020. 62:211-215.
7. Aslanger E., Bjerregaard P. Mystery of "bizarre electrocardiogram" solved // *J Electrocardiol.* 2011, 44: 810–811.
8. Aslanger E., Yalin K. Electromechanical association: a subtle electrocardiogram artifact // *J Electrocardiol.* 2012. 45: 15–17.
9. Aslanger E., Yıldırım Türk Ö., Bozbeyoğlu E. et al. A simplified formula discriminating subtle anterior wall myocardial infarction from normal variant ST-segment elevation // *Am J Cardiol.* 2018. 122:1303-1309. 10.1016/j.amjcard.2018.06.053
10. Aslanger E., Yıldırım Türk Ö., Şimşek B. et al. A new electrocardiographic pattern indicating inferior myocardial infarction // *J Electrocardiol.* 2020, 61:41-46. 10.1016/j.jelectrocard.2020.04.008
11. Aslanger E. An unusual electrocardiogram artifact in a patient with near syncope // *J Electrocardiol.* 2010, 43: 686–688.
12. Aslanger E.K., Meyers H.P., Smith S.W. Recognizing electrocardiographically subtle occlusion myocardial infarction and differentiating it from mimics: ten steps to or away from cath lab // *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2021, 49:488-500. 10.5543/TKDA.2021.21026
13. Aslanger E.K., Meyers H.P., Smith S.W. Time for a new paradigm shift in myocardial infarction // *Anatol J Cardiol.* 2021, 25:156-162.
14. Aslanger E.K., Meyers P.H., Smith S.W. STEMI: a transitional fossil in MI classification? // *J Electrocardiol.* 2021, 65:163-169. 10.1016/j.jelectrocard.2021.02.001
15. Austen W.G., Edwards J.E., Frye R.L. et al. A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. Report of the Ad Hoc Committee for Grading of Coronary Artery Disease, Council on Cardiovascular Surgery, American Heart Association // *Circulation.* 1975. 51(4 suppl):5-40.
16. Bozbeyoğlu E., Aslanger E., Yıldırım Türk Ö., Şimşek B., Hünük B., Karabay C.Y. et al. The established electrocardiographic classification of anterior wall myocardial infarction misguides clinicians in terms of infarct location, extent and prognosis // *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2019. 24:e12628.
17. Bozbeyoğlu E., Aslanger E., Yıldırım Türk Ö., Şimşek B., Karabay C.Y., Türer A. et al. An algorithm for the differentiation of the infarct territory in difficult to discern electrocardiograms // *J Electrocardiol.* 2018. 51:1055–60.
18. Bozbeyoğlu E., Yıldırım Türk Ö., Aslanger E., Şimşek B., Karabay C.Y., Özveren O. et al. Is the inferior ST-segment elevation in anterior myocardial infarction reliable in prediction of wrap-around left anterior descending artery occlusion? // *Anatol J Cardiol.* 2019. 21:253–8.
19. Braunwald E., Antman E.M., Beasley J.W., et al., ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients with Unstable Angina) // *J. Am. Coll. Cardiol.* 36 (2000) 970–1062.
20. Chang Q., Xu Z., Fu N. et al. An unexpected ECG finding // *BMJ* 2023; 380: e072333.
21. Davies M.J. Coronary disease: the pathophysiology of acute coronary syndromes // *Heart.* 2000. 83(3):361-366.
22. Durant E., Singh A. Acute first diagonal artery occlusion: a characteristic pattern of ST-elevation in noncontiguous leads // *Am J Emerg Med.* 2015. 33:1326.e3-5.
23. Engelen D.J., Gorgels A.P., Cheriex E.C., De Muinck E.D., Ophuis A.J., Dassen W.R. et al. Value of the electrocardiogram in localizing the occlusion site in the left anterior descending coronary artery in acute anterior myocardial infarction // *J Am Coll Cardiol.* 1999. 34:389–95.
24. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomized trials of more than 1000 patients // *Lancet.* 1994. 343: 311-22.
25. Fiol M., Carrillo A., Cygankiewicz I., Velasco J., Riera M., Bayés-Genis A. et al. A new electrocardiographic algorithm to locate the occlusion in left anterior descending coronary artery // *Clin Cardiol.* 2009. 32:E1–6.
26. Fiol M., Cygankiewicz I., Guindo J., Flotats A., Genis A.B., Carreras F. et al. Evolving myocardial infarction

with ST elevation: ups and downs of ST in different leads identifies the culprit artery and location of the occlusion. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2004. 9:180–6.

27. *Günlü S., Demir M.* Comparison of tenecteplase versus alteplase in STEMI patients treated with ticagrelor: a cross-sectional study // *Am J Emerg Med.* 2022, 58:52-56. 10.1016/j.ajem.2022.05.021

28. *Gursoy H.T., Dereagzi S.F., Caliskan U. et al.* An electrocardiographic clue for pseudo-myocardial infarction due to arterial pulse-tapping artifact: Aslanger's sign // *J Innov Card Rhythm Manag.* 2021. 12: 4685–4687.

29. *He Y.* Uncovering the truth of electromechanical association artifact with limb lead electrodes-reply // *JAMA Intern Med.* 2022. 182: 455.

30. *Ibanez B., James S., Agewall S. et al.* ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart J.* 2018. 39 119–177.

31. *Khan A.R., Golwala H., Tripathi A. et al.* Impact of total occlusion of culprit artery in acute non-ST elevation myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis // *Eur. Heart J.* 2007. 38 3082–3089.

32. *Khan A.R., Golwala H., Tripathi A. et al.* Impact of total occlusion of culprit artery in acute non-ST elevation myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis // *Eur Heart J.* 2017, 38:3082-3089.10.1093/eurheartj/ehx418

33. *Kobayashi A., Misumida N., Aoi S., Kanei Y.* Prevalence and clinical implication of Wellens' sign in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction // *Cardiol Res.* 2019. 10(3):135-141.

34. *Kontos M.C., Kurz M.C., Roberts C.S., et al.* An evaluation of the accuracy of emergency physician activation of the cardiac catheterization laboratory for patients with suspected ST-segment elevation myocardial infarction // *Ann. Emerg. Med.* 2010. 55. 423–430.

35. *Kontos M.C., de Lemos J.A., Deitelzweig S.B. et al.* 2022 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Evaluation and Disposition of Acute Chest Pain in the Emergency Department: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee // *J Am Coll Cardiol.* 2022, 80:1925-1960.

36. *Koyama Y., Hansen P.S., Hanratty C.G., Nelson G.I., Rasmussen H.H.,* Prevalence of coronary occlusion and outcome of an immediate invasive strategy in suspected acute myocardial infarction with and without ST-segment elevation // *Am. J. Cardiol.* 2002. 90. 579–584.

37. *Larson D.M., Menssen K.M., Sharkey S.W. et al.* “False-positive” cardiac catheterization laboratory activation among patients with suspected STsegment elevation myocardial infarction // *JAMA.* 2007. 298. 2754–2760.

38. *Li C., Chang Q., Yu L. et al.* An electrocardiographic artifact synchronized with the cardiac rhythm: a case report // *Ann Intern Med* 2022. 175: 456–458.

39. *Martí D., Mestre J.L., Salido L., et al.* Incidence, angiographic features, and outcomes of patients presenting with subtle ST-elevation myocardial infarction // *Am. Heart J.* 2014. 168. 884–890.

40. *Marzlin K.M.* Wellens Syndrome // *AACN Adv Crit Care.* 2018 Fall. 29(3):360-364.

41. *McCabe J.M., Armstrong E.J., Kulkarni A. et al.* Prevalence and factors associated with false-positive ST-segment elevation myocardial infarction diagnoses at primary percutaneous coronary intervention-capable centers: a report from the Activate-SF registry // *Arch. Intern. Med.* 2012. 172 864–871.

42. *Miyauchi E., Kuwazuru K., Arikawa R., Tokutake D., Chaen H., Oketani N., Ohishi M.* Clinical Features of the Aslanger Pattern to Compensate for the Limitation of ST-Elevation Myocardial Infarction (STEMI) Criteria // *Cureus.* 2023 Jan 1. 15(1):e33227. doi: 10.7759/cureus.33227. PMID: 36601361. PMCID: PMC9805815.

43. *Moore K.L., Dalley A.F., Agur A.M.R.* Thorax. In: *Clinically Oriented Anatomy.* 7th ed. Baltimore, MD: Lippincott, Williams & Wilkins; 2014:145,148-149,160.

44. *Morris N., Howard L.* BET1: in patients with suspected acute coronary syndrome, does wellens' sign on the electrocardiograph identify critical left anterior descending artery stenosis? // *Emergency Medicine Journal,* 2017. vol. 34, no. 4, pp. 264.

45. *O'Gara P.T., Kushner F.G., Ascheim D.D. et al.* ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013. 61. e78–e140.

46. *O'Gara P.T., Kushner F.G., Ascheim D.D. et al.* 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians and Society for Cardiovascular Angiography and Interventions // *Catheter Cardiovasc Interv.* 2013, 82:E1-E27. 10.1002/ccd.24776

47. *Ogobuiro I., Wehrle C.J., Tuma F.* Anatomy, thorax, heart coronary arteries. In: *StatPearls.* Treasure Island, FL: StatPearls Publishing; 2022. www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534790. Accessed October 19, 2022.

48. *Pendell Meyers H., Bracey A., Lee D. et al.* Accuracy of OMI ECG findings versus STEMI criteria for diagnosis of acute coronary occlusion myocardial infarction // *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2021, 33:100767. 10.1016/j.ijcha.2021.100767

49. *Pride Y.B., Tung P., Mohanavelu S., et al.* Angiographic and clinical outcomes among patients with acute coronary syndromes presenting with isolated anterior ST-segment depressions: a TRITON-TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction 38) substudy // *JACC Cardiovasc Interv.* 2010. 3 806–811.

50. *Rajendran G., Muthanikkatt A.M., Nathan B.* Not all waves are factual // *Circulation* 2021. 144: 751–753.

51. *Ramanathan S., Soaly E., Cherian A., Heidous M.A.* 'T' twist: Wellens syndrome // *QJM.* 2019 May 01/ 112(5):373-374.

52. *Rehman I., Kerndt C.C., Rehman A.* Anatomy, thorax, heart left anterior descending (LAD) artery. In: *StatPearls.* Treasure Island, FL: StatPearls Publishing;

2022. [www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482375](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482375). Accessed October 19, 2022.

53. Rhinehardt J., Brady W.J., Perron A.D., Mattu A. Electrocardiographic manifestations of Wellens' syndrome // *Am J Emerg Med*. 2002. 20(7):638-643.

54. Schears M.R., Sleigh B.C., Ganti L. Wellen's syndrome: is one electrocardiogram good and plenty? // *Cureus*. 2019. 11(4):e4394.

55. Schmitt C., Lehmann G., Schmieder S., Karch M., Neumann F.J., Schömig A. Diagnosis of acute myocardial infarction in angiographically documented occluded infarct vessel: limitations of ST-segment elevation in standard and extended ECG leads, *Chest*. 2001. 120 1540–1546.

56. Sclarovsky S., Bimbaum Y., Solodky A., Zafir N., Wurzel M., Rechavia E. Isolated midanterior myocardial infarction: a special electrocardiographic sub-type of acute myocardial infarction consisting of ST-elevation in non-consecutive leads and two different morphologic types of ST-depression // *Int J Cardiol*. 1994. 46:37–47

57. Singh D., Suliman I., Chyshkevych I., Dabage N. A Pathognomonic Electrocardiogram That Requires Urgent Percutaneous Intervention: A Case of Wellens Syndrome in a Previously Healthy 55-Year-Old Male // *Am J Case Rep*. 2019 Jan 28. 20:117-120.

58. Smilowitz N.R., Galloway A.C., Ohman E.M., Rao S.V., Bangalore S., Katz S.D., Hochman J.S. Coronary revascularization and circulatory support strategies in patients with myocardial infarction, multi-vessel coronary artery disease, and cardiogenic shock: insights from an international survey // *Am Heart J*. 2020, 225:55-59. 10.1016/j.ahj.2020.04.011

59. Suryawan I.G.R., Bakhriansyah J., Puspitasari M., et al. To reperfuse or not to reperfuse: a case report of Wellens' syndrome with suspected COVID-19 infection // *Egypt Heart J*. 2020. 72:58

60. Taglieri N., Saia F., Alessi L., Cinti L., Reggiani M.L., Lorenzini M. et al. Diagnostic performance of standard electrocardiogram for prediction of infarct related artery and site of coronary occlusion in unselected STEMI patients undergoing primary percutaneous coronary intervention // *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2014. 3:326–39.

61. Tahvanainen M., Nikus K.C., Holmvang L. et al. Factors associated with failure to identify the culprit artery by the electrocardiogram in inferior ST-elevation myocardial infarction // *J Electrocardiol*. 2011, 44:495-501.10.1016/j.jelectrocard.2011.04.005

62. Takahashi K., Morioka H., Uemura S. et al. Aslanger 's sign in 12-lead electrocardiogram // *Oxf Med Case Rep* 2023. 2023: omad017.

63. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., Chaitman B.R., Bax J.J., Morrow D.A., White H.D. Fourth universal

definition of myocardial infarction // *J Am Coll Cardiol*. 2018, 72:2231-2264. 10.1016/j.jacc.2018.08.1038

64. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., Chaitman B.R., Bax J.J., Morrow D.A., White H.D. Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction // *J Am Coll Cardiol*. 2018. 72: 2231–2264.

65. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S. et al. Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction // *J. Am. Coll. Cardiol*. 2018. 72. 2231–2264.

66. Van deWerk A. The history of coronary reperfusion // *Eur. Heart J*. 2014. 35 2510–251

67. Wang T.Y., Zhang M., Fu Y. et al. Incidence, distribution, and prognostic impact of occluded culprit arteries among patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes undergoing diagnostic angiography // *Am. Heart J*. 2009. 157. 716–723.

68. Wang X., Sun J., Feng Z., Gao Y., Sun C., Li G. Two case reports of Wellens' syndrome // *J Int Med Res*. 2018 Nov. 46(11):4845-4851.

69. Weber C., Brown K.N., Borger J. Anatomy, thorax, heart anomalous left anterior descending (LAD) artery. In: *StatPearls*. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing; 2022. [www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538162](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538162). Accessed October 19, 2022.

70. Wellen's syndrome: a rare case. Nagdev G., Chavan G., Aurangabadkar G.M. <http://10.7759/cureus.25158> // *Cureus*. 2022. 14:0.

71. Zhelev Z., Hyde C., Youngman E. et al. Diagnostic accuracy of single baseline measurement of Elecsys Troponin T high-sensitive assay for diagnosis of acute myocardial infarction in emergency department: systematic review and meta-analysis // *BMJ*. 2015, 350:h15. 10.1136/bmj.h15

72. Zhou L., Gong X., Chen H., et al. Characteristics of Wellens' Syndrome in the Current PCI Era: A Single-Center Retrospective Study // *Emerg Med Int*. 2023 Mar 24. 2023:8865553. doi: 10.1155/2023/8865553. PMID: 37008757; PMCID: PMC10065856.

73. Zhou L., Gong X., et al. Wellens' syndrome: incidence, characteristics, and long-term clinical outcomes // *BMC Cardiovascular Disorders*. 2022. 22:176–178. doi:10.1186/s12872-022-02560-6.

#### Контактная информация:

**Бикташев Дамир Бралиевич** – PhD, доцент кафедры внутренних болезней с курсом гастроэнтерологии, эндокринологии и пульмонологии НАО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан.

**Почтовый адрес:** Республика Казахстан, 010000, г. Астана, ул. Бейбитшилик, дом 49а.

**e-mail:** biktashevdamir@gmail.com

**Телефон:** + 7 701 965 95 37

Received: 29 August 2023 / Accepted: 24 October 2023 / Published online: 28 December 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.6.021

UDC 616-018-379-008.64

## **PARTICIPATION OF BIOMARKERS FABP4, ENDOCAN, PAI-1 TO THE DEVELOPMENT OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PREDIABETES CONDITION**

**Viktoriya F. Parakhina**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4250-6125>

**Yelena M. Laryushina**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-9590-690X>

**Olga A. Ponomareva**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-0222-5794>

<sup>1</sup> NCJSC «Medical University of Karaganda», Karaganda, Republic of Kazakhstan.

### **Abstract**

**Introduction.** The search of tools for the early detection of conditions associated with both carbohydrate metabolism disorders and the early development of endothelial dysfunction (ED), which subsequently leads to the development of cardiovascular events, continues currently. There are a large number of it for assessing these conditions, we settled on the most sensitive, reliable, economically low-cost methods: studying the biomarkers of endothelial dysfunction Endocan, FABP4, PAI-1 and ultrasound determination of intima media thickness in patients with prediabetes, risk of T2DM.

**Aim.** the participation and contribution of biomarkers: FABP4, Endocan, PAI-1 to study on the development of ED in patients with prediabetes.

**Search strategy.** This review primarily includes data from original studies, literature reviews found in Scopus, Web of Science, and Pubmed (Medline) databases, using appropriate keywords. The depth of the search was twenty years, due to the limited number of studies conducted on this topic and the relatively recent and growing interest of researchers in this field.

**Results.** All three biomarkers (FABP4, Endocan, PAI-1) appear in the early stages of endothelial dysfunction, when the development of cardiovascular events is reversible, which is the interest for the further research. Moreover, these biomarkers are responsible for different pathogenetic mechanisms of the development of endothelial dysfunction, and their combination allows one to immediately evaluate lipid metabolism disorders (FABP4), endothelial damage (Endocan), and increased thrombus formation (PAI-1). Thus, it is more accurate to establish the appearance of endothelial dysfunction in the early stages of carbohydrate metabolism disorder and prediabetes. It is worth noting that studies assessing the level of endothelial dysfunction biomarkers in patients with prediabetes and the risk T2DM have been poorly studied. And also their simultaneous association in conjunction with the study of intima media thickness in patients with prediabetes and the risk of T2DM has not been carried out at all.

**Conclusions.** It is scientific interest to study these markers of endothelial dysfunction at the prenosological stage, in the absence of vascular accidents manifested by diabetic micro - and macroangiopathies. Studying this issue will identify successful tools for future early detection and prevention of vascular injury and CVE.

**Keywords:** *endothelial dysfunction, biomarkers, prediabetes, cardiovascular events.*

### **Резюме**

## **УЧАСТИЕ БИОМАРКЕРОВ FABP4, ENDOCAN, PAI-1 В РАЗВИТИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ В УСЛОВИЯХ ПРЕДИАБЕТА**

**Виктория Ф. Парахина**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4250-6125>

**Елена М. Ларюшина**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-9590-690X>

**Ольга А. Понамарева**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-0222-5794>

<sup>1</sup> НАО «Медицинский Университет Караганды», г. Караганда, Республика Казахстан.

**Введение.** В настоящее время продолжается поиск инструментов для раннего выявления состояний, связанных как с нарушениями углеводного обмена, так и с ранним развитием эндотелиальной дисфункции (ЭД), приводящей в последующем к развитию сердечно-сосудистых событий (КВС). Для оценки этих состояний существует большое количество методик, мы остановились на наиболее чувствительных, надежных, экономически недорогих методах: оценка биомаркеров эндотелиальной дисфункции Endocan, FABP4, PAI-1 и ультразвуковое определение толщины интимы-медиа у пациентов с преддиабетом, риском развития СД2.

**Цель.** Изучить участие и вклад биомаркеров: FABP4, Эндокан, PAI-1 в развитие эндотелиальной дисфункции у пациентов с преддиабетом.

**Стратегия поиска.** В этот обзор в первую очередь включены данные оригинальных исследований, обзоров литературы, найденных в базах данных Scopus, Web of Science и Pubmed (Medline), с использованием соответствующих ключевых слов. Глубина поиска составила двадцатилетие из-за ограниченного количества исследований, проведенных по этой теме, а также относительно недавнего и растущего интереса исследователей в этой области.

**Результаты.** Все три биомаркера (FABP4, Эндокан, PAI-1) появляются на ранних стадиях ЭД, когда развитие КВС обратимо, что представляет интерес для дальнейших исследований и ранней диагностики эндотелиальных проблем и сосудистых катастроф. Более того, эти биомаркеры ответственны за разные патогенетические



механизмы развития эндотелиальной дисфункции, а их сочетание позволяет сразу оценить нарушения липидного обмена (FABP4), повреждение эндотелия (Endocan) и повышенное тромбообразование (PAI-1) и таким образом, точнее установить появление ЭД на ранних стадиях нарушения углеводного обмена и предиабета. Следует отметить, что исследования по оценке уровня биомаркеров эндотелиальной дисфункции у пациентов с предиабетом и риском СД2 не многочисленны. Более того, одновременная оценка их взаимосвязи в комплексе с исследованием толщины интимы-медиа у пациентов с предиабетом и риском развития СД2 вообще не проводились.

**Выводы.** Научный интерес представляет изучение этих маркеров ЭД на донозологическом этапе, при отсутствии сосудистых катастроф, проявляющихся диабетическими микро- и макроангиопатиями. Изучение данного вопроса позволит выявить успешные инструменты для будущего раннего выявления и предотвращения повреждения эндотелия сосудов и КВС.

**Ключевые слова:** эндотелиальная дисфункция, биомаркеры, преддиабет, сердечно-сосудистые события.

Түйіндеме

## **ПРЕДИАБЕТ ЖАҒДАЙЫНДА ЭНДОТЕЛИАЛДЫ ДИСФУНКЦИЯ ДАМУЫНА FABP4, ENDOCAN, PAI-1 БИОМЕРКЕРЛЕРІНІҢ ҚАТЫСУЫ**

**Виктория Ф. Парахина<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-4250-6125>

**Елена М. Ларюшина<sup>1</sup>**, <http://orcid.org/0000-0002-9590-690X>

**Ольга А. Понамарева<sup>1</sup>**, <http://orcid.org/0000-0002-0222-5794>

<sup>1</sup> «Қарағанды медицина университеті» КЕАҚ, Қарағанды қ., Қазақстан Республикасы.

**Кіріспе.** Қазіргі уақытта көмірсулар алмасуының бұзылуымен де, кейіннен кардиоваскулярлы оқиғаларының (КВО) дамуына әкелетін эндотелий дисфункциясының (ЭД) ерте дамуымен де байланысты жағдайларды ерте анықтау құралдарын іздеу жалғасуда. Бұл жағдайларды бағалаудың көптеген әдістері бар, біз ең сезімтал, сенімді және экономикалық тұрғыдан арзан әдістерге тоқтадық, олар: эндотелий дисфункциясының биомаркерлерін бағалау Endocan, FABP4, PAI-1 және 2 типті қант диабетінің даму қаупі бар, преддиабетпен ауыратын науқастарда интима-медиа қалыңдығын ультрадыбыстық анықтау.

**Мақсаты.** FABP4, Endocan, PAI-1 биомаркерлерінің преддиабетпен ауыратын науқастарда эндотелий дисфункциясының дамуына әсерін зерттеу.

**Іздеу стратегиясы.** Бұл шолуға, ең алдымен, сәйкес негізгі сөздерді пайдалана отырып, Scopus, Web of Science және Pubmed (Medline) дерекқорларында табылған түпнұсқа зерттеулерден, әдебиеттерге шолулардан алынған деректер кіреді. Бұл тақырып бойынша жүргізілген зерттеулердің шектеулі көлеміне және зерттеушілердің осы салаға деген салыстырмалы түрде жақында және өсіп келе жатқан қызығушылығына байланысты іздеу жиырма жыл тереңдікте жүргізілді.

**Нәтижелер.** Барлық үш биомаркер (FABP4, Endocan, PAI-1) эндотелий дисфункциясының ерте кезеңдерінде, кардиоваскулярлы оқиғалардың дамуы қайтымды болған кезде пайда болады, бұл әрі қарай зерттеу және эндотелий проблемалары мен тамырлық апаттарды ерте диагностикалау үшін қызығушылық тудырады. Сонымен қатар, бұл биомаркерлер эндотелий дисфункциясы дамуының өртүрлі патогенетикалық механизмдеріне жауап береді және олардың комбинациясы липидтер алмасуының бұзылуын (FABP4), эндотелийдің зақымдалуын (Endocan) және тромб түзілуінің жоғарылауын (PAI-1) дереу бағалауға мүмкіндік береді. Осылайша, көмірсулар алмасуының бұзылуының және преддиабеттің ерте кезеңдерінде эндотелий дисфункциясының пайда болуын анықтау дәлірек болады. Айта кету керек, преддиабет және 2 типті қант диабеті қаупі бар науқастарда эндотелий дисфункциясының биомаркерлерінің деңгейін бағалайтын зерттеулер аз зерттелген. Сондай-ақ, преддиабетпен ауыратын науқастарда интима-медиа қалыңдығын және 2 типті қант диабетінің даму қаупін зерттеумен бірге олардың бір мезгілде байланысын бағалау мүлде жүргізілмеген.

**Қорытынды.** Диабеттік микро- және макроангиопатиямен көрінетін тамырлық апаттар болмаған кезде эндотелий дисфункциясының осы маркерлерін зерттеу ғылыми қызығушылық тудырады. Бұл мәселені зерттеу болашақта қан тамырларының зақымдануы мен жүрек-қан тамырлары оқиғаларын ерте анықтау және алдын алу үшін табысты құралдарды анықтайды.

**Негізгі сөздер:** эндотелиалды дисфункция, биомаркерлер, преддиабет, жүрек-тамыр жағдайлары.

### **Bibliographic citation:**

Parakhina V.F., Laryushina Ye.M., Ponomareva O.A. Participation of biomarkers FABP4, Endocan, PAI-1 to the development of endothelial dysfunction in prediabetes condition // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 6, pp. 181-190. doi 10.34689/SH.2023.25.6.021

Парахина В.Ф., Ларюшина Е.М., Понамарева О.А. Участие биомаркеров FABP4, Endocan, PAI-1 в развитии эндотелиальной дисфункции в условиях предиабета // *Наука и Здравоохранение*. 2023. 6(Т.25). С. 181-190. doi 10.34689/SH.2023.25.6.021

Парахина В.Ф., Ларюшина Е.М., Понамарева О.А. Преддиабет жағдайында эндотелиалды дисфункция дамуына FABP4, Endocan, PAI-1 биомаркерлерінің қатысуы // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2023. 6 (Т.25). Б. 181-190. doi 10.34689/SH.2023.25.6.021

**Introduction**

The mortality rate from cardiovascular diseases (CVD) exceed 17.9 million in 2019, It was 32% of all mortality around the globe [21,37,78]. In Kazakhstan, this mortality was 25.9% [72,76]. CVD still remain the leading ones. However, an equally significant non-infectious disease is type 2 diabetes mellitus (T2DM) makes an important contribution to the development of endothelial dysfunction. Diabetes is also on the rise from year to year, increasing morbidity and mortality from it. The prevalence of T2DM in the Republic of Kazakhstan increased by 44% from 2004 to 2017, and amounted to 305,160 people in 2015 [4,77]. Beyond diabetes, more than 352.1 million has prediabetes including impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance. World health organization and International diabetes federation make prediction of prediabetes grown up to half a billion by 2045 [1,3,40]. This trend is caused by such modifiable risk factors of T2DM as overweight, obesity, unhealthy and junk food and sedentary habits. The global mortality from T2DM In 2016 reached 1.6 million. All carbohydrate metabolism disorders contributed to extra 2.2 million deaths, deteriorating the cardiovascular diseases (CVD) prevalence [2,40].

Prediabetes is a condition preceding T2DM, manifested by impaired carbohydrate metabolism in the form of fasting hyperglycemia, impaired glucose tolerance and euglycemic insulin resistance [9,61,67,71]. Furthermore, these risk factors lead not only to T2DM but also to development and progression of CVD [6,7,15,29,39,41,43,49,58,59,61,66,82]. According to a number of studies, an increase in the risk of cardiovascular complications and mortality from them is shown already at the stage of initial disorders of carbohydrate metabolism.

According to a study conducted by Wilson et al [75], the development of endothelial dysfunction and macrovascular complications in the form of adverse cardiovascular events may occur in the prediabetes stage. In a comparative study conducted by the DECODE Study Group, patients with IGT had a higher risk of death from all causes compared with controls without IGT. It was demonstrated that abnormal postprandial blood glucose levels were more significant than fasting glucose levels, and postprandial blood glucose levels were a predictor of all-cause, cardiovascular, and coronary artery disease mortality [28].

The search of tools for the early detection of conditions associated with both carbohydrate metabolism disorders and the early development of endothelial dysfunction, which subsequently leads to the development of cardiovascular events, continues currently. There are a large number of it for assessing these conditions, we settled on the most

sensitive, reliable, economically low-cost methods: studying the biomarkers of endothelial dysfunction Endocan, FABP4, PAI-1 and ultrasound determination of intima media thickness in patients with prediabetes, risk of T2DM.

Such Biomarkers as Endocan, FABP4, PAI-1 [50,51,63] are early markers of endothelial dysfunction (ED), which launches insulin resistance (IR), subsequently various disorders of carbohydrate metabolism, including hyperglycemia, IGT. IR and hyperglycemia determined the development of oxidative stress, with the accumulation of reactive oxygen species, manifesting by decreased production of endothelium-relaxing factors. IR leads to increased liver release of FFAs due to lipolysis, leading to changes in the lipid profile with increased levels of triglycerides (TG), Very low density lipoproteins (VLDL) cholesterol, increased lipoprotein remnants, apolipoprotein B synthesis and small dense LDL particles, leading to atherogenic dyslipidemia.

Thus, these markers may reflect endothelial dysfunction in the early stages of the development T2DM, as well as cardiovascular diseases (CVD) reflecting early vascular remodeling, and atherosclerosis.

**Aim.** Is to investigate scientific literature about the impact of FABP4, Endocan, PAI-1 biomarkers on the endothelial dysfunction in patients with prediabetes.

**A search strategy** has been developed to conduct a literature review of participation of biomarkers FABP4, Endocan, PAI-1 to the development of endothelial dysfunction in prediabetes condition. Thus, this review primarily includes data from original studies, literature reviews found in Scopus, Web of Science, and Pubmed (Medline) databases, using appropriate keywords. The depth of the search was twenty years, 2001-2022 due to the limited number of studies conducted on this topic and the relatively recent and growing interest of researchers in this field. It was decided to expand the depth of the search due to the presence of earlier articles devoted to the level and location of biomarker formation under experimental conditions, which was basic knowledge that could not be ignored. These studies were experimental, have not lost their validity, and were carried out as closely as possible in accordance with modern standards of scientific research. These articles served as the basis for understanding the beginning of the synthesis of ED biomarkers. *Inclusion criteria:* data from randomized cohort studies conducted on large populations of subjects, meta-analyses, systematic reviews and full-length articles describing original studies were used. *Exclusion criteria:* articles describing isolated cases, conference abstracts, personal communications, and newspaper publications were excluded.

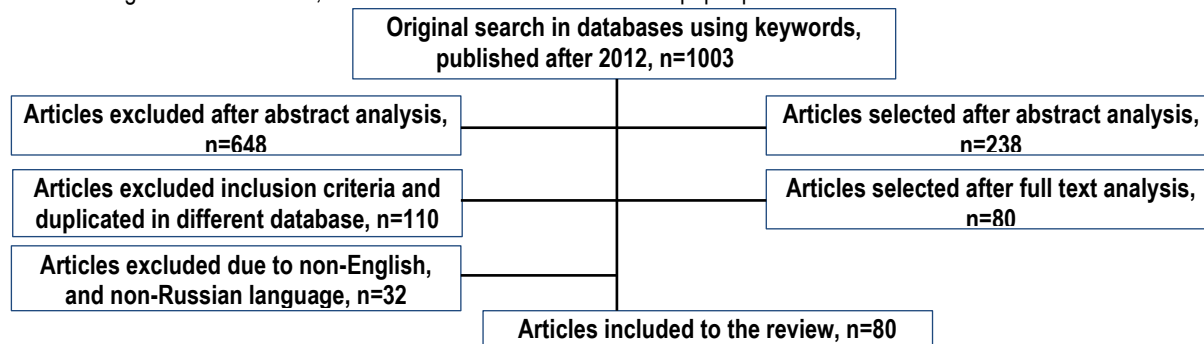


Figure 1. Search algorithm.

### **Endothelial dysfunction biomarkers in a different carbohydrate metabolism disorder.**

#### **Fatty acid binding protein 4 (FABP4)**

Plasma fatty acid binding proteins (FABPs) belong to a family of proteins with a tissue-specific distribution. Its biological role is in the cellular uptake and transport of fatty acids, along with the organization of metabolic and inflammatory pathways and the regulation of gene expression [38].

FABP4 mainly produced by adipose tissue and macrophages; huge amount of it is synthesized in mature adipocytes [54] and has been detected by standard plasma immune assay [79,80]. Investigation of FABP4 expression provides controversial results. Drolet R. et al. revealed that FABP4 is produced in a various types of adipose tissue [30]. Fisher RM et al. found that FABP4 is more produced by subcutaneous adipose tissue than visceral, regardless of the presence or absence of the obesity [35]. However, Clemente-Postigo M. and et. did not identify significant differences in FABP4 concentrations in subcutaneous and visceral adipose tissue [25].

Despite that role of FABP4 is not completely investigated, researchers have found its link with insulin sensitivity, participation in lipid metabolism and inflammation [14]. Nowadays, researchers test the hypothesis of FABP4 as a main signaling biochemical mediator of interaction between adipocytes and macrophages in adipose tissue. In the experimental study on mice strains with neutralized FABP4 proteins, researchers revealed reducing obesity-induced IR, IGT and atherosclerosis, moreover, mice's adipocytes performed reduced efficiency of lipolysis [55]. A decrease in plasma concentrations of FABP4 and apolipoprotein E in experimental mice showed a slowdown in the development of atherosclerotic plaque [55]. Numerous studies found association between FABP4 plasma concentration and metabolic syndrome, diabetes, familial combined hyperlipidemia and CVD [12,17,18,19,20,26]. The strong correlation between FABP4 and obesity, metabolic syndrome and high cardiovascular risk were illustrated by the study conducted by Koh J.H et al. [46]. It can be argued that FABP4 is a powerful and early biomarker of metabolic risk in individuals with metabolic syndrome and T2DM in other prospective studies [70,73]. Accordingly, the role of FABP4 can be scaled to estimation of CVD. 51.

In a study was conducted by Laryushina et al. was investigated link between high concentration of FABP4 and risks of T2DM and cardiovascular events [51].

The main mechanism of endothelial damage when studying the FABP4 biomarker is atherogenic dyslipidemia, launch development of atherosclerosis, endothelial dysfunction and adverse cardiovascular events [16]. Yeung D.C.Y et al. [81] found direct link between of increasing FABP4 concentration and thickness of carotid intima-media.

As a result, the studies hold promise for using plasma FABP4 as marker of inflammation in adipose tissue that mediate the development of insulin resistance, T2DM, and atherosclerosis. In addition, this FABP4 biomarker may become a potential target for the treatment of metabolic disorders and both metabolic and cardiovascular diseases caused by them [36].

#### **Endocan (endothelin-1 molecule)**

The Endocan biomarker is also involved in the development of endothelial dysfunction, and may be a new potential marker of immunoinflammatory processes associated with cardiometabolic risk. Endocan (endothelin-1 molecule) is an endothelial cell-specific molecule, a vasopressor agent, whose structure is a proteoglycan secreted by the endothelium. With the help of glycan domains, it can bind to hepatocyte growth factor and increase mitogenic activity in the lumen of the vessels, in the organs most specific for this marker, such as the lungs and kidneys [68].

A genetic study on the expression of the Endocan mRNA marker [68] revealed that its work is regulated by the following cytokines: TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  and IFN $\gamma$ . Endocan has been shown to contribute to the inhibition of spontaneous leukocyte adhesion to the endothelium or the random migration of leukocytes into the blood through the vessel wall, and thus participates in critical tissue-specific, leukocyte-endothelial cell interactions.

Prospective studies have revealed a relationship between increased Endocan concentrations and CVD, including arterial hypertension, coronary heart disease, and episodes of acute myocardial infarction [11,47,48,65]. A positive association has been established between the level of this biomarker of endothelial dysfunction and intima-media thickness and subclinical atherosclerosis [53]. These studies indicate the presence of endothelial dysfunction in this category of patients, which is reflected by a high concentration of it.

The results of scientific work on the relationship between metabolic disorders, risks of T2DM and Endocan levels are few. An increase in the level of the Endocan biomarker was detected in patients with verified T2DM, in a patients with control hyperglucemia [8], and in individuals with T2DM in uncontrolled hyperglycemia conditions [24]. An increase concentration of the Endocan biomarker was recorded predominantly in patients with T2DM, in a pilot study non-alcoholic fatty liver disease [27]. However, the results of these studies only allowed us to establish a fait accompli of ED, and indicate a predictable result in the form of an increase in the Endocan biomarker and the presence of ED as a result of diabetes. No relationship has been established regarding the appearance of the Endocan biomarker as a manifestation of early ED in patients at the stage of prediabetes.

#### **Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)**

The Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) is a coronary artery disease biomarker whose significance is in a fast-acting inhibition of fibrinolysis [10]. In the number of studies, PAI-1 is believed as one of the risk factors initiates atherosclerotic process [32,74].

It is known that PAI-1 is not only secreted by endothelial and smooth muscle cells, but also produces in adipose tissue cells, including preadipocytes, mature adipocytes, and macrophages that was proved in several studies [13,62]. There is literature evidence that hyperglycemia can affect PAI-1 levels. Chen Y-Q et al [23], demonstrated that hyperglycemia may activate PAI-1 gene promoter in vascular smooth muscle cells in a mice strains. It can be assumed that PAI-1 has similar atherothrombotic effect in prediabetic patients. In experiments on mice, the lowering

of PAI-1 was identified under diet control and hypoglycemic agents, that led to normalization of insulin sensitivity.

In parallel with atherogenesis PAI-1 may serve as a predictor of the development of T2DM [33,34,69, 50]. In a study was conducted by *Laryushina Ye.M. et al.* was investigated interrelations between high PAI-1 concentrations and adverse cardiovascular events development among prediabetic patients [50]. *Andreas Festa A. et al.* in a prospective study revealed the role of PAI-1 as a biomarker of IR along with such standard risk factors as BMI, waist circumference, gender, age, and smoking. In this study, T2DM was found in 16.6% of participants after a 5-year follow-up period [33].

However, there is a research gap in the knowledge of atherosclerotic plaque formation under the influence of elevated PAI-1 concentration.

*Jung R.G et al.* in the meta-analysis taken from 38 relevant articles [45] have identified relationships between PAI-1 and adverse cardiovascular events. Increasing of PAI-1 level was associated with myocardial infarction and stroke among 11557 patients included in meta-analysis PAI-1. However, the prediction model which was used in meta-analysis did not take into account the parameters of carbohydrate metabolism disorder. The prediction model estimating the impact of PAI-1 adverse cardiovascular events in prediabetic patients might be the future scientific interest.

As a result, the future is needed to evaluate the common impact of biomarkers Endocan, FABP4, PAI-1 and ED and further risk of averse cardiovascular events in patients with prediabetes.

#### **Intima Media Thickness and biomarkers (FABP4, Endocan, PAI-1).**

An increase of intima media thickness (IMT) to be considered as a preclinical stage of atherosclerosis base on ultrasound investigation [42,44,60]. There are few studies that have found that IMT is influenced by glucose levels [31], glycemic variability in patients with type 1 diabetes [22], and glycemic fluctuations in patients with type 2 diabetes [52, 63].

A weak but statistically significant relationship was found between IMT and the level of postprandial glycemia, according to a meta-analysis [31]. Both parameters were associated with a cardiovascular event [58]; the higher the glycemia (from normoglycemic patients with IGT to patients with diabetes), the higher the odds of cardiovascular events [83].

However, studies assessing the level of the FABP4, Endocan, PAI-1 biomarkers and its effect on IMT in patients with prediabetes, risk of T2DM have not been conducted.

#### **Endothelial dysfunction and it biomarkers (FABP4, Endocan, PAI-1) in insulin resistance conditions and prediabetes.**

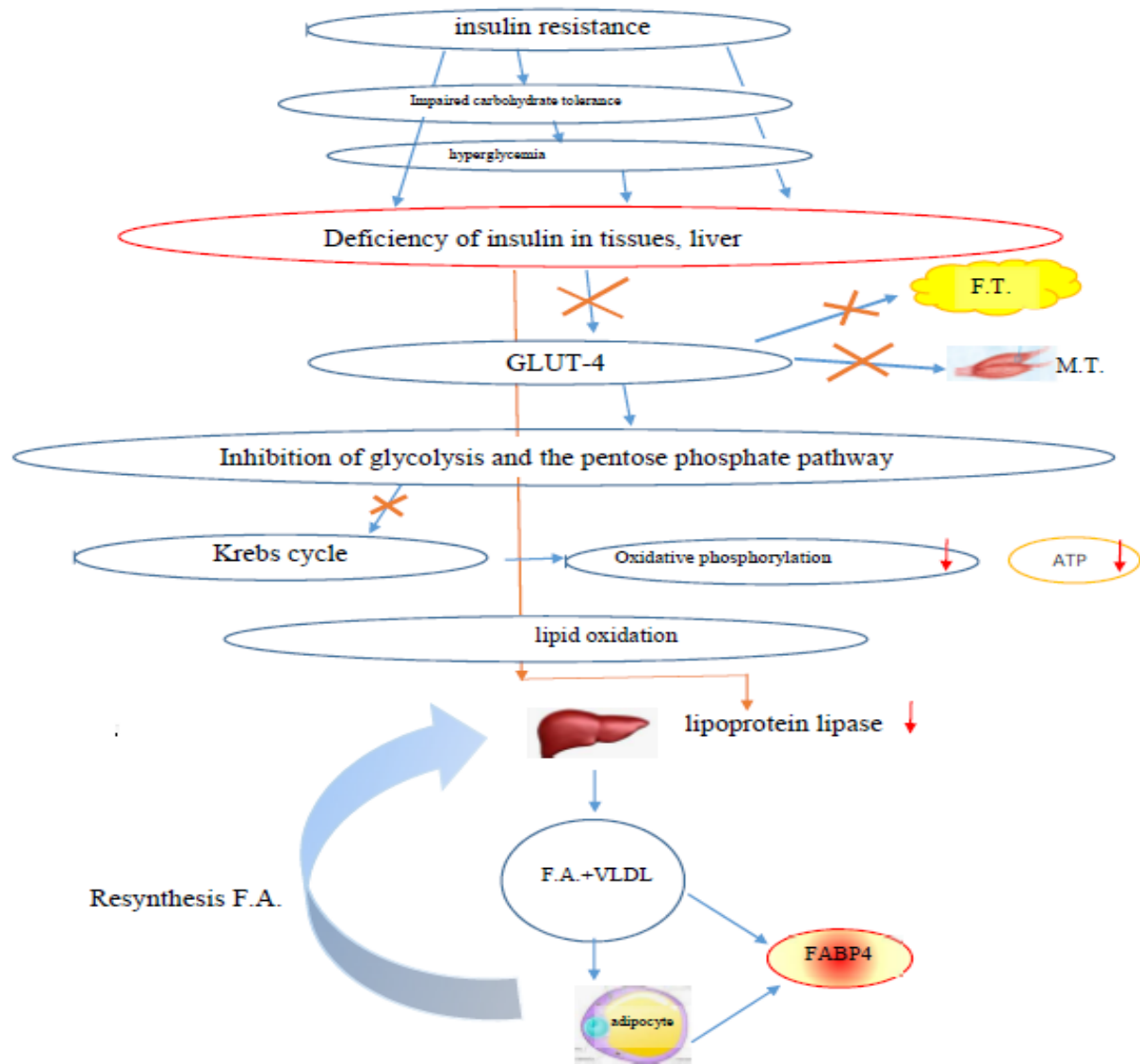
The pathogenesis of endothelial dysfunction has a similar mechanism in patients with prediabetes as same as T2DM. Obesity develops in conditions where the supply of nutrients exceeds the body's expenditure, under certain conditions, as a result of an increased intake of foods containing easily digestible carbohydrates.

An important role in this pathogenesis is played by a hereditary factor, which ultimately leads to insulin resistance (IR) and impaired tolerance to carbohydrates. Glucose utilization decreases by peripheral tissues, which in turn increases glucose production by the liver, under IR conditions.

Hyperglycemia stimulates even greater insulin secretion, causing hyperinsulinemia (HI) [9,66]. This condition causes dysfunction of pancreatic  $\beta$  cells, and high levels of free fatty acids further impair tissue glucose uptake, increasing IR and HI, leading to the phenomenon of lipotoxicity (decreased insulin production in the pancreas, against the background of high levels of free fatty acids) [40]. Thus, this condition leads to insulin deficiency in the tissues and liver. The translocation of GLUT-4, a glucose transport protein, into tissues, in particular muscle and adipose tissue, is disrupted. Next, glycolysis and the pentose phosphate pathway are inhibited, the Krebs cycle is disrupted, oxidative phosphorylation slows down accordingly, and as a result, energy deficiency occurs (NADPH<sub>2</sub>), in the form of the final product of the Krebs cycle - ATP deficiency. Ultimately, hyperglycemia develops. The energy deficit is replenished via an alternative pathway due to lipid oxidation in this category of patients. The enzyme lipoprotein lipase, in the absence of insulin resistance in a normally functioning body, promotes the transfer of fatty acids in very low density lipoproteins (VLDL) from the liver to adipose tissue (adipocytes). And when insulin resistance develops, lipoproteinase activity decreases, which leads to the accumulation of fatty acids and VLDL in the blood, their oversaturation of adipocytes, and their resynthesis in the liver, which ultimately leads to fatty hepatosis. At this stage of excess fatty acids and VLDL in the bloodstream, the activity of the studied biomarker FABP4 increases; a high level of this marker indicates an early phase of endothelial dysfunction and atherosclerosis (Figure 1).

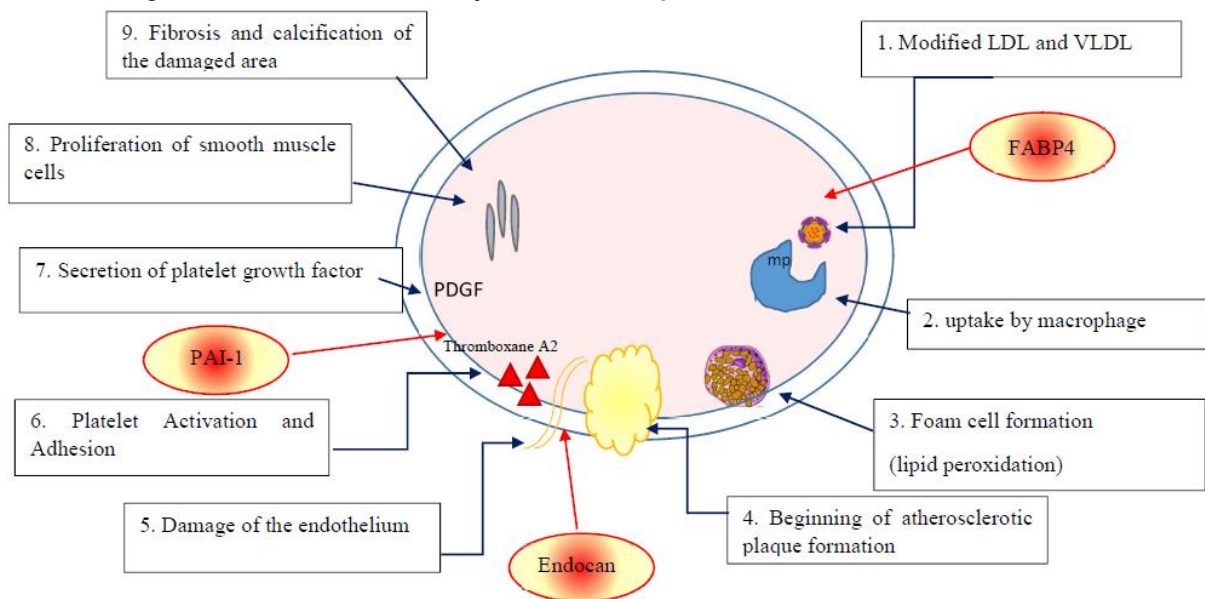
Changes in the conformation of LP occur under conditions of excess and circulation of LDL, VLDL against the background of hyperglycemia, they can glycosylate, aggregate, become peroxidized under the influence of free radicals, and finally become immunogenically active and form complexes with antibodies. As a result of lipid peroxidation, such a modified lipid (LDL, VLDL) is recognized by the macrophage as foreign, captured by it, excess amounts of cholesterol, forcing the latter to absorb excessive amounts of cholesterol, then the macrophages turn into foam cells. Foam cells can invade the subendothelial space causing endothelial damage.

The key, initial process of endothelial dysfunction and atherosclerosis is damage to the endothelium as a result of lipid peroxidation by foam cells. At this stage, the next biomarker Endocan appears, reflecting early endothelial dysfunction, even at the stage of atherosclerotic plaque formation. Subsequently, platelets are activated and aggregated, which secrete thromboxane A<sub>2</sub>. At the same time, the last studied biomarker PAI-1 is synthesized, which, along with platelets, leads to the formation of a blood clot. Next, platelet-derived growth factor is formed, which triggers the proliferation of smooth muscle cells. Thus, the atherosclerotic plaque receives a fibrous capsule, becomes denser, and a capsule is formed. In the final stages, the plaque grows with collagen and elastin, is saturated with Ca<sup>+</sup> salts and becomes denser. At the last stage of the formation of an atherosclerotic plaque, repeated thrombosis and inflammation are possible, with a decrease in the lumen of the coronary vessel and the development of fatal and non-fatal cardiovascular events (Figure 2).



**Abbreviations:** *F.T.* - Fat tissue, *M.T.* – muscle tissue, *F.A.* - fatty acids, *VLDL* - very low density lipoproteins, *ATP* - adenosine triphosphate.

**Figure 2. Scheme of endothelial dysfunction development in conditions of insulin resistance.**



**Abbreviations:** *VLDL* - very low density lipoproteins, *LDL* - low density lipoproteins, *MP* – macrophage.  
**Figure 3. Scheme of endothelial dysfunction development in conditions of insulin resistance. Continuation.**

All three biomarkers (FABP4, Endocan, PAI-1) appear in the early stages of endothelial dysfunction, when the development of adverse cardiovascular events is reversible, which is the interest for the further research. Moreover, these biomarkers are responsible for different pathogenetic mechanisms of the development of endothelial dysfunction, and their combination allows one to immediately evaluate lipid metabolism disorders (FABP4), endothelial damage (Endocan), and increased thrombus formation (PAI-1). Thus, it is more accurate to establish the appearance of endothelial dysfunction in the early stages of carbohydrate metabolism disorder and prediabetes.

#### Conclusion.

In conclusion, it is necessary to note that there are a sufficient number of theories explaining the increase in the concentration of endothelial dysfunction biomarkers in various pathological conditions, such as obesity, hyperglycemia, and insulin resistance.

It is worth noting that studies assessing the level of endothelial dysfunction biomarkers in patients with prediabetes and the risk T2DM have been poorly studied. And also their simultaneous association in conjunction with the study of intima media thickness in patients with prediabetes and the risk of T2DM has not been carried out at all. It is scientific interest to study these markers of endothelial dysfunction at the prenosological stage, in the absence of vascular accidents manifested by diabetic micro- and macroangiopathies. Considering insulin resistance as the most important link in the pathogenesis of T2DM, it should be noted that currently there is a need to conduct research in the field of endothelial problems at the stage of prediabetes. Studying this issue will identify successful tools for future early detection and prevention of vascular injury and CVE.

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

**Funding:** No

**Authors contributed.** All authors contributed equally.

**Publication details:** The authors assure that the review has not been published anywhere else and is not under review in another journal.

#### Literature:

1. *Атлас диабета. IDF* (International Diabetes Federation). Седьмое издание, Брюссель, Бельгия. 2015 год. С. 90-94

2. Всемирная организация здравоохранения. Информационный бюллетень. Диабет. Ноябрь 2016. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/ru/> (Дата обращения: 1.12.2023)

3. Всемирная Организация Здравоохранения. Профили сахарного диабета в странах, 2016. Женева, Швейцария, 2016. [http://who.int/diabetes/country-profiles/kaz\\_ru.pdf](http://who.int/diabetes/country-profiles/kaz_ru.pdf) (Дата обращения: 1.12.2023)

4. Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2015 году: Стат. сборн. - Астана, 2016. 358 с. [http://www.mzsr.gov.kz/sites/default/files/sbornik\\_za\\_2015\\_dlya\\_razmeshcheniya\\_na\\_sayte.pdf](http://www.mzsr.gov.kz/sites/default/files/sbornik_za_2015_dlya_razmeshcheniya_na_sayte.pdf) (Дата обращения: 1.12.2023)

5. *Иванов В.В., Шахристова Е.В., Степовая Е.А., Носарева О.Л.* Окислительный стресс: Влияние на секрецию инсулина, рецепцию гормона адипоцитами и

липолиз в жировой ткани // Бюллетень сибирской медицины, 2014, Т.13, №3, С. 32–39.

6. *Калашикова М.Ф., Буденная И.Ю., Учамприна В.А.* Предиабет: современные критерии диагностики и перспективы лечения // Вестник Репродуктивного Здоровья, Март, 2009. 2-5. С. 6-13.

7. *Мельникова Ю.С., Макарова Т.П.* Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней // Казанский медицинский журнал. 2015, Т. 96. №4, С. 659-660.

8. *Перцева Н.О.* Состояние эндотелиальной функции у больных сахарным диабетом 2 типа с артериальной гипертензией в условиях хорошей компенсации гипергликемии // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова, 2014. №4, С.88-91.

9. *Таратухин Е.О.* Рекомендации по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям EASD / ESC // Российский кардиологический журнал 2014. №3, С.19-20

10. *Adly A.A., Elbarbary N.S., Ismail E.A., Hassan S.R.* Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: relation to diabetic micro-vascular complications and carotid intima media thickness // J Diabetes Complications. 2014. May-Jun. 28(3):340-7.

11. *Balta S., Mikhailidis D.P., Demirkol S., Ozturk C.* Endocan-a novel inflammatory indicator in newly diagnosed patients with hypertension: a pilot study // Angiology. 2014 Oct., 65(9):773-7.

12. *Bao Y., Lu Z., Zhou M., Li H., Wang Y. et al.* Serum levels of adipocyte fatty acid-binding protein are associated with the severity of coronary artery disease in Chinese women // PLoS One. 2010. 6(4): e19115.

13. *Bastelica D., Morange P., Berthet B., Bordhi H., Lacroix O., Grino M., Juhan-Vague I., Alessi M.C.* Stromal cells are the main plasminogen activator inhibitor-1-producing cells in human fat: evidence of differences between visceral and subcutaneous deposits // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, 2002. Vol. 22, no. 1, pp.173–178/

14. *Boord J.B., Maeda K., Makowski L., Babaev V.R.* Adipocyte fatty acid binding protein, aP2, alters late atherosclerotic lesion formation in severe hypercholesterolemia // Arterioscler Thromb Vas Biol. 2002. 22: 1686–1691.

15. *Brown A.E., Walker M.* Genetics of Insulin Resistance and the Metabolic Syndrome // Curr Cardiol Rep. 2016 Aug. 18(8):75. doi: 10.1007/s11886-016-0755-4. PMID: 27312935; PMCID: PMC4911377.

16. *Cabre A., Babio N., Lázaro I.* FABP4 predicts atherogenic dyslipidemia development. The PREDIMED study // Atherosclerosis. 2012 May. 222(1):229-34

17. *Cabre A., Lazaro I., Cofan M., Jarauta E.* FABP4 plasma levels are increased in familial combined hyperlipidemia // J Lipid Res. 2009. 51(5):1173–8.

18. *Cabre A., Lazaro I., Girona J., Manzanares J.M.* Fatty acid binding protein 4 is increased in metabolic syndrome and with thiazolidinedione treatment in diabetic patients // Atherosclerosis. 2007. 195:e150–8.

19. *Cabre A., Lazaro I., Girona J., Manzanares J.M.* Plasma fatty acid-binding protein 4 increases with renal



dysfunction in type 2 diabetic patients without microalbuminuria // *Clin Chem*. 2008. 54: 181–7.

20. Cabre A., Lazaro I., Girona J., Manzaneres J.M., Marimón F. et al. Plasma fatty acid-binding protein 4 is associated with atherogenic dyslipidemia in diabetes // *J Lipid Res*. 2008. 49: 1746–51.

21. *Cardiovascular diseases. WHO. Key facts*. June 2021. Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)) (Дата обращения: 1.12.2023)

22. Cesana F., Giannattasio C., Nava S., Soriano F., Brambilla G., Baroni M., et al. Impact of blood glucose variability on carotid artery intima media thickness and distensibility in type 1 diabetes mellitus // *Blood Press*. 2013. 22:355–61.

23. Chen Y.-Q., Su M., Raja Walia R., Hao Q., Cowington J.W., Vaughan D.E. Sp1 sites mediate activation of the plasminogen activator inhibitor-1 promoter by glucose in vascular smooth muscle cells // *J Biol Chem*. 2002. 273: 8225–8231.

24. Cikrićkioglu M.A., Erturk Z., Kilic E. Endocan and albuminuria in type 2 diabetes mellitus // *Ren Fail*. 2016, Nov. 38(10):1647-1653.

25. Clemente-Postigo M., Queipo-Ortuno M.I., Fernandez-Garcia D. Adipose tissue gene expression of factors related to lipid processing in obesity // *PLoS One* 6(9): (2011) e24783.

26. Coll B., Cabre A., Alonso-Villaverde C., Lazaro I., Aragones G. et al. The fatty acid binding protein-4 (FABP4) is a strong biomarker of metabolic syndrome and lipodystrophy in HIV-infected patients // *Atherosclerosis*. 2008. 199: 147–53.

27. Dallio M., Masarone M., Caprio G.G. Endocan Serum Levels in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease with or without Type 2 Diabetes Mellitus: A Pilot Study // *J Gastrointest Liver Dis*. 2017 Sep. 26(3).

28. DECODE Study Group, the European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria // *Arch Intern Med*. 2001 Feb 12. 161(3):397-405.

29. Del Turco S., Gaggini M., Daniele G., Basta G., Folli F., Sicari R., Gastaldelli A. Insulin resistance and endothelial dysfunction: a mutual relationship in cardiometabolic risk // *Curr Pharm Des*. 2013. 19(13):2420-31.

30. Drolet R., Richard C., Sniderman A.D., Mailloux J., Fortier M. et al. Hypertrophy and hyperplasia of abdominal adipose tissues in women // *Int J Obes (Lond)*. 2008. 32(2): 283–291.

31. Einarson T.R., Hunchuck J., Hemels M. Relationship between blood glucose and carotid intima media thickness: a meta-analysis // *Cardiovasc Diabetol*. 2010. 9:37.

32. Erzen B., Sabovic M. In young post-myocardial infarction male patients elevated plasminogen activator inhibitor-1 correlates with insulin resistance and endothelial dysfunction // *Heart Vessels*. 2013. 28: 570–577.

33. Festa A., D'Agostino R.Jr., Tracy R.P., Haffner S.M. Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study // *Diabetes*. 2002 Apr. 51(4):1131-7.

34. Festa A., Williams K., Tracy R.P., Wagenknecht L.E., Haffner S.M. Progression of plasminogen activator inhibitor-1 and fibrinogen levels in relation to incident type 2 diabetes // *Circulation*. 2006 Apr 11. 113(14):1753-9.

35. Fisher R.M., Eriksson P., Hoffstedt J., Hotamisligil G.S., Thorne A. et al. Fatty acid binding protein expression in different adipose tissue depots from lean and obese individuals // *Diabetologia*. 2001. 44(10): 1268–1273.

36. Furuhashi M., Hotamisligil G.S. Fatty acid-binding proteins: role in metabolic diseases and potential as drug targets // *Nat Rev Drug Discov* 7: 2008 489–503.

37. Heart Disease and Stroke Statistics—2019 Update: A Report From the American Heart Association // *Circulation*, march, 2019. V. 139(10), p.56-528.

38. Hertzel A.V., Bernlohr D.A. The mammalian fatty acid-binding protein multigene family: molecular and genetic insights into function // *Trends Endocrinol Metab*. 2000. 11: 175–180.

39. Hill M.A., Yang Y., Zhang L., Sun Z., Jia G., Parrish A.R., Sowers J.R. Insulin resistance, cardiovascular stiffening and cardiovascular disease // *Metabolism*. 2021 Jun. 119:154766.

40. *International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas*, 8th edition. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2017. Available from: <http://www.diabetesatlas.org>; last accessed on 23 January, 2019 (Дата обращения: 1.12.2023)

41. Incalza M.A., D'Oria R., Natalicchio A., Perrini S., Laviola L., Giorgino F. Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases // *Vascul Pharmacol*. 2018 Jan. 100:1-19.

42. Iana S. Intima-media thickness: appropriate evaluation and proper measurement // the e-Journal of Cardiology Practice. Vol. 13, N° 21 - 05 May 2015.

43. Janus A., Szahidewicz-Krupska E., Mazur G., Doroszko A. Insulin Resistance and Endothelial Dysfunction Constitute a Common Therapeutic Target in Cardiometabolic Disorders // Hindawi Publishing Corporation Mediators of Inflammation Volume 2016, Article ID 3634948, 10 p.

44. Joseph F. Polak, Quenna Wong, W. Craig Johnson, David A. Bluemke, Anita Harrington, Daniel H. O'Leary, N. David Yanez. Associations of cardiovascular risk factors, carotid intima-media thickness and left ventricular mass with inter-adventitial diameters of the common carotid artery: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) Atherosclerosis. 2011 October. 218(2): 344–349.

45. Jung R.G., Motazedian P., Ramirez F.D., Simard T., Santo P.D., Visintini S., Faraz M.A., Labinaz A., Jung Y., Hibbert B. et al. Association between plasminogen activator inhibitor-1 and cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis // *Thrombosis Journal*. 2018. 16:12.

46. Koh J.H., Shin Y.G., Nam S.M., Lee M.Y., Chung C.H. et al. Serum adipocyte fatty acid-binding protein levels are associated with nonalcoholic fatty liver disease in type 2 diabetic patients // *Diabetes Care*. 2009. 32: 147–15.

47. Kundi H., Gok M., Kiziltunc E., Topcuoglu C. The Relationship Between Serum Endocan Levels With the Presence of Slow Coronary Flow: A Cross-Sectional Study // *Clin Appl Thromb Hemost*. 2017 Jul. 23(5):472-477.



48. Kundi H., Balun A., Cicekcioglu H. Admission Endocan Level may be a Useful Predictor for In-Hospital Mortality and Coronary Severity Index in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction // *Angiology*. 2017 Jan. 68(1):46-51.
49. Lalic K., Nedeljkovic M., Jotic A., Babic R., Rajkovic N., Popovic L., Lukic L., Milicic T., Lukac S.S., Stosic L., Macesic M., Rasulic I., Gajovic J.S., Lalic N.M. Endothelial dysfunction of coronary arteries in subjects without diabetes: an association with both insulin resistance and impaired insulin secretion response // *Diabetes Res Clin Pract*. 2018 May. 139:179-187.
50. Laryushina Y., Parakhina V., Turgunova L., Sheryazdanova D., Dosmagambetova R., Turmukhambetova A., Ponamareva O., Orbetzova M. Association of Plasminogen Activator Inhibitor-1 and Cardiovascular Events Development in Patients with Prediabetes // *Macedonian Journal of Medical Sciences*. 2021 Aug. 81 28. 9(B):726-33. Available from: <https://oamjms.eu/index.php/mjms/article/view/6825> (Дата обращения: 1.12.2023)
51. Laryushina Y., Parakhina V., Turmukhambetova A., Turgunova L., Ibraeva L., Amirkhanova D., Nildibayeva F. The Relationship Between the Level Fabp4, Risks of Type 2 Diabetes Mellitus, and Cardiovascular Events // *Macedonian Journal of Medical Sciences*. 2020 Oct 10; 8(B):762-768. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2020.4678>. eISSN: 1857-9655 (Дата обращения: 1.12.2023)
52. Liu M., Ao L., Hu X., Ma J., Bao K., Gu Y. et al. Influence of blood glucose fluctuation, C-peptide level and conventional risk factors on carotid artery intima-media thickness in Chinese Han patients with type 2 diabetes mellitus // *Eur J Med Res*. 2019. 24:13.
53. Lv Y., Zhang Y., Shi W. The Association Between Endocan Levels and Subclinical Atherosclerosis in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus // *Am J Med Sci*. 2017 May. 353(5):433-438.
54. Maeda K., Cao H., Kono K., Gorgun C.Z., Furuhashi M. Adipocyte/macrophage fatty acid binding proteins control integrated metabolic responses in obesity and diabetes // *Cell Metab*. 2005. 1: 107–119.
55. Makowski L., Boord J.B., Maeda K., Babaev V.R. Lack of macrophage fatty-acid-binding protein aP2 protects mice deficient in apolipoprotein E against atherosclerosis // *Nat Med*. 2001. 7: 699–705.
56. Maria G., Isaac S., David A., Rafel R., Xavier B., Ruth M., Eric de G., Roman J.A., Jaime M., Nino K., Roberto E. Carotid intima-media thickness in the Spanish population: reference ranges and association with cardiovascular risk factors // *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2012 Dec. 65(12):1086-93. doi: 10.1016/j.recesp.2012.04.026. Epub 2012 Sep 28.
57. Makowski L., Hotamisligil G.S. Fatty acid binding-proteins—the evolutionary crossroads of inflammatory and metabolic responses // *J Nutr*. 2004. 134: 2464S–2468S.
58. Moore K.J., Shah R. Introduction to the Obesity, Metabolic Syndrome, and CVD Compendium // *Circ Res*. 2020 May 22. 126(11):1475-1476.
59. Muniyappa R., Sowers J.R. Role of insulin resistance in endothelial dysfunction // *Rev Endocr Metab Disord*. 2013. Mar. 14(1):5-12.
60. Novo S., Peritore A., Trovato R.L., Guarneri F.P., Di Lisi D., Muratori I. et al. Preclinical atherosclerosis and metabolic syndrome increase cardio- and cerebrovascular events rate: a 20-year follow up // *Cardiovasc Diabetol*. 2013. 12:155.
61. Odegaard A.O., Jacobs D.R., Sanchez O.A., Goff D.C., Reiner A.P., Gross M.D. Oxidative stress, inflammation, endothelial dysfunction and incidence of type 2 diabetes // *Cardiovasc Diabetol*. 2016, Mar 24. 15:51.
62. Pandolfi A., Cetrullo D., Polishuck R., Alberta M.M., Calafiore A., Pellegrini G., Vitacolonna E., Capani F., Consoli A. Plasminogen Activator Inhibitor Type 1 Is Increased in the Arterial Wall of Type II Diabetic Subjects // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2001, 1 August. Volume 21, Issue 8, p.1378-1382.
63. Parakhina V., Laryushina Y., Ponamareva O. Association between Endocan, PAI-1 and intima media thickness in patients with high diabetes risk // *Bulletin of the Karaganda University; Byology, Medicine, Geography*. 2022. № 2(106) pp143-144.
64. Prieto D., Contreras C., Sánchez A. Endothelial dysfunction, obesity and insulin resistance // *Curr Vasc Pharmacol*. 2014 May. 12(3):412-26.
65. Qiu C.R., Fu Q., Sui J., Zhang Q. Serum Endothelial Cell-Specific Molecule 1 (Endocan) Levels in Patients With Acute Myocardial Infarction and Its Clinical Significance // *Angiology*. 2017 Apr; 68(4):354-359.
66. Qiu Q.Y., Zhang B.L., Zhang M.Z. Combined Influence of Insulin Resistance and Inflammatory Biomarkers on Type 2 Diabetes: A Population-based Prospective Cohort Study of Inner Mongolians in China // *Biomed Environ Sci*. 2018. Apr. 31(4):300-305.
67. Ryden L. ESC Guidelines on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD // *Grant European Heart Journal*. 2013. 34, 3035–3087.
68. Scherpereel A., Gentina T., Grigoriu B. Overexpression of endocan induces tumor formation // *Cancer Res*. 2003 Sep 15. 63(18):6084-9.
69. Somodi S., Seres I., Lőrincz H., Harangi M., Fülöp P., Paragh G. Plasminogen Activator Inhibitor-1 Level Correlates with Lipoprotein Subfractions in Obese Nondiabetic Subjects // *Int J Endocrinol*. 2018 May 30. 2018:9596054.
70. Stejskal D., Karpisek M. Adipocyte fatty acid binding protein in Caucasian population: a new marker of metabolic syndrome? // *Eur J Clin Invest* 2006. 36: 621–625.
71. Sun D., Man W., Zhang L. Roles of Insulin Resistance, Endothelial Dysfunction and Lifestyle Changes in the Development of Cardiovascular Disease in Diabetic Patients // *Curr Drug Targets*. 2017. 18(15):1792-1799.
72. The National Register of the Republic of Kazakhstan; 2021. Available from: [http://www.rcrz.kz/files/sbornik/sbornik\\_2020-converted.pdf](http://www.rcrz.kz/files/sbornik/sbornik_2020-converted.pdf) (Дата обращения: 1.12.2023)
73. Tso A., Xu A.W., Sham P., Wat N.M., Wang Y. et al. Serum adipocyte fatty acid-binding protein as a new biomarker predicting the development of type 2 diabetes // *Diabetes Care*, 2007. 30: 2667–2672.
74. Trejakovs P., Jurka A., Bormane I., Mikelsone I., et al. Circulating adhesion molecules, matrix metalloproteinase-9, plasminogen activator inhibitor-1, and



Received: 09 August 2023 / Accepted: 29 December 2023 / Published online: 28 December 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.6.022

UDC 616.72-002.772:579.61

## THE ROLE OF MICROBIOME IN RHEUMATOID ARTHRITIS DEVELOPMENT. A REVIEW.

**Aigerim K. Ibrayeva**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0628-9370>

**Natalya A. Latypova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4283-4911>

**Almagul R. Kushugulova**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9479-0899>

**Assel M. Meiramova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4030-0783>

**Argul A. Isilbayeva**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-7350-6083>

**Samat S. Kozhahmetov**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9668-0327>

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

<sup>2</sup> AEO «Nazarbayev University», Astana, Republic of Kazakhstan.

### Summary

**Relevance.** Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic, autoimmune disease characterized by symmetrical deforming arthritis and systemic manifestations, such as damage to the cardiovascular, respiratory systems, and skin. The prevalence of RA is high. Worldwide incidence ranges from 0.24 to 1% of the population. The disease is 2–3 times more common in women than in men. The peak incidence occurs in working age, from 35 to 64 years. Untreated RA can lead not only to patient disability, but also to death. In this connection, RA is a pressing problem of modern medicine. In recent years, the influence of epigenetic factors on the development of RA, including the influence of the microbiome, has been actively studied.

**Purpose:** The role of the oral and intestinal microbiome in the development of rheumatoid arthritis.

**Search strategy:** A search for scientific publications was carried out in the following databases of scientific publications and specialized search engines: PubMed, Google Scholar, Web of Science, Cochrane Library. A number of original publicly available publications on the research topic were analyzed. The search depth was 15 years. As a result of the search, we studied 459 foreign publications, of which 97 publications were included in this review. *Inclusion criteria:* meta-analyses, systematic reviews, cohort and cross-sectional studies. *Exclusion criteria:* short reports, newspaper articles and expert opinion in the form of short reports.

**Results and conclusions:** Based on the results of the review, it was revealed that in RA there is a change in the composition of the microbiome of both the oral cavity and the intestines. Experimental studies have revealed the role of the microbiome in the pathogenesis of RA development. In particular, the role of oral cavity-dwelling *Porphyromonas gingivalis* (*P.gingivalis*), *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (*Aa*), as well as gut microbiome representatives *Prevotella copri* (*P. copri*), *Collinsella aerofaciens*, *Proteobacteria*, *Clostridium cluster XIVa* and *Ruminococcus* genus.

**Keywords:** *rheumatoid arthritis, oral microbiome, intestinal microbiome, role of the microbiome, development of rheumatoid arthritis.*

### Резюме

## РОЛЬ МИКРОБИОМА В РАЗВИТИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

**Айгерим К. Ибраева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0628-9370>

**Наталья А. Латыпова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4283-4911>

**Алмагуль Р. Кушугулова**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9479-0899>

**Асель М. Мейрамова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4030-0783>

**Аргуль А. Исильбаева**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-7350-6083>

**Самат С. Кожаметов**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9668-0327>

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

<sup>2</sup> АОО «Назарбаев Университет»», г. Астана, Республика Казахстан.

**Актуальность.** Ревматоидный артрит (РА) это хроническое, аутоиммунное заболевание, характеризующееся симметричным деформирующим артритом и системными проявлениями, такими как поражение сердечно-сосудистой, дыхательной систем, кожного покрова. Распространённость РА высока. Всемирная частота встречаемости составляет от 0,24 до 1% населения. Заболевание в 2–3 раза чаще встречается у женщин, чем у мужчин. Пик заболеваемости приходится на трудоспособный возраст, от 35 до 64 лет. Своевременно нелеченый РА может приводить не только к инвалидности, но и к летальному исходу. В связи с чем, РА является актуальной проблемой современной медицины. В последние годы активно изучается влияние эпигенетических факторов на развитие РА, в том числе и влияние микробиома.

**Цель:** Роль микробиома ротовой полости и кишечника в развитии ревматоидного артрита.

**Стратегия поиска:** Проведен поиск научных публикаций в следующих базах данных научных публикаций и специализированных поисковых систем: PubMed, Google Scholar, Web of Science, Cochrane Library. Проанализирован ряд оригинальных публикаций, находящихся в открытом доступе по теме исследования. Глубина поиска составила 15 лет. В результате поиска нами было изучено 459 зарубежных публикаций, из них в данный обзор вошли 97 публикаций. *Критерии включения:* мета-анализы, систематические обзоры, когортные и поперечные исследования. *Критерии исключения:* краткие отчеты, газетные статьи и мнение экспертов в виде коротких сообщений.

**Результаты и выводы:** По результатам проведенного обзора литературы выявлено, что при РА отмечается изменение состава микробиома как ротовой полости, так и кишечника. В экспериментальных исследованиях выявлена роль микробиома в патогенезе развития РА. В частности, роль обитающих в ротовой полости *Porphyromonas gingivalis* (*P.gingivalis*), *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (*Aa*), а также представителей микробиома кишечника *Prevotella copri* (*P. copri*), *Collinsella aerofaciens*, *Proteobacteria*, *Clostridium cluster XIVa* и *Ruminococcus* genus.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, микробиом ротовой полости, микробиом кишечника, роль микробиома, развитие ревматоидного артрита.

Түйіндеме

## РЕВМАТОИДТЫ АРТРИТТІҢ ДАМУЫНДАҒЫ МИКРОБИОМНЫҢ РӨЛІ. ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ.

**Айгерим К. Ибраева<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-0628-9370>

**Наталья А. Латыпова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-4283-4911>

**Алмагуль Р. Кушугулова<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-9479-0899>

**Әсель М. Мейрамова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-4030-0783>

**Аргуль А. Исильбаева<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-7350-6083>

**Самат С. Кожаметов<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-9668-0327>

<sup>1</sup> «Астана Медициналық университеті» КеАҚ, Астана қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup> АББҰ «Назарбаев Университеті», Астана қ., Қазақстан Республикасы.

**Өзектілігі.** Ревматоидты артрит (РА) – бұл симметриялық деформацияланатын артрит және жүрек-тамыр, тыныс алу жүйелерінің және терінің зақымдануы сияқты жүйелі көріністермен сипатталатын созылмалы, аутоиммунды ауру. РА таралуы жоғары. Дүние жүзіндегі аурушандық халықтың 0,24-тен 1%-ға дейін ауытқиды. Әйелдерде ауру ерлерге қарағанда 2-3 есе жиі кездеседі. Аурудың ең жоғары деңгейі еңбекке қабілетті жаста, 35 пен 64 жас аралығында болады. Уақтылы емделмеген РА мүгедектікке ғана емес, өлімге де әкелуі мүмкін. Осыған байланысты РА қазіргі заманғы медицинаның өзекті мәселесі болып табылады. Соңғы жылдары РА дамуына эпигенетикалық факторлардың әсері, соның ішінде микробиомның әсері белсенді түрде зерттелуде.

**Мақсаты:** Ревматоидты артриттің дамуындағы ауыз және ішек микробиомының рөлі.

**Іздеу стратегиясы:** Ғылыми жарияланымдарды іздеу келесі ғылыми басылымдар мен мамандандырылған іздеу жүйелерінің дерекқорларында жүргізілді: PubMed, Google Scholar, Web of Science, Cochrane Library. Зерттеу тақырыбы бойынша көпшілікке қолжетімді бірқатар түпнұсқа басылымдар талданды. Іздеу тереңдігі 15 жыл болды. Іздестіру нәтижесінде 459 шетелдік басылымды зерттедік, оның ішінде 97 басылым осы шолуға қосылды. *Қосылу критерийлері:* мета-талдаулар, жүйелі шолулар, когорттық және секциялық зерттеулер. *Алып тастау критерийлері:* қысқаша есептер, газет мақалалары және қысқа хабарламалар түріндегі сарапшылардың пікірі.

**Нәтижелер мен қорытындылар:** Әдебиеттерді шолу нәтижелері бойынша РА-да ауыз қуысының да, ішектің де микробиомының құрамының өзгеретіні анықталды. Эксперименттік зерттеулерде РА дамуының патогенезіндегі микробиомның рөлін анықтады. Сонын ішінде, ауыз қуысында тіршілік ететін *Porphyromonas gingivalis* (*P.gingivalis*), *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (*Aa*), сондай-ақ ішек микробиомының өкілдері *Prevotella copri* (*P. copri*), *Collinsella aerofaciens*, *Proteobacteria*, *Clostridium cluster XIVa* рөлдері анықталды.

**Түйінді сөздер:** ревматоидты артрит, ауыз қуысының микробиомы, ішек микробиомы, микробиомның рөлі, ревматоидты артриттің дамуы.

### **Bibliographic citation:**

Ibrayeva A.K., Latypova N.A., Kushugulova A.R., Meiramova A.M., Isilbayeva A.A., Kozhahmetov S.S. The role of microbiome in Rheumatoid arthritis development. A review // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 6, pp. 191-198. DOI 10.34689/SH.2023.25.6.022

Ибраева А.К., Латыпова Н.А., Кушугулова А.Р., Мейрамова А.М., Исильбаева А.А., Кожаметов С.С. Роль микробиома в развитии ревматоидного артрита. Обзор литературы // *Наука и Здравоохранение*. 2023. 6 (Т.25). С. 191-198. DOI 10.34689/SH.2023.25.6.022

Ибраева А.К., Латыпова Н.А., Кушугулова А.Р., Мейрамова Ә.М., Исильбаева А.А., Кожаметов С.С. Ревматоидты артриттің дамуындағы микробиомның рөлі. Әдебиетке шолу // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2023. 6 (Т.25). Б. 191-198. DOI 10.34689/SH.2023.25.6.022



### Introduction.

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic, systemic autoimmune disease characterized by symmetrical inflammatory arthritis with cartilage and bone deformities, production of autoantibodies such as rheumatoid factor (RF) and anti-citrullinated protein antibody (ACPA) and systemic manifestations including cardiovascular, pulmonary and skin disorders. [34,57] Incompletely treated RA can lead to patient disability due to irreversible joint lesions and premature mortality. [75]

The worldwide prevalence of RA ranges from 0,24 to 1%. [4–6,18] RA most frequently occurs at age 35–64, also very common among older people aged 75 years or above. Women suffer 2–3 times more often than men. [2,59,90]

Even though the exact etiology of RA is still unknown, it has become evident that RA appears based on genetic and epigenetic components. Environmental facts, such as smoking, dust inhalation, especially the microbiome changes (“internal” environment) play an important role in RA development. [71,75] Numerous studies have revealed that RA patients have different oral and gut microbiota composition compared to healthy controls. [20,55,61,63,82] Chen et al. reported about changes in  $\beta$ -diversity RA patients compared to healthy control. At the genus level, *Bacteroides*, *Faecalibacterium* and some probiotics were decreased, while 97 genera, including *Lactobacillus*, *Streptococcus* and *Akkermansia*, were increased in the RA group. [13] Surveys in animal models suggest that gut colonization of germ-free mice with specific to RA gut microbiome influence local and systemic immune response and trigger joint inflammation. [45,50]

Despite the use of disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs), biologic therapies a significant amount of patients with RA still cannot reach remission. [3,28] That is why the modulation of microbiome is an attractive therapeutic aim in RA treatment. Probiotics are live microorganisms, mainly bacteria, safe for consumption and capable of producing beneficial effects on the host's health when ingested in sufficient quantities (FAO/WHO, 2002). Published data showed that probiotics can influence systemic immune responses, gut permeability via sustaining a balance of ecosystem of gut microbiota, ensuring acceptable interactions between the gut microbiota and the mucosal immune cells. [17,87]

In this review, we endeavor to summarize the role of the microbiome in RA development.

**Aim.** The role of the oral and intestinal microbiome in the development of rheumatoid arthritis.

**Search strategy.** A search for scientific publications was carried out in the following databases of scientific publications and specialized search engines: PubMed, Google Scholar, Web of Science, Cochrane Library. A number of original publicly available publications on the research topic were analyzed. The search depth was 15 years. As a result of the search, we studied 459 foreign publications, of which 97 publications were included in this review. *Inclusion criteria:* meta-analyses, systematic reviews, cohort and cross-sectional studies. *Exclusion criteria:* short reports, newspaper articles and expert opinion in the form of short reports.

### Research results

#### Role of microbiome in RA development.

From birth, humans are populated with commensal bacteria, especially in gastrointestinal tract, that help form

the mucosal immune system and produce crucial nutrients. In the human gut the amount of microbial cells is 10 times more than in the whole human body, representing over 5000 species and consist of bacteria, viruses, fungi, and parasites. [7,73] The change of the gut microbiome to a dysbiosis condition initiate due to alteration factors, such as stress, infections, diet (excessive consumption of fat and meat), antibiotic treatment and chemotherapy. [26,74,95]

The role of microbiome in RA development has been investigated in depth. A number of animal model experiments hinted at the role of gut microbiota in the induction and progression of RA. Thus, Wu et al revealed that feeding the IL-1 receptor antagonist knockout (IL-1RA<sup>-/-</sup>) and the K/BxN mouse models with *Lactobacillus* and segmented filamentous bacteria (SFB) respectively induced to development of autoimmunity and inflammatory arthritis via induction of a robust TH17 response. [92] In another study, Wu et al. discovered that oral antigen influence combined with gut epithelial barrier dysfunction can produce RA-like inflammation in the articular joints. [91] Recently, Evans- Martin et al. declared that in murine models Th17 cells have a microbiota-dependent role in arthritis. [23]

The impact of the gut and oral microbiota to RA pathogenesis has been found to occur in several pathways. The first mechanism is materialized through gut microbiota diversity alteration that straightly provoke the immune response in the intestinal mucosa where afterwards local inflammatory pathways activation occurs and results to joint destruction and tissue inflammation. [10,11]

The second one is indirect way through microbes such as *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* and others that generate citrullinated proteins in the periodontal mucosa. [43,89]

In the following sections, we discuss the impact of oral and gut microbiota in RA pathogenesis.

#### Role of oral microbiota.

The oral microbiome is the second most diverse microbiota in the human body consists of over 700 identified germs species. Dominated bacterial phyla are Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria, Actinobacteria, Spirochaetes, and Fusobacteria. [1,19,60] Numerous studies have revealed an association between Periodontal disease (PD) and RA. [5,24,27,29,56] In a Finnish cohort study where 124 early and chronic rheumatoid arthritis patients were included, Äyräväinen et al reported a robust affiliation between early rheumatoid arthritis (odds ratio 5.3, 95%,  $P=0,044$ ) and chronic rheumatoid arthritis (odds ratio 3.6, 95%,  $P=0,036$ ) with periodontitis. [6] Recent trail made by Tar et al. studied 23 patients with RA from University of Debrecen. The authors found that the patients with RA had frightfull periodontal situation compared to healthy controls (RA:  $0.68 \pm 0.58$ ; controls:  $0.19 \pm 0.38$ ;  $p=0.010$ ). And that the salivary anti-CCP levels of RA positively matched up with PD staging ( $R=0.464$ ,  $p=0.039$ ). [81]

PD has been assigned to dysbiosis of oral microbiome and provocation factor of the autoimmune inflammation response in RA patients. [4] Despite PD is a commonly multibacterial infection of the gingival tissue, RA research has focused mostly on *Porphyromonas gingivalis* (*P.gingivalis*). [14] *P.gingivalis* has been marked as a “keystone pathogen” for PD and forms the “red complex” with *Tannerella forsythia* and *Treponema denticola*. Which were initially found by Socransky et al. in 1998. [76]

Experimental studies in animal models continuously have showed the role of *P.gingivalis* in PD development since 1988. [30,51] *P.gingivalis* can be identified in synovial fluid, proposing its probable relationship with RA. [65,83]

McGraw *et al.* in 1999 first described the peptidyl-arginine deiminases (PAD or *P.gingivalis* PPAD) produced by *P.gingivalis* that catalyze the citrullination of bacterial proteins by replacing the amino acid ketamine group with the ketone group. [54] Furthermore, PPAD has a key role in activation of the human proteins citrullination. It hacks the proteinase-activated receptor 2 (PAR2), a neutrophil surface receptor that leads to an increase of the intracellular calcium concentration which activates human PADs such as PAD2 and PAD4, which are dominant in the neutrophil cells. [22,49] Generated neopeptides induce Th17 immune response in the synovial membrane, which leads to aggregation of immune cells such as neutrophils, monocytes, and lymphocytes (T- and B-cells). This response provokes the release of a high level of pro-inflammatory cytokines such as IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-22, IL-23, and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). [52,84,97] B cells separated from the synovial fluid of anti-CCP positive RA patients compose IgM antiCCP antibodies. [67] Produced anti-citrullinated autoantibodies (ACPA) are known to cause tissue damage and erosive arthritis. Courbon *et al.* revealed that *P.gingivalis*-induced periodontitis initiate seropositive anti-cyclic citrullinated peptide rheumatoid arthritis with systemic inflammation and elevated bone erosion. [16] PPAD secretion is the link between *P.gingivalis* and RA. Laugisch *et al.* reported that the PPAD enzyme is more active in RA patients, especially in the RA patients who have PD ( $p = 0.038$ ;  $p = 0.004$ ). [42]

Several studies showed that ACCP and *P.gingivalis*-specific IgG can be found long before disease onset, which sustains an aetiological role for *P.gingivalis* in RA occurrence. [8,58] Thus, Johansson *et al.* in case-control study investigated

251 RA patients and 198 controls. Scientists reported that elevated ACPA antibodies were detected in 5% of pre-symptomatic individuals ( $4.33 \pm 0.59$  AU/ml) compared with controls ( $p < 0.001$ ). Additionally, concentration of both antibodies was elevated and stable in the pre-RA cases. [37] Joint MRIs and synovial biopsies of persons with circulating anti-CCP did not verify any signs of tissue damage. [85] These data suggests that autoimmunity in RA has an extra-articular beginning.

Another bacterium that strongly associated with RA development is *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa). Aa secretes leukotoxin A (LtxA), a pore-forming protein that assaults all hematopoietic cells, causing cytolysis and cell death, especially neutrophils (Netosis). [65,66,67] Netosis persuades the hypercitrullination of specific proteins, including heterogeneous nuclear ribonucleoproteins, vimentin, and histone H2B. Produced proteins are accepted as an autoantigen by the immune system to produce ACPAs. [40,47] Several human studies detected correlation between Aa and RA. Laugisch *et al.* found an escalated presence of the phylum Aa in the RA group, including the comparison between the RA/non-PD and non-RA/ non-PD groups ( $p = 0.013$ ). [42] Whereas Reichert *et al.* observed that infection with Aa is related with an increased creation of anti-CCP ( $p=0.043$ ). [66] Also, anti-LtxA antibodies were strongly associated with RA (43% vs 11% positivity;  $p<0.0001$ ). [35,40,47] However, Volkov *et al.* investigated that anti-LtxA antibodies could be found in a considerable relationship in RA patients, as well as in patients with other forms of arthritis (RA  $p<0.05$ , OA  $p<0.05$ , SpA  $p<0.05$ , PsA  $p<0.001$ , Sarc  $p<0.0001$ , Gout  $p<0.0001$ ). [86] The role of Aa as an aetiological periodontal pathogen is worth investigating further.

Another oral microbiota members that associated with PD and RA are shown in the table №1.

Table №1.

#### Another oral microbiota members that associated with PD and RA.

|    | Name of bacterium                   | Author                        | Year | Results   |
|----|-------------------------------------|-------------------------------|------|---|
| 1  | Anaeroglobus geminatus              | Jose U. Scher <i>et al.</i>   | 2012 | Was correlated with ACPA/rheumatoid factor (RF) presence in RA patients with PD [70]  |
| 2  | Cryptobacterium curtum              | Isabel Lopez-Oliva B.D.S, PhD | 2018 | capable of producing large amounts of citrulline, emerged as a robust discriminant of the microbiome in individuals with RA [48]    |
| 3  | Lactobacillus salivarius            | Xuan Zhang <i>et al.</i>      | 2015 | was over-represented in individuals with RA at all three sites and was present in increased amounts in cases of very active RA [94] |
|    |                                     | Yanli Tong                    | 2020 | positively correlated with ESR, C-reactive protein (CRP) [82].  |
| 4  | Atopobium spp. and C. curtum        |                               |      |   |
| 5  | Eubacterium nodatum_group           | Yanli Tong                    | 2020 | ACPA concentration was positively correlated [82].  |
| 6  | Peptostreptococcus                  | Yanli Tong                    | 2020 | ACPA concentration was positively correlated [82].  |
| 7  | Tannerella                          | Yanli Tong                    | 2020 | ACPA concentration was positively correlated [82].  |
|    |                                     | José-Iván Martínez-Rivera     | 2017 | is associated with RA activity [53].  |
| 8  | norank_o__Absconditabacteriales_SR1 | Yanli Tong                    | 2020 | ACPA concentration was positively correlated, positively correlated with ESR [82].  |
| 9  | Abiotrophia                         | Yanli Tong                    | 2020 | RF was significantly associated [82].   |
| 10 | Corynebacterium                     | Yanli Tong                    | 2020 | RF was significantly associated [82].   |
| 11 | Fretibacterium                      | Yanli Tong                    | 2020 | RF was significantly associated [82].   |
| 12 | Ruminococcaceae_UCG-014             | Yanli Tong                    | 2020 | DAS28 positively correlated, also associated with CRP and ESR[82].  |

### Role of gut microbiota

The gastrointestinal (GI) tract has more than 100 trillion microbes and approximately 1500 species and consist of four main phyla: the Bacteroidetes, the Firmicutes, the Actinobacteria and the Proteobacteria. The healthy gut also shelters Archaea, Eukarya, macro-parasites, viruses and bacteriophages. [38] This microbiome handle as a functional embellishment of host genomes and is appraised to harbor 50-100 folds more genes than the host. [21]

A growing body of studies has shown evidence for bacterial dysbiosis in RA. The most common findings of these studies show a significant presence of pathogenic bacteria as *Prevotella copri* (*P. copri*), *Clostridium perfringens*, *Clostridium asparagiforme*, segmented filamentous bacteria (SFB), *Lactobacillus salivarius*, *Gordonibacter pamelaeae*, *Eggerthella lenta* and *Lachnospiraceae* bacterium. And a notable decrease in the commensal bacteria such as *Faecalibacteria prausnitzii*, *Eubacterium rectale*, *Clostridium coccoides*, *Bacteroides fragilis*, certain species of *Veillonellaceae* family and *Bifidobacteria*. [12,15,31,46,50,69,79,94] On the other hand, *Zhang et al.* revealed that the global diversity and abundance did not remarkably diverge between RA and healthy samples. They studied faecal, dental and salivary samples of RA patients and healthy controls via metagenomic shotgun sequencing. [94]

Several reports related gut microbiome dysbiosis with RA pathogenesis. In a mice model of arthritis, transplantation of microbiota from RA individuals overpopulated by *P. copri* resulted in severe arthritis. This gave a reason to authors to postulate that *P. copri* might carry an epitope extending cross-reactivity to arthritis-related autoantigens. [50] Pianta et al. identified that *P. copri* produce peptide Pc-p27 presented from peripheral blood mononuclear cells of a HLA-DRB1\*0401/0101b patient with severe chronic RA. Pc-p27 stimulated reactivity of T helper 1 (Th1) cells, RA-correlated proinflammatory T cell subset, in vitro in 42% of patients with new-onset RA. In 32% of new onset RA patients had anti-*P. copri* antibodies, while scarcely detected in other forms of arthritis or in healthy controls. [61,62] Another likely mechanism of involvement of *P. copri* in RA pathogenesis is molecular mimicry. *P. copri* might present an epitope that mimics the structure of 60S ribosomal protein L23a (RPL23A), an autoantigen that enhanced IL-17 responses and reacted to T cells and autoantibodies from RA patient, occurred in lymphocytes from the intestines of pre-clinical RA mice. [33,50,62] *P. copri* epitopes appeared high sequence homology with HLA-DR-presented T cell epitopes of N-acetylglucosamine-6-sulfatase (GNS) and filamin A (FLNA). GNS and FLNA are concentrated in RA patients' inflamed joints, that is why their autoantibody producing can be an indicator of an autoimmune process activation and joint damage in RA. [32,39] Another bacterium related to Th17/Treg imbalance in RA patients is *Bifidobacterium adolescentis*. Tan et al found that *Bifidobacterium adolescentis*, as *P. copri*, can induce Th17 cell production in the small intestine of murine. [80] Th17 cells is the key mediator of the inflammation and bone erosion in the synovial joints of RA patients. The activated Th17 cells discharge pro-inflammatory cytokines such as IL-17, IL-21, and IL-22. IL-17 is the dominant mediator of autoimmune tissue alteration in the arthritic

synovial joints. [93,97]

There are several other microbes that also involved in RA development. The role of *Collinsella aerofaciens* in RA pathogenesis was dedicated in experimental arthritis. The bounty of *Collinsella aerofaciens* strongly corresponded with high producing of the proinflammatory cytokine IL-17A. [12] Li et al found correlation between increased number of Proteobacteria, *Clostridium* cluster XIVa and *Ruminococcus* genus with lower levels of T, B, CD4+ T, and Tregs. [44] *Bacteroides fragilis*, in murine colons, suppress the ability of bile acid metabolites to induce ROR $\gamma$ t+ Treg cells via the vitamin D receptors and blocked out the bile acid metabolic pathways. [77] Wang et al reported that comparative abundance of *Megamonas*, *Monoglobus* and *Prevotella* was positively correlated with CD4+ T cell counts and cytokine levels. Also, the relative amount of regulatory T cells (Tregs) and T helper (Th17)/Treg ratio were negatively correlated with activity of RA. [88]

Several bacteria, such as *Eubacterium*, *Fusobacterium*, *Anaerostipes*, *Roseburia* and *Faecalibacterium*, have shown to support the carrying on of intestinal epithelial barrier stability by producing butyrate. Depression of *Faecalibacterium* level in RA patients leads to loss of gut barrier unity. This allows migration of bacterial antigens to systemic circulation and may accordingly trigger inflammatory immune reaction in extra-intestinal plats. [12,96,97]

Additionally, gut bacteria have ability to create biofilms which capable of altering the Th17/Tregs equilibrium. Unique biofilm constituents, such as amyloid fibrils, building blocks of biofilm, imply autoimmunity via TLR recognition and succeeding Th17 activation. [72,78] Gallo et al. suggested a role for chronic biofilm-producing gut infections in the pathogenesis of autoimmune diseases via demonstration that the curli, a particular type of amyloid fibrils, initiated the producing of autoantibodies in a murine model. [25] The curli also trigger NLRP3 inflammasome in mice macrophages, aimed to fabricate of inflammatory interleukin IL-1 $\beta$ , which assumed in the differentiation of Th17 cells. [64]

### Conclusions

Based on the results of the review, it was revealed that in RA there is a change in the composition of the microbiome of both the oral cavity and the intestines. Experimental studies have revealed the role of the microbiome in the pathogenesis of RA development. In particular, the role of oral cavity-dwelling *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*), *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (*Aa*), as well as gut microbiome representatives *Prevotella copri* (*P. copri*), *Collinsella aerofaciens*, Proteobacteria, *Clostridium* cluster XIVa and *Ruminococcus* genus.

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

**Authors' contribution:** Since the article is a review, the search for materials was carried out by all authors using separate algorithms, and the decision not to include individual materials was made collectively. All authors contributed to the article and approved the submitted version.

**Funding:** This article was prepared and funded within the framework of the project of the Ministry of Education and Science of the Republic of Kazakhstan AP14869993 «Immunological



profile and microbiome markers in evaluating the effectiveness of probiotic».

**Acknowledgment:** the Ministry of Education and Science of the Republic of Kazakhstan.

#### Literature:

1. Aas J.A., Paster B.J., Stokes L.N., Olsen I., Dewhirst F.E. Defining the Normal Bacterial Flora of the Oral Cavity // *J Clin Microbiol.* 2005. 43(11):5721-5732.
2. AIHW; Australian Institute of Health Welfare. Rheumatoid Arthritis. Available online: <https://www.aihw.gov.au/reports/chronic-musculoskeletal-conditions/rheumatoid-arthritis> (accessed on 10 April 2021).
3. Ajeganova S., Huizinga T. Sustained remission in rheumatoid arthritis: latest evidence and clinical considerations // *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2017. 9(10):249-262.
4. Alghamdi M.A., Redwan E.M. Interplay of Microbiota and Citrullination in the Immunopathogenesis of Rheumatoid Arthritis // *Probiotics Antimicrob Proteins.* 2022. 14(1):99-113.
5. Araújo V.M.A., Melo I.M., Lima V. Relationship between Periodontitis and Rheumatoid Arthritis: Review of the Literature // *Mediators Inflamm.* 2015. 2015:1-15.
6. Äyräväinen L., Leirisalo-Repo M., Kuuliala A. et al. Periodontitis in early and chronic rheumatoid arthritis: a prospective follow-up study in Finnish population // *BMJ Open.* 2017. 7(1):e011916.
7. Beam A., Clinger E., Hao L. Effect of Diet and Dietary Components on the Composition of the Gut Microbiota // *Nutrients.* 2021. 13(8):2795.
8. Bello-Gualtero J.M., Lafaurie G.I., Hoyos L.X. et al. Periodontal Disease in Individuals With a Genetic Risk of Developing Arthritis and Early Rheumatoid Arthritis: A Cross-Sectional Study // *J Periodontol.* 2016. 87(4):346-356.
9. Cai Y., Zhang J., Liang J. et al. The Burden of Rheumatoid Arthritis: Findings from the 2019 Global Burden of Diseases Study and Forecasts for 2030 by Bayesian Age-Period-Cohort Analysis // *J Clin Med.* 2023. 12(4):1291.
10. Campbell C., Kandalgaonkar M.R., Golonka R.M., Yeoh B.S., Vijay-Kumar M., Saha P. Crosstalk between Gut Microbiota and Host Immunity: Impact on Inflammation and Immunotherapy // *Biomedicines.* 2023. 11(2):294.
11. Catrina A.I., Joshua V., Klareskog L., Malmström V. Mechanisms involved in triggering rheumatoid arthritis // *Immunol Rev.* 2016. 269(1):162-174.
12. Chen J., Wright K., Davis J.M. et al. An expansion of rare lineage intestinal microbes characterizes rheumatoid arthritis // *Genome Med.* 2016. 8(1):43.
13. Chen Y., Ma C., Liu L. et al. Analysis of gut microbiota and metabolites in patients with rheumatoid arthritis and identification of potential biomarkers // *Aging.* 2021.13(20):23689-23701.
14. Cheng Z., Meade J., Mankia K., Emery P., Devine D.A. Periodontal disease and periodontal bacteria as triggers for rheumatoid arthritis // *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2017. 31(1):19-30.
15. Clarke J. Disease onset goes with its gut in RA // *Nat Rev Rheumatol.* 2020. 16(7):350-350.
16. Courbon G., Rinaudo-Gaujous M., Blasco-Baque V., et al. Porphyromonas gingivalis experimentally induces periodontitis and an anti-CCP2-associated arthritis in the rat // *Ann Rheum Dis.* 2019. 78(5):594-599.
17. Cristofori F., Dargenio V.N., Dargenio C., Miniello V.L., Barone M., Francavilla R. Anti-Inflammatory and Immunomodulatory Effects of Probiotics in Gut Inflammation: A Door to the Body // *Front Immunol.* 2021. 12:578386.
18. Cross M., Smith E., Hoy D. et al. The global burden of rheumatoid arthritis: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. // *Annals of the Rheumatic Diseases,* 73(7), 1316–1322. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204627
19. Dewhirst F.E., Chen T., Izard J. et al. The Human Oral Microbiome // *J Bacteriol.* 2010. 192(19):5002-5017.
20. Du Q., Liu X.H., Tian K., Meng S. [Analysis of Periodontal Status and Salivary Microbial Diversity in Patients with Rheumatoid Arthritis] // *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2019. 50(6):935-940.
21. Eckburg P.B., Bik E.M., Bernstein C.N., et al. Diversity of the Human Intestinal Microbial Flora // *Science.* 2005. 308(5728):1635-1638.
22. Engström M., Eriksson K., Lee L. et al. Increased citrullination and expression of peptidylarginine deiminases independently of *P. gingivalis* and *A. actinomycetemcomitans* in gingival tissue of patients with periodontitis // *J Transl Med.* 2018. 16(1):214.
23. Evans-Marin H., Rogier R., Korolov S.B. et al. Microbiota-Dependent Involvement of Th17 Cells in Murine Models of Inflammatory Arthritis // *Arthritis Rheumatol.* 2018. 70(12):1971-1983.
24. Fuggle N.R., Smith T.O., Kaul A., Sofat N. Hand to Mouth: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Association between Rheumatoid Arthritis and Periodontitis // *Front Immunol.* 2016. 7. p. 80-97.
25. Gallo P.M., Rapsinski G.J., Wilson R.P. et al. Amyloid-DNA Composites of Bacterial Biofilms Stimulate Autoimmunity // *Immunity.* 2015. 42(6):1171-1184.
26. Gautam A., Kumar R., Chakraborty N. et al. Altered fecal microbiota composition in all male aggressor-exposed rodent model simulating features of post-traumatic stress disorder // *J Neurosci Res.* 2018. 96(7):1311-1323.
27. González-Febles J., Sanz M. Periodontitis and rheumatoid arthritis: What have we learned about their connection and their treatment? // *Periodontol.* 2000. 2021. 87(1):181-203.
28. Gul H.L., Eugenio G., Rabin T. et al. Defining remission in rheumatoid arthritis: does it matter to the patient? A comparison of multi-dimensional remission criteria and patient reported outcomes // *Rheumatology.* Published online August 19, 2019:kez330.
29. Hashimoto M., Yamazaki T., Hamaguchi M. et al. Periodontitis and Porphyromonas gingivalis in Preclinical Stage of Arthritis Patients. Heymann D, ed. // *PLOS ONE.* 2015. 10(4):e0122121.
30. Holt S.C., Ebersole J., Felton J., Brunsvold M., Kornman K.S. Implantation of Bacteroides gingivalis in Nonhuman Primates Initiates Progression of Periodontitis // *Science.* 1988. 239(4835):55-57.
31. Horta-Baas G., Romero-Figueroa M.D.S., Montiel-Jarquín A.J., Pizano-Zárate M.L., García-Mena J., Ramírez-Durán N. Intestinal Dysbiosis and Rheumatoid Arthritis: A Link between Gut Microbiota and the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis // *J Immunol Res.* 2017. 2017:1-13.
32. Hua R., Ni Q., Eliason T.D. et al. Biglycan and chondroitin sulfate play pivotal roles in bone toughness via

retaining bound water in bone mineral matrix // *Matrix Biol.* 2020. 94:95-109.

33. Ito Y., Hashimoto M., Hirota K. et al. Detection of T cell responses to a ubiquitous cellular protein in autoimmune disease // *Science*. 2014. 346(6207):363-368.

34. Jang S., Kwon E.J., Lee J.J. Rheumatoid Arthritis: Pathogenic Roles of Diverse Immune Cells // *Int J Mol Sci*. 2022. 23(2):905.

35. Jasemi S., Erre G.L., Cadoni M.L., Bo M., Sechi L.A. Humoral Response to Microbial Biomarkers in Rheumatoid Arthritis Patients // *J Clin Med*. 2021. 10(21):5153.

36. Johansson A. Aggregatibacter actinomycetemcomitans Leukotoxin: A Powerful Tool with Capacity to Cause Imbalance in the Host Inflammatory Response // *Toxins*. 2011. 3(3):242-259.

37. Johansson L., Sherina N., Kharlamova N. et al. Concentration of antibodies against Porphyromonas gingivalis is increased before the onset of symptoms of rheumatoid arthritis // *Arthritis Res Ther*. 2016. 18(1):201.

38. Kamada N., Seo S.U., Chen G.Y., Núñez G. Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease // *Nat Rev Immunol*. 2013. 13(5):321-335.

39. Kim H., McCulloch C.A. Filamin A mediates interactions between cytoskeletal proteins that control cell adhesion // *FEBS Lett*. 2011. 585(1):18-22.

40. König M.F., Abusleme L., Reinholdt J. et al. Aggregatibacter actinomycetemcomitans – induced hypercitrullination links periodontal infection to autoimmunity in rheumatoid arthritis // *Sci Transl Med*. 2016. 8(369).

41. Kulkarni A., Beckler M.D., Amini S.S., Kesselman M.M. Oral Microbiome in Pre-Rheumatoid Arthritis: The Role of Aggregatibacter Actinomycetemcomitans in Bacterial Composition // *Cureus*. Published online December 5, 2022.

42. Laugisch O., Wong A., Sroka A. et al. Citrullination in the periodontium—a possible link between periodontitis and rheumatoid arthritis // *Clin Oral Investig*. 2016. 20(4):675-683.

43. Li Y., Guo R., Oduro P.K. et al. The Relationship Between Porphyromonas Gingivalis and Rheumatoid Arthritis: A Meta-Analysis // *Front Cell Infect Microbiol*. 2022. 12:956417.

44. Li Y., Zhang S.X., Yin X.F. et al. The Gut Microbiota and Its Relevance to Peripheral Lymphocyte Subpopulations and Cytokines in Patients with Rheumatoid Arthritis. Xu B, ed. // *J Immunol Res*. 2021. 2021:1-9.

45. Liu X., Zeng B., Zhang J. et al. Role of the Gut Microbiome in Modulating Arthritis Progression in Mice // *Sci Rep*. 2016. 6(1):30594.

46. Liu X., Zou Q., Zeng B. Analysis of Fecal Lactobacillus Community Structure in Patients with Early Rheumatoid Arthritis // *Curr Microbiol*. 2013. 67(2):170-176.

47. Looh S.C., Soo Z.M.P., Wong J.J., Yam H.C., Chow S.K., Hwang J.S. Aggregatibacter actinomycetemcomitans as the Aetiological Cause of Rheumatoid Arthritis: What Are the Unsolved Puzzles? // *Toxins*. 2022. 14(1):50.

48. Lopez-Oliva I., Paropkari A.D., Saraswat S. et al. Dysbiotic Subgingival Microbial Communities in Periodontally Healthy Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2018. 70(7):1008-1013.

49. Loubakos A., Chinni C., Thompson P. et al. Cleavage and activation of proteinase-activated receptor-2 on human neutrophils by gingipain-R from Porphyromonas gingivalis // *FEBS Lett*. 1998. 435(1):45-48.

50. Maeda Y., Kurakawa T., Umemoto E. et al. Dysbiosis Contributes to Arthritis Development via Activation of Autoreactive T Cells in the Intestine: Dysbiosis contributes to arthritis development // *Arthritis Rheumatol*. 2016. 68(11):2646-2661.

51. Maekawa T., Krauss J.L., Abe T. et al. Porphyromonas gingivalis Manipulates Complement and TLR Signaling to Uncouple Bacterial Clearance from Inflammation and Promote Dysbiosis // *Cell Host Microbe*. 2014. 15(6):768-778.

52. Marchesan J.T., Gerow E.A., Schaff R. et al. Porphyromonas gingivalis oral infection exacerbates the development and severity of collagen-induced arthritis // *Arthritis Res Ther*. 2013. 15(6):R186.

53. Martínez-Rivera J.I., Xibillé-Friedmann D.X. et al. Salivary ammonia levels and Tannerella forsythia are associated with rheumatoid arthritis: A cross sectional study // *Clin Exp Dent Res*. 2017. 3(3):107-114.

54. McGraw W.T., Potempa J., Farley D., Travis J. Purification, Characterization, and Sequence Analysis of a Potential Virulence Factor from Porphyromonas gingivalis, Peptidylarginine Deiminase. Burns DL, ed. // *Infect Immun*. 1999. 67(7):3248-3256.

55. Mena-Vázquez N., Ruiz-Limón P. et al., Fernández-Nebro A. Expansion of Rare and Harmful Lineages is Associated with Established Rheumatoid Arthritis // *J Clin Med*. 2020. 9(4):1044.

56. Mikuls T.R., Payne J.B., Yu F. et al. Periodontitis and Porphyromonas gingivalis in Patients With Rheumatoid Arthritis: Periodontitis and P gingivalis in RA // *Arthritis Rheumatol*. 2014. 66(5):1090-1100.

57. Nelson J., Sjöblom H., Gjørtsson I., Ulven S.M., Lindqvist H.M., Bärebring L. Do Interventions with Diet or Dietary Supplements Reduce the Disease Activity Score in Rheumatoid Arthritis? A Systematic Review of Randomized Controlled Trials // *Nutrients*. 2020. 12(10):2991.

58. Nielen M.M.J. Simultaneous development of acute phase response and autoantibodies in preclinical rheumatoid arthritis // *Ann Rheum Dis*. 2006. 65(4):535-537.

59. Otón T., Carmona L. The epidemiology of established rheumatoid arthritis // *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2019. 33(5):101477.

60. Paster B.J., Boches S.K., Galvin J.L. et al. Bacterial Diversity in Human Subgingival Plaque // *J Bacteriol*. 2001. 183(12):3770-3783.

61. Pianta A., Arvikar S., Strle K. et al. Evidence of the Immune Relevance of Prevotella copri, a Gut Microbe, in Patients With Rheumatoid Arthritis // *Arthritis Rheumatol*. 2017. 69(5):964-975.

62. Pianta A., Arvikar S.L., Strle K. et al. Two rheumatoid arthritis-specific autoantigens correlate microbial immunity with autoimmune responses in joints // *J Clin Invest*. 2017. 127(8):2946-2956.

63. Picchianti-Diamanti A., Panebianco C., Salemi S. et al. Analysis of Gut Microbiota in Rheumatoid Arthritis Patients: Disease-Related Dysbiosis and Modifications Induced by Etanercept // *Int J Mol Sci*. 2018. 19(10):2938.

64. Rapsinski G.J., Wynosky-Dolfi M.A., Oppong G.O. et al. Toll-Like Receptor 2 and NLRP3 Cooperate To Recognize a Functional Bacterial Amyloid, Curli. Bäumlér AJ, ed. // *Infect Immun*. 2015. 83(2):693-701.

65. Reichert S., Haffner M., Keyßer G. et al. Detection of oral bacterial DNA in synovial fluid // *J Clin Periodontol*. 2013. 40(6):591-598.
66. Reichert S., Juranz E., Natalie P. et al. Is periodontitis a prognostic factor in order to indicate antibodies against citrullinated peptides in patients with rheumatoid arthritis? // *Clin Exp Rheumatol*. 2020. 38(2):227-238.
67. Reparón-Schuijt C.C. et al. Secretion of anti-citrulline-containing peptide antibody by B lymphocytes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2001. 44(1):41-47.
68. Safiri S., Kolahi A.A., Hoy D. et al. Global, regional and national burden of rheumatoid arthritis 1990–2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease study 2017 // *Ann Rheum Dis*. 2019. 78(11):1463-1471.
69. Scher J.U., Sczesnak A., Longman R.S. et al. Expansion of intestinal *Prevotella copri* correlates with enhanced susceptibility to arthritis. *eLife*. 2013. 2:e01202.
70. Scher J.U., Ubeda C., Equinda M. et al. Periodontal disease and the oral microbiota in new-onset rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum*. 2012. 64(10):3083-3094.
71. Scherer H.U., Häupl T., Burmester G.R. The etiology of rheumatoid arthritis // *J Autoimmun*. 2020. 110:102400.
72. Schlafer S., Meyer R.L., Dige I., Regina V.R. Extracellular DNA Contributes to Dental Biofilm Stability // *Caries Res*. 2017. 51(4):436-442.
73. Shanahan F., Ghosh T.S., O'Toole P.W. The Healthy Microbiome - What Is the Definition of a Healthy Gut Microbiome? // *Gastroenterology*. 2021. 160(2):483-494.
74. Singh R.K., Chang H.W., Yan D. et al. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health // *J Transl Med*. 2017. 15(1):73.
75. Smolen J.S., Aletaha D., Barton A. et al. Rheumatoid arthritis // *Nat Rev Dis Primer*. 2018. 4(1):18001.
76. Socransky S.S., Haffajee A.D., Cugini M.A., Smith C., Kent R.L. Microbial complexes in subgingival plaque // *J Clin Periodontol*. 1998. 25(2):134-144.
77. Song X., Sun X., Oh S.F. et al. Microbial bile acid metabolites modulate gut RORγ+ regulatory T cell homeostasis // *Nature*. 2020. 577(7790):410-415.
78. Taglialegna A., Lasa I., Valle J. Amyloid Structures as Biofilm Matrix Scaffolds. O'Toole GA, ed. // *J Bacteriol*. 2016. 198(19):2579-2588.
79. Tajik N., Frech M., Schulz O. et al. Targeting zonulin and intestinal epithelial barrier function to prevent onset of arthritis // *Nat Commun*. 2020. 11(1):1995.
80. Tan T.G., Sefik E. et al. Identifying species of symbiont bacteria from the human gut that, alone, can induce intestinal Th17 cells in mice // *Proc Natl Acad Sci*. 2016. 113(50).
81. Tar I., Csósz É., Végh E. et al. Salivary citrullinated proteins in rheumatoid arthritis and associated periodontal disease. *Sci Rep*. 2021. 11(1):13525.
82. Tong Y., Zheng L., Qing P. et al. Oral Microbiota Perturbations Are Linked to High Risk for Rheumatoid Arthritis // *Front Cell Infect Microbiol*. 2020. 9:475.
83. Totaro M., Cattani P., Ria F. et al. *Porphyromonas gingivalis* and the pathogenesis of rheumatoid arthritis: analysis of various compartments including the synovial tissue // *Arthritis Res Ther*. 2013. 15(3):R66.
84. Trombone A.P., Claudino M., Colavite P. et al. Periodontitis and arthritis interaction in mice involves a shared hyper-inflammatory genotype and functional immunological interferences // *Genes Immun*. 2010. 11(6):479-489.
85. Van De Sande M., De Hair M. et al. Different stages of rheumatoid arthritis: features of the synovium in the preclinical phase // *Ann Rheum Dis*. 2011. 70(5):772-777.
86. Volkov M., Dekkers J. et al. Comment on "Aggregatibacter actinomycetemcomitans – induced hypercitrullination links periodontal infection to autoimmunity in rheumatoid arthritis" // *Sci Transl Med*. 2018. 10(433):8349.
87. Wang P., Tao J.H., Pan H.F. Probiotic bacteria: a viable adjuvant therapy for relieving symptoms of rheumatoid arthritis // *Inflammopharmacology*. 2016. 24(5):189-196.
88. Wang Q., Zhang S.X., Chang M.J. et al. Characteristics of the Gut Microbiome and Its Relationship With Peripheral CD4+ T Cell Subpopulations and Cytokines in Rheumatoid Arthritis // *Front Microbiol*. 2022. 13:799602.
89. Wegner N., Wait R., Sroka A. et al. Peptidylarginine deiminase from *Porphyromonas gingivalis* citrullinates human fibrinogen and α-enolase: Implications for autoimmunity in rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum*. 2010. 62(9):2662-2672.
90. van der Woude D., van der Helm-van Mil A.H. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of rheumatoid arthritis // *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018. 32(2):174-187.
91. Wu D., Liu X., Su H., et al. Oral antigens induce rheumatoid arthritis-like inflammation in a rat model // *Inflamm Res*. 2013. 62(3):291-297.
92. Wu H.J., Ivanov I.I., Darce J. et al. Gut-Residing Segmented Filamentous Bacteria Drive Autoimmune Arthritis via T Helper 17 Cells // *Immunity*. 2010. 32(6):815-827.
93. Wu X., He B., Liu J. et al. Molecular Insight into Gut Microbiota and Rheumatoid Arthritis // *Int J Mol Sci*. 2016. 17(3):431.
94. Zhang X., Zhang D., Jia H. et al. The oral and gut microbiomes are perturbed in rheumatoid arthritis and partly normalized after treatment // *Nat Med*. 2015. 1(8):895-905.
95. Zhernakova A., Kurilshikov A., Bonder M.J. et al. Population-based metagenomics analysis reveals markers for gut microbiome composition and diversity // *Science*. 2016. 352(6285):565-569.
96. Zhou L., Zhang M., Wang Y. et al. *Faecalibacterium prausnitzii* Produces Butyrate to Maintain Th17/Treg Balance and to Ameliorate Colorectal Colitis by Inhibiting Histone Deacetylase // *Inflamm Bowel Dis*. 2018. 24(9):1926-1940.
97. Zwicky P., Unger S., Becher B. Targeting interleukin-17 in chronic inflammatory disease: A clinical perspective // *J Exp Med*. 2020. 217(1):e20191123.

**Corresponding Author:**

**Aigerim K. Ibrayeva** – PhD student, gastroenterologist, NCJSC "Astana Medical University", Astana, Republic of Kazakhstan.

**Mailing Address:** 010000, Republic of Kazakhstan, Astana, Beibitshilik 49/A.

**E-mail:** ibrayeva.aigerim.k@gmail.com

**Phone:** 8 702 728 47 10

Received: 09 August 2023 / Accepted: 12 December 2023 / Published online: 28 December 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.6.023

UDC 616.72-008

## MODERN ASPECTS OF EPIDEMIOLOGY OF ANKYLOSING SPONDYLOARTHRITIS. REVIEW.

**Aigerim S. Abuova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6796-788X>

**Assel M. Meiramova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4030-0783>

**Dinara Z. Sadykova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3834-5648>

**Zhanar B. Akhmetova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9220-5596>

**Yelena A. Rib**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6265-8121>

<sup>1</sup> NCJSC "Astana Medical University", Astana, Republic of Kazakhstan.

### Summary

**Relevance.** Ankylosing spondylitis (AS) is a chronic systemic inflammatory disease of the axial skeleton and iliosacral joints, which is predominantly detected in males. AS affects people of different races and geographic areas, but there is a high disease incidence in certain populations. People suffering from AS experience not only an increased fatality rate compared to the general population, but also a high invalidity level, which leads to a large number of disabilities. Thus, the study of AS peculiarities is an urgent problem of modern medicine.

**Aim:** To identify the features of the AS epidemiology at the present stage.

**Search strategy:** A search for scientific publications was carried out in the following databases of scientific publications and specialized search engines: PubMed, Google Scholar, Web of Science, Cyberleninka. Records' number identified from databases, publicly available on the study topic, various in the design amounted to 352. 316 publications were excluded from the analysis according to the exclusion criteria. Only original publications were analyzed, including meta-analyses, systematic reviews, cohort and cross-sectional studies. The initial search depth was 7 years. 36 publications were selected. Due to the insufficient number of scientific papers and the not so significant prevalence of this disease, the group of authors decided to increase the search depth to 15 years according to the same criteria. 71 scientific papers were selected, which are presented in this literary review.

**Results and conclusions:** review revealed that the AS prevalence fluctuates in different world regions and depends on the frequency of the HLAB27 gene presence. Literature analysis demonstrates a tendency to increase and more frequent AS detection among the female population in recent decades. At the same time, there is a significant delay in diagnosis in women compared to men, which leads to a significant deterioration in the quality of life due to the late start of treatment.

**Key words:** *ankylosing spondylitis, prevalence, spondyloarthropathy, epidemiology.*

### Резюме

## СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЭПИДЕМИОЛОГИИ АНКИЛОЗИРУЮЩЕГО СПОНДИЛОАРТРИТА. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

**Айгерим С. Абуова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6796-788X>

**Асель М. Мейрамова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4030-0783>

**Динара З. Садыкова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3834-5648>

**Жанар Б. Ахметова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9220-5596>

**Елена А. Риб**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6265-8121>

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

**Актуальность.** Анкилозирующий спондилоартрит (АС) является хроническим системным воспалительным заболеванием осевого скелета и илеосакральных сочленений, которое преимущественно выявляется у лиц мужского пола. АС поражает людей, относящихся к различным расам и в разных географических территориях, но отмечается высокая распространенность болезни в отдельных популяциях. У людей, страдающих АС наблюдается не только повышенный уровень смертности по сравнению с общей популяцией, но так же высокий уровень инвалидизации, что приводит к высокому уровню нетрудоспособности. Учитывая вышеизложенное, изучение особенностей течения АС является актуальной проблемой современной медицины.

**Цель:** выявить особенности эпидемиологии АС на современном этапе.

**Стратегия поиска:** Проведен поиск научных публикаций в области изучения эпидемиологии АС в следующих базах данных научных публикаций и специализированных поисковых систем: PubMed, GoogleScholar, WebofScience, Cyberleninka в количестве 352 публикации, находящихся в открытом доступе по теме исследования, различных по дизайну исследования. 316 публикаций были исключены из анализа согласно критериям исключения: краткие отчеты, описание случая и серии случаев, газетные статьи и мнение экспертов в виде коротких сообщений. Анализу

подверглись только оригинальные публикации, включающие в себя, мета-анализы, систематические обзоры, когортные и поперечные исследования. Первичная глубина поиска составила 7 лет. Было отобрано 36 публикаций. Ввиду недостаточного количества научных работ и не столь значительной распространенности данного заболевания группой авторов было решено увеличить глубину поиска до 15 лет по тем же критериям. Таким образом, было отобрано 71 научных работ, которые представлены в данном литературном обзоре.

**Результаты и выводы:** По результатам обзора выявлено, что распространенность АС колеблется в различных регионах мира и зависит от частоты наличия гена HLA B27. Проведенный нами анализ литературы демонстрирует тенденцию к увеличению и более частую выявляемость АС среди женского населения в последние десятилетия. При этом отмечается значительная задержка в постановке диагноза у женщин по сравнению с мужчинами, что приводит к значительному ухудшению качества жизни ввиду позднего старта лечения.

**Ключевые слова:** анкилозирующий спондилоартрит, распространенность, спондилоартропатии, эпидемиология.

Түйіндеме

## АНКИЛОЗДЫ СПОНДИЛОАРТРИТ ЭПИДЕМИОЛОГИЯСЫНЫҢ ЗАМАНАУИ АСПЕКТІЛЕРІ. ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ.

**Айгерим С. Абуова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-6796-788X>

**Асель М. Мейрамова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-4030-0783>

**Динара З. Садыкова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-3834-5648>

**Жанар Б. Ахметова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-9220-5596>

**Елена А. Риб<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-6265-8121>

<sup>1</sup> «Астана Медициналық университеті» КеАҚ, Астана қ., Қазақстан Республикасы.

**Өзектілігі.** Анкилозды спондилоартрит (АС) - бұл осьтік қаңқа мен илеосакральды буындардың созылмалы жүйелі қабыну ауруы, ол көбіне ер адамдарда жиі анықталады. АС әртүрлі нәсілдерге және әртүрлі географиялық аймақтарға жататын адамдарда кездеседі, бірақ жекелеген популяцияларда аурудың жоғары таралуы байқалады. АС-мен ауыратын адамдарда жалпы популяциямен салыстырғанда өлім-жітім деңгейі ғана емес, сонымен қатар мүгедектік деңгейі де жоғары, бұл еңбекке жарамсыздықтың жоғары деңгейіне әкеледі. Жоғарыда айтылғандарды ескере отырып, АС ағымының ерекшеліктерін зерттеу қазіргі медицинаның өзекті мәселесі болып табылады.

**Мақсаты:** қазіргі кезеңде АС эпидемиологиясының ерекшеліктерін анықтау.

**Іздеу стратегиясы:** АС эпидемиологиясын зерттеу саласындағы ғылыми жарияланымдарды зерттеу тақырыбы бойынша ашық қолжетімді, зерттеу дизайны бойынша әртүрлі 352 басылым келесі: PubMed, Google Scholar, Web of Science, Syberleninka ғылыми жарияланымдар мен мамандандырылған іздеу жүйелерінің дерекқорларында іздеу жүргізілді. 316 басылым алып тастау критерийлеріне сәйкес: қысқаша есептер, уақиға сипаттамасы және бірқатар жағдайлар, газет мақалалары және қысқа хабарламалар түрінде сарапшылардың пікірі, талдаудан шығарылды. Мета-талдаулар, жүйелі шолулар, когорттық және көлденең зерттеулерді қамтитын түпнұсқа басылымдар ғана талданды. Іздеудің бастапқы тереңдігі 7 жыл болды. 36 басылым таңдалды. Ғылыми жұмыстардың жеткіліксіз санына және осы аурудың соншалықты көп таралмауына байланысты авторлар тобы іздеудің тереңдігін сол критерийлер бойынша 15 жылға дейін ұлғайту туралы шешім қабылдады. Осы әдеби шолуда ұсынылған 71 ғылыми жұмыс таңдалды.

**Нәтижелер мен қорытындылар:** әдеби шолуымыздың нәтижелері бойынша АС таралуы әлемнің әртүрлі аймақтарында бірдей еместігі және HLA b27 генінің болу жиілігіне байланысты екені анықталды. Біз жүргізген әдебиеттерді талдау соңғы онжылдықтарда әйелдер арасында АС-ның өсу тенденциясын және жиі анықталуын көрсетеді. Сонымен бірге ерлермен салыстырғанда әйелдерде диагноз қоюдың айтарлықтай кешігуі байқалады, бұл емдеудің кеш басталуына байланысты өмір сапасының айтарлықтай нашарлауына әкеледі.

**Түйінді сөздер:** анкилозды спондилоартрит, таралуы, спондилоартропатиялар, эпидемиология.

### **Bibliographic citation:**

Abuova A.S., Meiramova A.M., Sadykova D.Z., Akhmetova Zh.B., Rib Ye.A. Modern aspects of epidemiology of ankylosing spondyloarthritis. Review // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 6, pp. 199-206. DOI 10.34689/SH.2023.25.6.023

Абуова А.С., Мейрамова А.М., Садыкова Д.З., Ахметова Ж.Б., Риб Е.А. Современные аспекты эпидемиологии анкилозирующего спондилоартрита. Обзор литературы // *Наука и Здравоохранение*. 2023. 6 (Т.25). С. 199-206. DOI 10.34689/SH.2023.25.6.023

Абуова А.С., Мейрамова Ә.М., Садыкова Д.З., Ахметова Ж.Б., Риб Е.А. Анкилозды спондилоартрит эпидемиологиясының заманауи аспектілері. Әдебиетке шолу // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2023. 6 (Т.25). Б. 199-206. DOI 10.34689/SH.2023.25.6.023



**Introduction**

Ankylosing spondylitis (AS) is a chronic systemic inflammatory disease of the axial skeleton and iliosacral joints, which is mainly detected in males. AC affects people of different races and geographical areas, but there is a high prevalence of the disease in certain populations. Recently, significant discoveries have been noted in the epidemiology of the disease, related to a detailed study of genetic factors, differences in the course of the disease depending on gender, the impact of the disease on the quality of life. People with AS have not only an increased mortality rate compared to the general population, but also a high level of invalidity, which leads to a great quantity of disability. Considering the above, studying the features of the course of AS is an topical issue of modern medicine.

**Aim:** To identify the features of the epidemiology of AS at the present stage.

**Search strategy:** A search for scientific publications was carried out in the following databases of scientific publications and specialized search engines: PubMed, Google Scholar, Web of Science, Cyberleninka by studying the AS epidemiology. Number of records identified from databases that are publicly available on the topic of the

study, various in the design of the study amounted to 352. After removing duplicates in the amount of 83 records, 233 publications were excluded from the analysis according to *the exclusion criteria*: summary reports, a description of the case and a series of cases, newspaper articles and expert opinions in the form of short messages. Only original publications were analyzed, including meta-analyses, systematic reviews, cohort and cross-sectional studies. The initial search depth was 7 years. Thus, 36 publications were selected. Due to the insufficient number of scientific papers and the infrequent prevalence of this disease, the group of authors decided to increase the search depth to 15 years according to the same criteria (n=611). After removing duplicate records (119 records) and applying exclusion criteria, 422 studies were excluded. Thus, 71 scientific papers were selected, which are presented in this literary review (Figure 1.). Due to the lack of publication on the prevalence of AS in the Republic of Kazakhstan and in the official statistical collection of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan, data from reporting documentation in the field of healthcare of the Republic of Kazakhstan in form 12 was used for comparative analysis.

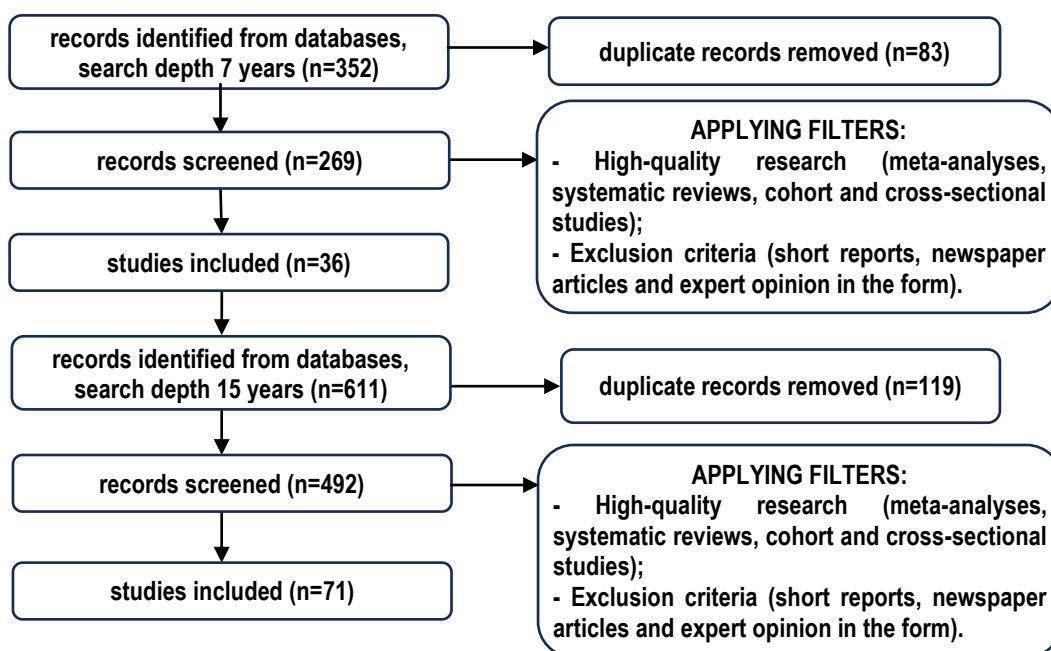


Figure 1. Algorithm of selecting publications.

**Research results**

**Prevalence.**

Ankylosing spondylitis (AS) is a rare disease with a prevalence ranging from 2 to 37 per 10,000 people [55, 65]. AS occurs in people of different races and in different geographic areas, but there is a high prevalence of the disease in certain populations, which is likely due to genetic predisposition, especially the frequency of the HLA B27 gene [6].

The highest incidence of AS is observed in a separate population of indigenous peoples of the Northern Arctic and Canada, where it reaches 60 cases per 10,000 population according to Barnabe C. and co-authors [6]. In general, in the countries of North America there is an average prevalence rate of 31.9 cases per 10,000 people,

amounting to 10.7 in the USA, and 20 cases per 10,000 people in Canada, respectively [6], [17, 18], [55].

The lowest prevalence is observed in Africa, where the prevalence rate ranges from 2 cases per 10,000 in Central and South Africa (sub-Saharan Africa) to 11 cases per 10,000 population in North Africa, representing an average of 7.4 across the continent [18, 55, 57, 63].

According to a systematic review of the prevalence of AS by Dean, L. E. et al., the average frequency per 10,000 people was 23.8 in Europe. At the same time, the lowest prevalence is observed in such countries as Lithuania (9.4), Denmark (6.31), Poland (7.48). [18, 43, 55, 58]. The highest prevalence of the disease in European countries is observed in Germany (32.2), Italy (37), France (43), Turkey (44) [3, 16, 33, 46, 61].



Latin America has an average prevalence of AS of 10.2 cases per 10,000 population, with epidemiological studies in Mexico, Colombia, Cuba and Venezuela ranging from 2 to 8 cases in some regions [14, 45, 51].

In Asia, the prevalence of AS is 16.7 cases per 10,000, with East Asia having the highest prevalence of 16, Southeast Asia 7, and South Asia 6 cases per 10,000 population [18, 55]. In terms of individual countries, a high prevalence rate is observed in the DPRK and is 29 cases per 10,000 population, a low prevalence level is noted in South Korea - 5.2 cases per 10,000, but one of the lowest prevalence rates of AS recorded in Japan and is 0.26 cases per 10,000 population [34, 44, 53, 69].

On the territory of CIS in the Russian Federation, there is a prevalence of 5 cases per 10,000 population according to statistics, although Erdes S. and co-authors note that extrapolation of the data that was obtained during their epidemiological study showed that the real prevalence rate is at least 10 per 10,000 people [20]. Unfortunately, no reliable sources on prevalence in other CIS countries have been found in the literature. According to official statistics, as of 2018, 3,175 patients suffering from AS have been registered in Kazakhstan, which is the prevalence rate of 1.7 people per 10,000 population [1].

Data on differences in prevalence between rural and urban populations are heterogeneous, but according to a meta-analysis by Stolwijk C. et al., conducted in 2016, the prevalence of AS in the rural region is significantly higher than among the urban population [55].

**HLA B27 in epidemiology.** It has been proven that AS is a genetically determined disease. [8, 24, 26, 64] Therefore, the prevalence of AS in a population depends on the frequency of occurrence of the HLA B27 gene [8]. Thus, the lowest frequency of HLA B27 (close to zero) among the world population is observed in the equatorial zone, and the highest (40%) in the Arctic and the most remote northern lands [49]. These data are consistent with data on the global prevalence of AS, with the highest incidence in a separate population of indigenous peoples of the Northern Arctic and Canada and the lowest prevalence in African countries [18, 55].

The presence of the HLA B27 gene is detected in about 85% of patients with a confirmed diagnosis of AS leads to a greater risk of developing the disease among close relatives, but also a faster diagnosis in contrast to HLA B27 negative patients [2, 4, 8, 24, 49, 50]. In relation to the clinical manifestations of the disease, HLA B27 positive patients have an earlier age of debut, a better clinical response to tumor necrosis factor inhibitors alpha, a higher risk of acute anterior uveitis, and a lower risk of psoriasis and IBD [2, 13, 30, 32, 42, 68]

**Gender differences.** It is believed that ankylosing spondylitis is mainly a male disease, with a male-female ratio of 3:1. However, a German study conducted among 3,000 patients belonging to the German Society of AS Patients revealed a continuous increase in the proportion of women among patients diagnosed with AS in recent decades. According to the study, the number of female patients diagnosed with AS rose from 10% in 1960 to 46% in 1990. This suggests that the predominance of men in AS may be, at least in part, a consequence of the insufficient diagnosis of AS among women in the past decades [26].

Researching the gender differences of AS, studies agree that the age of onset of the disease did not differ considerably in men and women, but women had a significantly longer delay in diagnosis [12, 25, 27, 54, 67]. The authors also note that higher activity of the disease prevails in women, while men have a more severe lesion according to X-ray examinations. At the same time, higher activity of the disease leads to a more pronounced pain syndrome and a higher dosage of drugs prescribed by NSAIDs. In the studies of Yacoub and co-authors, as well as Shahlaee and co-authors, it was noted that women have a high frequency of extra-articular manifestations, especially enthesites [27, 54].

But all researchers agree that gender differences in the clinical course of the disease require further detailed study and can certainly contribute to reducing diagnose delay and developing a more personalized approach to the diagnosis and treatment of patients with AS [12, 25, 27, 54, 67].

**Age.** The biggest number of people suffering from AS are in the age range of 40-50 years, followed by the age group of 50-60 years and 30-40 years [55]. Although many patients note the debut of the disease before the age of 40, which indicates an untimely diagnosis of this pathology.

**Mortality structure.** According to the literature, ankylosing spondylitis causes increased death rate, especially among male patients. Thus, a systematic review and meta-analysis by Chaudhary N. and co-authors showed a greatly increased risk of overall mortality in AS compared to the general population [11]. However, there was a significant growth in the standardized fatality rate in male patients, in contrast to female patients, according to the results of a study of a cohort of 677 people suffering from AS [5].

All studies agree that cardiovascular diseases are the leading cause of death [5, 11, 47]. This is indirectly confirmed by studies on the frequency of comorbid states in AS, according to which the most common concomitant diseases are hypertension, hyperlipidemia and obesity [70], which causes a large risk of myocardial infarction in the cohort of patients with AS than in the general population [31].

Oncology is in second place for the reasons of lethality; according to a systemic review and meta-analysis by Deng C. et al., in the AS group the risk of malignancy grew by 14% compared to the general population [19, 29]. Most of the oncological diseases in patients with AS are hematological malignant neoplasms, in particular multiple myeloma and lymphoma [52]. Also, a high risk of colorectal and prostate cancer was reported in a study of doctors from Taiwan [10], which was not confirmed in a American study, which, on the contrary, noted a low percentage of colorectal cancer in patients with AS compared to the general population [66]. Such discrepancies are apparently caused by racial and ethnic characteristics and need further study.

The third most frequent factor of death in the cohort of patients with AS are infectious diseases, in particular septicemia in the outcome of pneumonia [5, 47].

At the same time, there was also a boost in lethality in patients with AS, who were less likely to take non-steroidal anti-inflammatory drugs, in patients with late diagnosis of AS and in patients with high levels of CRP [5]. It is also worth noting that patients with AS due to spinal ankylosis

have a higher danger of injury even when falling to the ground from a human height and trivial injuries [52].

This, coupled with the necessity to treat severe spinal deformities, result in a higher frequency of surgical interventions, which carries a higher risk of mortality from intraoperative and postoperative complications compared to the general population [47].

**Quality of life.** Many authors also note that in addition to the activity of the disease and general health, there are a number of factors that require special attention and support from medical professionals. These factors significantly affect the quality of life of patients and can indirectly affect the course of the disease and the effectiveness of treatment.

Thus, according to Baysal et al., a study of 243 patients with AS identified a close relationship between the activity of the disease, the level of depression and anxiety and the quality of life of patients. According to this study, a higher level of disease activity correlated with a higher level of anxiety and a lower level of quality of life [7]. These data were also confirmed in a Chinese transverse study conducted among 103 patients with AS and 110 healthy controls [23]. In addition, the authors revealed a higher level of joint dysfunction according to the BASFI scale in the group of patients with increased anxiety. Similar data were found in other studies studying the effects of disease activity on mental health [28, 41, 62].

Moreover, in a cross-sectional study conducted among 265 patients with AS from Taiwan, higher disease activity, as assessed by the BASDAI and ASDAS disease activity scores, was significantly and independently associated with lower quality of life in all four domains of the Patient Quality of Life Questionnaire. with AS - EASI-QoL (physical function, disease activity, emotional well-being and social participation) [36].

Also, when analyzing the impact of AS on the quality of life, a correlation was identified between disease activity and decreased productivity. This, combined with increased time off work and deterioration in daily activities during free time, also leads to a decrease in quality of life [39, 62].

According to the literature, compared with the general population, patients with AS have a lower level of employment and a higher level of disability. Thus, according to the results of a study conducted by Ramonda R. and co-authors in Italy, among 770 patients surveyed, 39% noted the presence of disability, 36% reported difficulties in their professional career associated with the disease, and 21% of patients had to change their profession or quit their job altogether [48]. In a French study, among 156 participants, 35% had moderate disability and 5% had high disability according to the AS-WIS disability scale [21]. It is also worth noting the results of an international study conducted in three countries (the Netherlands, Belgium, France) over 12 years, which revealed not only a high level of disability in patients with AS at the beginning of the study, but also a dramatically growth in this level by the end of 12 years of research [9].

**Cost of illness.** Considering that 1 out of every 200 people around the globe suffers from AS, this disease places a large burden on the healthcare and social economy [26].

For example, according to a study conducted in UK Cooksey et al., the total cost of AS in the UK is estimated at £19,016 per patient per year, with more than 80% of the amount associated with work-related costs [15]. A Spanish study of 578 patients found that the average annual costs per patient were 11,462,3 euros, of which 61.1% (6,999,8 euros) were allocated to direct health care costs, 5.3% (611.3 euros) to direct non-health care costs, and 33.6% (3,851,2 euros) to reduced labor productivity [40]. According to the Swedish study of 116 patients, the average annual cost per patient with AS was US \$12,365, with it noted that patients with AS had an average annual cost 3 times higher compared to the control group from the general population, and the cost of drugs was almost 10 times higher due to biological therapy. Production losses (indirect costs) accounted for more than half of total costs (53%) [56].

In a study of 257 patients in China, annual estimated costs per patient were US\$2,714.18, while indirect costs were 64.7%, with the authors noting that annual direct costs were significantly correlated with disease activity [60]. At the same time, a study of the cost of illness among the Chinese population in Hong Kong found that annual costs per patient averaged US \$9,120. The authors also note that the majority of expenses are indirect costs (62%) [71].

In a South Korean study of 191 patients with AS, the cost of the disease was US \$8,923 per year. The authors draw attention to the increase in total costs as functional severity deteriorates (class I - 5,900,7, US dollars; Class II - \$9,884; classes III and IV - \$19,308) [35].

All studies of the cost of AS disease agree that high disability of males at the most working age leads to a higher cost of AS disease due to indirect costs. Most of the indirect costs of the disease are lost productivity, early retirement, and increased days of disability [22, 37, 38, 59].

### Conclusion

According to the results of our literary review, it was revealed that the prevalence of AS fluctuates in different regions of the world. Being a genetically determined disease, the prevalence of AS in the population depends on the frequency of occurrence of the HLA B27 gene. Thus, the lowest frequency of HLA B27 (close to zero) among the world's population is observed in the equatorial zone, and the highest (40%) in the Arctic and the most remote northern lands. These data are consistent with data on the global prevalence of AS, with the highest incidence in a separate population of indigenous peoples of the Northern Arctic and Canada and the lowest prevalence in African countries.

The presence of the HLA gene is B27 found in about 85% of patients with a confirmed diagnosis of AS leads to a greater risk of developing the disease among immediate family members, an earlier onset age, a better clinical response to tumor necrosis factor alpha inhibitors, and a greater risk of acute anterior uveitis. HLAs B27 negative patients have a delay in diagnosis and a lower risk of psoriasis and IBD.

By examining gender differences in AS, women have higher disease activity, delayed diagnosis, and higher rates of enthesitis. At the same time, men have a more severe lesion according to X-ray studies.

In the structure of mortality in patients with AS, mortality from cardiovascular causes leads, oncology is in second place, infectious diseases are in third place.

When analyzing the effect of AS on quality of life, a correlative relationship was found between disease activity, anxiety, depression and decreased productivity. This, combined with increased disability and deterioration of daily activities in leisure time, also leads to a decrease in quality of life.

Our analysis of the literature demonstrates a tendency to increase and more frequent detection of AS among the female population in recent decades. At the same time, there is a significant delay in diagnosis in women compared to men, which leads to a significant deterioration in the quality of life due to the late start of treatment. The results also indicate the need for diagnosis and management of patients with AS, taking into account modern gender characteristics of the course of the disease.

Furthermore, the above data indicate a significant impact of ankylosing spondylitis on both the health and socio-economic side of patients' lives. Considering the young age of morbidity, the high level of invalidity and incapacity for work among patients of this cohort, the great influence on the quality of life of the patient, the study of the features of epidemiology and the course of AS is an urgent problem of medicine.

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

**Authors' contribution:** Since the article is a review, the search for materials was carried out by all authors using separate algorithms, and the decision not to include individual materials was made collectively.

**Consent for publication:** All authors consent for publication

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

#### Literature:

1. Отчетная документация по форме 12 Министерства Здравоохранения Республики Казахстан за 2018 год. URL: <http://ezdrav.kz>. (Дата обращения: 28.07.2023).
2. Akkoç N., Yarkan H., Kenar G., Khan M.A. Ankylosing Spondylitis: HLA-B\*27 - Positive Versus HLA - B\*27-Negative Disease // *Curr Rheumatol Rep*. 2017. N 19(5). doi: 10.1007/s11926-017-0654-8.
3. Albrecht K., Binder S., Minden K., Poddubnyy D., Regierer A.C., Strangfeld A., Callhoff J. Systematic review to estimate the prevalence of inflammatory rheumatic diseases in Germany // *Z Rheumatol*. Published online February 7, 2023. doi: 10.1007/s00393-022-01302-5
4. Arévalo M., Gratacós Masmijà J., Moreno M., Calvet J., Orellana C., Ruiz D., Castro C., Carreto P., Larrosa M., Collantes E., Font P. Influence of HLA-B27 on the Ankylosing Spondylitis phenotype: Results from the REGISPONSER database // *Arthritis Res Ther*. 2018. N 20(1). doi: 10.1186/s13075-018-1724-7.
5. Bakland G., Gran J.T., Nossent J.C. Increased mortality in ankylosing spondylitis is related to disease activity // *Ann Rheum Dis*. 2011; N 70(11). P. 1921-1925.

6. Barnabe C., Jones C.A., Bernatsky S., Peschken C.A., Voaklander D., Homik J., Crowshoe L.F. et al. Inflammatory Arthritis Prevalence and Health Services Use in the First Nations and Non-First Nations Populations of Alberta, Canada // *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017. N 69(4). P. 467-474.
7. Baysal Ö., Durmuş B., Ersoy Y., Altay Z., Şenel K., Nas K., Uğur M., Kaya A., et al. Relationship between psychological status and disease activity and quality of life in ankylosing spondylitis // *Rheumatol Int*. 2011. N 31(6). P. 795-800.
8. Braun J., Sieper J. Fifty years after the discovery of the association of HLA B27 with ankylosing spondylitis // *RMD Open*. 2023, N 9(3). P. e003102.
9. Castillo-Ortiz J.D., Ramiro S., Landewé R., van der Heijde D., Dougados M., van den Bosch F., Boonen A. Work Outcome in Patients With Ankylosing Spondylitis: Results From a 12-Year Followup of an International Study // *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016. N 68(4). P. 544-552.
10. Chang C.C., Chang C.W., Nguyen P.A.A., Chang T.H. et al. Ankylosing spondylitis and the risk of cancer // *Oncol Lett*. 2017. N 14(2). P. 1315-1322.
11. Chaudhary H., Bohra N., Syed K., Donato A., Murad M.H., Karmacharya P. All-Cause and Cause-Specific Mortality in Psoriatic Arthritis and Ankylosing Spondylitis: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2023. N. 75(5). P. 1052-1065.
12. Chen H.H., Chen Y.M., Lai K.L., Hsieh T.Y., Hung W.T., Lin C.T., et al. Gender difference in ASAS HI among patients with ankylosing spondylitis // *PLoS One*. 2020. N 15(7). P.e0235678.
13. Chung H.Y., Machado P., van der Heijde D., D'Agostino M.A., Dougados M. HLA-B27 positive patients differ from HLA-B27 negative patients in clinical presentation and imaging: results from the DESIR cohort of patients with recent onset axial spondyloarthritis // *Ann Rheum Dis*. 2011. N 70(11). P. 1930-1936.
14. Citera G., Bautista-Molano W., Peláez-Ballestas I., Azevedo V.F., Perich R.A., Méndez-Rodríguez J.A., Cutri M.S., Borlenghi C.E. Prevalence, demographics, and clinical characteristics of Latin American patients with spondyloarthritis // *Advances in Rheumatology*. 2021. N 61(1). doi: 10.1186/s42358-020-00161-5.
15. Cooksey R., Husain M.J., Brophy S., Davies H., Rahman M.A., Atkinson M.D., Phillips C.J., Siebert S. The cost of ankylosing spondylitis in the UK using linked routine and patient-reported survey data // *PLoS One*. 2015. N. 10(7). P. e0126105.
16. Costantino F., Talpin A., Said-Nahal R., Goldberg M., Henny J., Chiocchia G., Garchon H.J., Zins M., Breban M. Prevalence of spondyloarthritis in reference to HLA-B27 in the French population: Results of the GAZEL cohort // *Ann Rheum Dis*. 2015. N 74(4). P. 689-693.
17. Curtis J.R., Harrold L.R., Asgari M.M., Deodhar A., Salman C., Gelfand J.M., Wu J.J., Herrinton L.J. Diagnostic Prevalence of Ankylosing Spondylitis Using Computerized Health Care Data, 1996 to 2009: Underrecognition in a US Health Care Setting // *Perm J*. 2016. N 20(4). P. 4-10.
18. Dean L.E., Jones G.T., Macdonald A.G., Downham C., Sturrock R.D., Macfarlane G.J. Global prevalence of ankylosing spondylitis // *Rheumatology (United Kingdom)*. 2014. N. 53(4). P. 650-657.

19. Deng C., Li W., Fei Y., Li Y., Zhang F. Risk of malignancy in ankylosing spondylitis: A systematic review and meta-Analysis // *Sci Rep*. 2016. N. 6. doi: 10.1038/srep32063.
20. Erdes S.F., Balabanova R.M. Ankylosing spondylitis morbidity trends in Russia and Saturday spondyloarthritis schools // *Rheumatology Science and Practice*. 2013. N 0(2). P. 145-149.
21. Fabreguet I., Koumakis E., Burki V., Durnez A., Elhai M., Meyer M. et al. Assessment of work instability in spondyloarthritis: a cross-sectional study using the ankylosing spondylitis work instability scale // *Rheumatology*. 2012. N. 51(2). P. 333-337.
22. Franke L.C., Ament A.J.H.A., van de Laar M.A.F.J., Boonen A., Severens J.L. Cost-of-illness of rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis // *Clin Exp Rheumatol*. 2009. N. 27(4 Suppl 55). P. 118-123.
23. Gu Z., Xu X., Shen B., Zhang A., Liu J., Da Z., Liu H. Anxiety and depression correlate with disease and quality-of-life parameters in Chinese patients with ankylosing spondylitis // *Patient Prefer Adherence*. 2016. N. 10. P. 879-85.
24. Hanson A., Brown M.A. Genetics and the Causes of Ankylosing Spondylitis // *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2017. N. 43(3). P. 401-414.
25. van der Horst-Bruinsma I.E., Zack D.J., Szumski A., Koenig A.S. Female patients with ankylosing spondylitis: analysis of the impact of gender across treatment studies // *Ann Rheum Dis*. 2013. N. 72(7). P. 1221-1224.
26. Hwang M.C., Ridley L., Reveille J.D. Ankylosing spondylitis risk factors: a systematic literature review // *Clin Rheumatol*. 2021. N. 40(8). P. 3079-3093.
27. Ibn Yacoub Y., Amine B., Laatiris A., Hajjaj-Hassouni N. Gender and disease features in Moroccan patients with ankylosing spondylitis // *Clin Rheumatol*. 2012. N. 31(2). P. 293-297.
28. Karatekin B.D., Icagasioglu A., Oguz F.M., Bayindir S.N., Pasin O. Trajectory of Anxiety, Depression and Quality of Life in Ankylosing Spondylitis: A Descriptive Study. // *J Coll Physicians Surg Pak*. 2023. N. 33(3). P. 314-318.
29. Karmacharya P., Shahukhal R., Ogdie A. Risk of Malignancy in Spondyloarthritis: A Systematic Review // *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2020. N. 46(3). P. 463-511.
30. Kim H.W., Choe H.R., Lee S. Bin, Chang W.I., Chae H.J., Moon J.Y., Kang J., Lee S., Song Y.W., Lee E.Y. Phenotype Difference between Familial and Sporadic Ankylosing Spondylitis in Korean Patients // *J Korean Med Sci*. 2014. N. 29(6). P. 782-795.
31. Kim J.H., Choi I.A. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with spondyloarthritis: A meta-analysis // *Int J Rheum Dis*. 2021. N. 24(4). P. 477-486.
32. Kim T.J., Sung I.H., Lee S., Joo K. Bin, Choi J.H., Park D.J., Park Y.W., Lee S.S., Kim T.H. HLA-B27 homozygosity has no influence on radiographic damage in ankylosing spondylitis: Observation Study of Korean spondyloArthropathy Registry (OSKAR) data // *Joint Bone Spine*. 2013. N. 80(5). P. 488-491.
33. Krüger K., von Hinüber U., Meier F., Tian H., Böhm K., Jugl S.M., Borchert K., Meise D., König C., Braun S. Ankylosing spondylitis causes high burden to patients and the healthcare system: results from a German claims database analysis // *Rheumatol Int*. 2018. N. 38(11). P. 2121-2131
34. Kwon S.R., Kim T.H., Kim T.J., Park W., Shim S.C. The Epidemiology and Treatment of Ankylosing Spondylitis in Korea // *Journal of Rheumatic Diseases*. 2022. N. 29(4). P. 193-199.
35. Lee T.J., Park B.H., Kim J.W., Shin K., Lee E.B., Song Y.W. Cost-of-illness and quality of life in patients with ankylosing spondylitis at a tertiary hospital in Korea // *J Korean Med Sci*. 2014. N. 29(2). P. 190-197.
36. Lu M.C., Huang K.Y., Tung C.H., Hsu B.B., Wu C.H., Koo M., Lai N.S. Factors associated with disease-specific quality of life in Taiwanese patients with ankylosing spondylitis: A cross-sectional study // *BMJ Open*. 2019. N. 9(6). P. e028966.
37. Malhan S., Pay S., Ataman S., Dalkilic E., Dinc A., Erken E., Ertenli I., Ertugrul E., Gogus F. et al. The cost of care of rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis patients in tertiary care rheumatology units in Turkey // *Clin Exp Rheumatol*. 2012. N. 30(2). P. 202-207.
38. Malinowski K.P., Kawalec P. The indirect costs of ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis // *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2015. N. 15(2). P. 285-300.
39. Martindale J., Shukla R., Goodacre J. The impact of ankylosing spondylitis/axial spondyloarthritis on work productivity // *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2015. N. 29(3). P. 512-523.
40. Merino M., Braçe O., González-Domínguez A., Hidalgo-Vega Á., Garrido-Cumbrera M., Gratacós J. Social economic costs of ankylosing spondylitis in Spain // *Clin Exp Rheumatol*. 2021. N. 39(2). P. 357-364.
41. Nam B., Koo B.S., Nam S.W., Shin J.H., Song Y., Cho S.K., Sung Y.K., Kim T.H. Gender differences in factors associated with low quality of life and depression in Korean patients with ankylosing spondylitis // *Quality of Life Research*. 2021. N. 30(8). P. 2299-2310.
42. Nazarinia M.A., Ghaffarpasand F., Heiran H.R., Habibagahi Z. Pattern of ankylosing spondylitis in an Iranian population of 98 patients // *Mod Rheumatol*. 2009. N. 19(3). P. 309-315.
43. Nygaard A., Ljungdahl P.S., Iachina M., Nikolov T.N., Schiøttz-Christensen B. Incidence of ankylosing spondylitis and spondyloarthritis in 2000–2013: a nationwide Danish cohort study // *Scand J Rheumatol*. 2020. N. 49(1). P. 21-27.
44. Park J.S., Hong J.Y., Park Y.S., Han K., Suh S.W. Trends in the prevalence and incidence of ankylosing spondylitis in South Korea, 2010-2015 and estimated differences according to income status // *Sci Rep*. 2018. N. 8(1). P. 7694.
45. Peláez-Ballestas I., Sanin L.H., Moreno-Montoya J., Alvarez-Nemegyei J. et al. Epidemiology of the rheumatic diseases in Mexico. A study of 5 regions based on the COPCORD methodology // *Journal of Rheumatology*. 2011. N. 8(SUPPL. 86). P. 3-6.
46. Perrone V., Losi S., Filippi E., Antonelli S., Giovannitti M., Giacomini E., Sangiorgi D., Degli Esposti L. Analysis of the prevalence of ankylosing spondylitis and treatment patterns and drug utilization among affected

patients: an Italian real-world study // *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2022. N. 22(2). P. 327-333.

47. Prati C., Claudepierre P., Pham T., Wendling D. Mortality in spondylarthritis // *Joint Bone Spine.* 2011. N. 78(5). P. 466-470.

48. Ramonda R., Marchesoni A., Carletto A., Bianchi G., Cutolo M., Ferraccioli G. et al. Mortality in spondylarthritis // *Joint Bone Spine.* 2011. N. 78(5). P. 466-470.

49. Rashid T., Wilson C., Ebringer A. Raised incidence of ankylosing spondylitis among Inuit populations could be due to high HLA-B27 association and starch consumption // *Rheumatol Int.* 2015. N. 35(6). P. 945-951.

50. Reveille J.D., Maganti R.M. Subtypes of HLA-B27: History and Implications in the Pathogenesis of Ankylosing Spondylitis // *Adv Exp Med Biol.* 2009. N. 649. P. 159-176

51. Reyes-Llerena G.A., Guibert-Toledano M., Penedo-Coello A., et al. Community-based study to estimate prevalence and burden of illness of rheumatic diseases in Cuba: A COPCORD study // *Journal of Clinical Rheumatology.* 2009. N. 15(2). P. 51-55.

52. Rustagi T., Drazin D., Oner C., York J., Schroeder G.D., Vaccaro A.R., Oskouian R.J., Chapman J.R. Fractures in Spinal Ankylosing Disorders: A Narrative Review of Disease and Injury Types, Treatment Techniques, and Outcomes // *J Orthop Trauma.* 2017. N. 31. P. 57-74.

53. Sač S., Nas K., Sač M.S., Tekeoğlu I., Kamanlı A. Relationship of work disability between the disease activity, depression and quality of life in patients with ankylosing spondylitis // *J Back Musculoskelet Rehabil.* 2018. N. 31(3). P. 499-505.

54. Shahlaee A., Mahmoudi M., Nicknam M.H., Farhadi E., Fallahi S., Jamshidi A.R. Gender differences in Iranian patients with ankylosing spondylitis // *Clin Rheumatol.* 2015. N. 34(2). P. 285-293

55. Stolwijk C., van Onna M., Boonen A., van Tubergen A. Global Prevalence of Spondyloarthritis: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis // *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2016. N. 68(9). P. 1320-1331.

56. Strömbeck B., Englund M., Bremander A., Jacobsson L.T.H., Kedza L., Kobelt G., Petersson I.F. Cost of illness from the public payers' perspective in patients with ankylosing spondylitis in rheumatological care // *Journal of Rheumatology.* 2010. N. 37(11). P. 2348-2355.

57. Tikly M., Njobvu P., McGill P. Spondyloarthritis in sub-Saharan Africa // *Curr Rheumatol Rep.* 2014. N. 16(6). P. 421-427.

58. Tlustochowicz M., Brzozowska M., Wierzba W., Raciborski F., Kwiatkowska B., Tlustochowicz W., Jacyna A., Marczak M., Kisiel B., Śliwczyński A. Prevalence of axial spondyloarthritis in Poland // *Rheumatol Int.* 2020. N. 40(2). P. 323-330.

59. Torres T.M., Ferraz M.B., Ciconelli R.M. Resource utilisation and cost of ankylosing spondylitis in Brazil // *Clin Exp Rheumatol.* 2010. N. 28(4) P. 490-497.

60. Tu L., Rai J., Cao S., Lin Z., Hu Z., Gu J., Tu. Costs and Work Limitation of Patients with Ankylosing Spondylitis in China // *Clin Exp Rheumatol.* Vol 32.; 2014. N. 32(5). P. 6-11.

61. Tuncer T. Prevalence of Rheumatoid Arthritis and Spondyloarthritis in Turkey: A Nationwide Study // *Arch Rheumatol.* 2018. N. 33(2). P. 128-136.

62. Uludag M., Unalan H., Tuzun S., Kocabasoglu N., Aydin F.Y., Palamar D., Ozdemir S., Akarimak U. Assessment of quality of life and depression in spouses of patients with ankylosing spondylitis // *Rheumatol Int.* 2012. P. 32(11). P. 3511-3516.

63. Usenbo A., Kramer V., Young T., Musekiwa A. Prevalence of arthritis in Africa: A systematic review and meta-analysis // *PLoS One.* 2015. N. 10(8). P. e0133858.

64. Voruganti A., Bowness P. New developments in our understanding of ankylosing spondylitis pathogenesis // *Immunology.* 2020. N. 161(2). P. 94-102.

65. Wang R., Ward M.M. Epidemiology of axial spondyloarthritis: An update // *Curr Opin Rheumatol.* 2018. N. 30(2). P. 137-143.

66. Ward M.M., Alehashemi S. Risks of solid cancers in elderly persons with osteoarthritis or ankylosing spondylitis // *Rheumatology.* 2020. N. 59(12). P. 3817-3825.

67. Wright G.C., Kaine J., Deodhar A. Understanding differences between men and women with axial spondyloarthritis // *Semin Arthritis Rheum.* 2020. N. 50(4). P. 687-694.

68. Yang M., Xu M., Pan X., Hu Z., Li Q., Wei Y., Zhang Y., Rong J. et al. Epidemiological comparison of clinical manifestations according HLA-B27(+) and HLA-B27(-) carrier status of Chinese Ankylosing Spondylitis patients // *Tissue Antigens.* 2013. N. 82(5). P. 338-343.

69. Zhao J., Huang C., Huang H., Pan J.Ke, Zeng L.Feng, et al. Prevalence of ankylosing spondylitis in a Chinese population: a systematic review and meta-analysis // *Rheumatol Int.* 2020. N. 40(6). P. 859-872.

70. Zhao S.S., Robertson S., Reich T., Harrison N.L., Moots R.J., Goodson N.J. Prevalence and impact of comorbidities in axial spondyloarthritis: Systematic review and meta-analysis // *Rheumatology (United Kingdom).* 2020. N. 59. P. 47-57.

71. Zhu T.Y., Tam L.S., Lee V.W.Y., Hwang W.W., Li T.K., Lee K.K., Li E.K. Costs and quality of life of patients with ankylosing spondylitis in Hong Kong // *Rheumatology.* 2008. N. 47(9). P. 1422-1425.

#### References: [1]

1. Otchetnaya dokumentatsiya po forme 12 Ministerstva Zdravookhraneniya Respubliki Kazakhstan za 2018 god [Reporting documentation according to Form 12 of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan for 2018]. <http://ezdrav.kz>. (accessed: 28.07.2023). [in Russian]

#### Corresponding Author:

**Abuova Aigerim** – master of medicine, doctoral student, NCJSC "Astana Medical University", Astana, Republic of Kazakhstan.

**Mailing Address:** 010000, Republic of Kazakhstan, Astana city, Beibitshilik str 49A.

**E-mail:** aigera\_abu@mail.ru.

**Phone:** 8 701 492 82 22

Получена: 04 Октября 2023 / Принята: 29 Ноября 2023 / Опубликовано online: 28 декабря 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.6.024

УДК 616-053.5-071.3:613.21

## МЕТОДЫ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ ПИТАНИЯ ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА: ФОКУС НА АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРАХ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

Шынар З. Абдрахманова<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3504-0427>

Алтын М. Арингазина<sup>3,4</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9056-2394>

Асел А. Адаева<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9013-5248>

<sup>1</sup> Казахский медицинский университет «Высшая школа общественного здравоохранения», г. Алматы, Республика Казахстан;

<sup>2</sup> Национальный центр общественного здравоохранения Министерства здравоохранения Республики Казахстан, г. Алматы, Республика Казахстан;

<sup>3</sup> Алматы Менеджмент Университет (AlmaU), г. Алматы, Республика Казахстан;

<sup>4</sup> Каспийский университет, г. Алматы, Республика Казахстан.

### Резюме

**Введение:** Измерение весоростовых характеристик детей позволяет оценить состояние физического развития, питания детей. Существуют различные инструменты оценки для классификации детей, как имеющих недостаточную, избыточную массу тела и ожирение. Немаловажным в подобной оценке является состав тела, учитывающий количество жировой и безжировой массы.

**Цель исследования:** обзор источников литературы по основным методам оценки адекватности питания посредством измерения весоростовых показателей детей.

**Стратегия поиска:** Проведен поиск научных статей и информации в поисковых системах Wiley, Scopus, Web of Science, PubMed, Google Scholar, e-Library.ru, CyberLeninka. *Критерии включения:* полнотекстовые документы с открытым доступом на английском и русском языках, глубина поиска составила 20 лет, с 2003 года. Вместе с тем, были изучены единичные источники с 1990 года для исторического экскурса по теме обзора. В обзоре проанализированы оригинальные статьи, научные отчеты, обзоры литературы, мета-анализы, нормативно-правовые документы. В результате поиска были отобраны 80 источников, отвечающих критериям, которые и вошли в данный обзор.

**Результаты:** Обзор литературы показал, что к настоящему времени разработан ряд простых, универсальных инструментов оценки пищевого статуса детей, каждый из которых имеет свои недостатки и преимущества в отношении точности и применимости в конкретных условиях.

**Выводы:** на основании антропометрических измерений параметров тела возможно провести оценку пищевой адекватности рациона детей. Наиболее распространённым методом является индекс массы тела (ИМТ), соотношённый с полом и возрастом детей. Однако ИМТ имеет ограничения как мера оценки количества жировой ткани в организме. В этой связи использование уравнений прогнозирования жировой массы тела на основе измерения роста и веса является перспективным направлением.

**Ключевые слова:** индекс массы тела, модель прогнозирования, жировая масса тела, ожирение, состав тела, дети.

### Abstract

## METHODS FOR SCHOOL-AGE CHILDREN NUTRITIONAL STATUS ASSESSMENT: FOCUS ON ANTHROPOMETRIC PARAMETERS. A REVIEW.

Shynar Z. Abdrakhmanova<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3504-0427>

Altyn M. Aringazina<sup>3,4</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9056-2394>

Assel A. Adayeva<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9013-5248>

<sup>1</sup> Kazakhstan's Medical University "High School of Public Health", Almaty, Kazakhstan;

<sup>2</sup> National Center of Public Healthcare of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan, Almaty, Kazakhstan;

<sup>3</sup> Almaty Management University (AlmaU), Almaty, Kazakhstan;

<sup>4</sup> Caspian University, Almaty, Kazakhstan.

**Introduction.** Measuring the weight and height characteristics of children allows to assess the state of physical development, nutrition of children. There are various assessment tools for classifying children as underweight, overweight and obese. The body composition is crucial in such an assessment taking into account the amount of body fat and fat-free mass.

**The aim of the study.** A review of literature sources on the main methods of assessing the adequacy of nutrition by measuring the weight and height indicators of children.



**Search strategy.** We searched for scientific articles and information in the search engines Wiley, Scopus, Web of Science, PubMed, Google Scholar, e-Library.ru, CyberLeninka. Inclusion criteria: full-text documents with open access in English and Russian, the search depth was 20 years, since 2003. At the same time, single sources have been studied since 1990 for a historical excursion on the topic of the review. The review analyzes original articles, scientific reports, literature reviews, meta-analyses, regulatory documents. As a result of the search, 80 sources were selected that meet the criteria, which were included in this review.

**Results.** A review of the literature has shown that to date a number of simple, universal tools for assessing the nutritional status of children have been developed, each of which has its own disadvantages and advantages in terms of accuracy and applicability in specific conditions.

**Conclusions.** Based on anthropometric measurements of body parameters, it is possible to assess the nutritional adequacy of children's diet. The most common method is body mass index (BMI), correlated with the gender and age of children. However, BMI has limitations as a measure of the amount of adipose tissue in the body. In this regard, the use of body fat prediction equations based on the measurement of height and weight is a promising direction.

**Keywords:** *body mass index, prediction model, body fat, obesity, body composition, children.*

Түйіндеме

## МЕКТЕП ЖАСЫНДАҒЫ БАЛАЛАРДЫҢ ТАМАҚТАНУ ЖАҒДАЙЫН БАҒАЛАУ ӘДІСТЕРІ: АНТРОПОМЕТРИЯЛЫҚ ПАРАМЕТРЛЕРГЕ НАЗАР АУДАРУ. ӘДЕБИ ШОЛУ.

**Шынар З. Абдрахманова**<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3504-0427>

**Алтын М. Арингазина**<sup>3,4</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9056-2394>

**Асел А. Адаева**<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9013-5248>

<sup>1</sup> Қазақстан Республикасы денсаулық сақтау Министрлігінің «Қоғамдық денсаулық сақтау ұлттық орталығы», Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup> «Қоғамдық денсаулық сақтау жоғары мектебі» Қазақстандық медицина университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>3</sup> Алматы Менеджмент Университеті (AlmaU), Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>4</sup> Каспийский Университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы.

**Кіріспе:** Балалардың салмағы мен бойының сипаттамаларын өлшеу балалардың физикалық дамуы мен тамақтану жағдайын бағалауға мүмкіндік береді. Балаларды салмағы аз, артық және семіздікке шалдыққан деп жіктеуге арналған әртүрлі бағалау құралдары бар. Мұндай бағалауда май мен майсыз массаның мөлшерін ескеретін дене құрылымы маңызды.

**Зерттеу мақсаты:** балалардың салмағы мен бойының көрсеткіштерін өлшеу арқылы тамақтанудың жеткіліктілігін негізгі бағалау әдістері бойынша әдеби дереккөздерге шолу.

**Іздеу стратегиясы:** Wiley, Scopus, Web of Science, PubMed, Google Scholar, e-Library.ru, CyberLeninka іздеу жүйелерінде ғылыми мақалалар мен ақпараттарды іздеу жүргізілді. Қосу критерийлері: ағылшын және орыс тілдерінде ашық қол жетімді толық мәтінді құжаттар, іздеу ауқымы 2003 жылдан бастап 20 жылды құрады. Сонымен қатар, шолу тақырыбы бойынша тарихи экскурсия үшін 1990 жылдан бастап жеке дереккөздер зерделенді. Шолуда түпнұсқа мақалалар, ғылыми есептер, әдебиеттерге шолулар, мета-талдаулар, нормативтік құжаттар талданды. Іздеу нәтижесінде осы шолуға енгізілген критерийлерге сәйкес келетін 80 дереккөз таңдалып алынды.

**Нәтижелері:** Әдебиеттерге шолу қазіргі уақытта балалардың тамақтану жағдайын бағалаудың бірқатар қарапайым, әмбебап құралдары әзірленгенін көрсетті, олардың әрқайсысының белгілі бір жағдайларда дәлдігі мен қолданылуына қатысты өзіндік кемшіліктері мен артықшылықтары бар.

**Тұжырымдар:** Дене параметрлерін антропометриялық өлшеу негізінде балалардың ас үлесінің тағамдық лайықтылығын бағалауға болады. Ең көп таралған әдіс - балалардың жынысы мен жасына байланысты дене салмағының индексі (ДСИ). Алайда ДСИ ағзадағы май тінінің мөлшерін бағалау шарасы ретінде шектеулері бар. Осыған байланысты бой мен салмақты өлшеуге негізделген дененің майлы массасын болжау теңдеулерін қолдану келешектегі бағыт болып табылады.

**Түйінді сөздер:** *дене салмағының индексі, болжау моделі, дененің май массасы, семіздік, дене құрылымы, балалар.*

### Библиографияческая ссылка:

Абдрахманова Ш.З., Арингазина А.М., Адаева А.А. Методы оценки состояния питания детей школьного возраста: фокус на антропометрических параметрах. Обзор литературы // Наука и Здравоохранение. 2023. 6(Т.25). С. 207-216. DOI 10.34689/SH.2023.25.6.024

Abdrakhmanova Sh.Z., Aringazina A.M., Adayeva A.A. Methods for school-age children nutritional status assessment: focus on anthropometric parameters. A Review // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 6, pp. 207-216. DOI 10.34689/SH.2023.25.6.024

Абдрахманова Ш.З., Арингазина А.М., Адаева А.А. Мектеп жасындағы балалардың тамақтану жағдайын бағалау әдістері: антропометриялық параметрлерге назар аудару. Әдеби шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2023. 6 (Т.25). Б. 207-216. DOI 10.34689/SH.2023.25.6.024

### Введение

Правильное и рациональное питание является одним из ключевых факторов гармоничного физического и интеллектуального развития детей на всех этапах развития. За счёт адекватного питания детский организм получает необходимые макро- и микронутриенты для формирования и достижения росто-весовых показателей, состава тела согласно возраста и пола. Недостаточность, избыточность или несбалансированность пищевого рациона, так называемое неполноценное питание, оказывает большое влияние на физический статус детей, общее здоровье, способность вести активную взрослую жизнь и повышает риск развития неинфекционных заболеваний [66].

На основании антропометрических измерений параметров тела возможно провести оценку пищевой адекватности рациона и физического развития организма. Масса и длина тела, окружность грудной клетки, окружность средней трети плеча, окружности талии и бедер являются наиболее часто используемыми соматометрическими параметрами [7,8]. Следует отметить, что изучение характера питания и особенностей физического развития детей путем соматометрии используется как на индивидуальном уровне (в клинической практике), так и на популяционном уровне (в общественном здравоохранении). Так, в Республике Казахстан, в рамках профилактических медицинских осмотров детей от 0 до 18 лет проводятся антропометрические измерения (вес, рост, объем головы и грудной клетки у детей до трёх лет) с оценкой их физического развития [9]. А с 2015 года в качестве эпиднадзора за детским ожирением в стране проводится исследование детей начальных классов с проведением измерений роста и веса детей для определения распространенности избыточной массы тела, ожирения, недостаточной массы тела и низкорослости для принятия управленческих решений. В настоящее время проведено два раунда данного национального исследования (в 2015 и 2020 годах), которое является частью мультисекторного изучения - инициативы Всемирной организации здравоохранения «Эпиднадзор за детским ожирением» COSI (Childhood Obesity Surveillance Initiative) [1-3].

В исследованиях с применением антропометрических методов проводится определение пищевого статуса и гармоничности физического развития индивидуума с применением различных критериев и подходов к данной оценке [6,72,49]. Общие показатели пищевого статуса детей различных возрастных групп и населения в целом используются как для диагностических и лечебных вмешательств, так и для профилактических и политических мер по охране и укреплению здоровья населения на всех этапах жизненного цикла. В связи с этим, разработан ряд простых, универсальных инструментов оценки пищевого статуса индивидуума, каждый из которых имеет свои недостатки и преимущества в отношении точности и применимости в конкретных условиях.

**Цель исследования** - обзор источников литературы по основным методам оценки адекватности питания посредством измерения росто-весовых показателей школьников.

**Стратегия поиска.** Проведён поиск и анализ научной информации, опубликованной за последние 20 лет (2003-2023 гг.): оригинальные статьи, обзоры литературы, мета-анализы, научные отчеты, нормативно-правовые документы. Однако, ввиду анализа исторического развития ряда методов, разработанных в прошлом веке, но широко применяемых на современном этапе во многих странах, использовались также источники литературы 1990 [24], 1991[19], 2002 [41] годов. Поиск осуществлялся среди англоязычных и отечественных источников в базах данных и онлайн ресурсах Wiley, Scopus, Web of Science, PubMed, Google Scholar, e-Library.ru, CyberLeninka. В результате было изучено 127 зарубежных и отечественных источников научной информации, из которых было отобрано 80 источников, прошедших рецензирование, которые соответствовали критериям отбора и исключали дублирование информации. Поиск проводился по ключевым словам: «индекс массы тела», «антропометрия», «жировая масса тела», «ожирение», «состав тела», «дети».

### Результаты и обсуждение

Существуют различные методы для выявления и мониторинга физических параметров, адекватности питания детей, а также прогнозирования рисков для здоровья в будущей взрослой жизни. Пищевой статус детей оценивается на основании показателей физического развития, результатов клинического обследования и комплекса иммунологических, биохимических, психологических, функциональных методов исследования. В нашем обзоре мы рассматриваем методы оценки статуса питания по двум ведущим параметрам физического развития детей школьного возраста - длина тела (рост) и масса тела.

Дети с рождения проходят различные стадии увеличения параметров своего тела, его пропорциональности, меняется соотношение и распределение жировой массы тела в организме [48].

Измеряемые параметры тела детей являются важными индикаторами питания и средовых воздействий (условия жизни, воспитания, обучения и др.) [8]. Длина и масса тела - это ключевые, наиболее часто изучаемые параметры физического развития и состояния здоровья детей. В XX столетии активно изучались закономерности роста детского населения на репрезентативных выборках, разрабатывались оценочные критерии, половозрастные стандарты физического развития [8,23,49].

Среди методологических подходов можно выделить два направления оценки питания, в частности, антропометрический метод (скрининг) и оценки специфических тканей в составе тела (например, жировой или мышечной массы тела) [6,51,72,64]. В рамках оценки антропометрических показателей проводят расчеты с помощью эмпирических формул, антропометрических индексов, методом антропометрических стандартов. Сравнение данных соматометрии детей с половозрастными, региональными или международными стандартами (референтными табличными данными) эталонной популяции проводится с использованием сигмальных и центильных таблиц [10, 23].

### Антропометрические индексы на основе измерения роста и массы тела

На основе массы и длины тела разработаны индексы для диагностики ожирения и недостаточного веса. Индексы отношения массы тела к росту базируются на том, что масса тела человека пропорциональна росту. Существует несколько видов данных индексов, но часто используемыми являются индекс веса к росту (вес/рост), индекс массы тела и пондеральный индекс.

Индекс в виде простого отношения вес/рост рекомендуют использовать как предиктор ожирения, недостаточной массы тела у младенцев [15]. А Z-балл соотношения веса и роста (Weight for Height Z-score), стандартизированный по полу и возрасту используется для оценки состояния питания и физического развития детей от 0 до 5 лет по референсным таблицам Стандартов роста детей ВОЗ [23,49].

В 1800-ых годах Buffon предложил для оценки ожирения индекс в виде  $M/H^3$ , а затем Livi возвел в третью степень показатель в индексе, который назвал пондеральным- $100 \cdot M^{1/3}/H$ , где M- это масса тела в граммах, а H-рост в см. Rohrer, швейцарский врач, в 1921 году предложил индекс, определяемый по формуле:  $I=100 \cdot \text{масса тела (граммы)} / \text{Рост}^3$  (см), так называемый Rohrer Index. Современные ученые, проводя валидацию разных индексов в оценке жирового состава тела подростков, дали «историческому» пондеральному индексу вида  $M/H^3$  название «три-пондеральный» индекс, в котором масса тела выражена в кг, а рост в метрах. Однако зачастую последняя формула в литературе называется пондеральным индексом [15,52,65].

Вместе с тем для более точной категоризации веса исследуемой популяции или индивидуумов с помощью пондерального индекса, требуется уточнение по полу, возрасту (у младенцев по гестационному возрасту) [55] со сравнением с референсными данными. С другой стороны, по мнению некоторых ученых, пондеральный индекс является перспективным и точным методом для категоризации избыточной массы тела и ожирения у детей 6-18 лет в сравнении с индексом массы тела (ИМТ) [79, 69].

Пондеральный индекс (масса тела/длина<sup>3</sup>) предлагался использоваться для определения жирового состава тела новорожденных [25], а в другом исследовании сравнение антропометрических индексов с данными плетизмографии с вытеснением воздуха показало, что ИМТ лучше коррелирует с ожирением новорожденных, чем пондеральный индекс [22].

Индекс массы тела является наиболее распространенным и приемлемым показателем для идентификации весовых категорий детей [47,41], оценки избыточной массы тела и ожирения среди взрослых и детей [20,65,64].

Индекс массы тела был предложен бельгийским статистиком и социологом Адольфом Кетле в 1832 году, а в 1970-ых годах Keys и соавторы назвали данный показатель индексом массы тела, индикатором процентного содержания жира в теле взрослых индивидуумов. Кетле А. не предполагал рассчитывать показатель ожирения, а изучал нормальное распределение весоростовых показателей населения в

разных возрастных группах на основе подхода о «среднем индивидууме» [26,16,11].

В течение многих десятилетий индекс массы тела является фундаментом в различных классификациях ожирения, недостаточного питания и широко используется как в клинической практике, так и в популяционных исследованиях [65,68].

Всемирная организация здравоохранения разработала «Стандартные показатели физического развития детей и подростков в возрасте 5-19 лет», специфичные для возраста и пола. Данные показатели основаны на определении ИМТ и соотношении его к возрасту ребёнка в месяцах, при этом проводятся сравнения полученных данных с медианными значениями стандартных показателей эталонной популяции. Критериями для определения недостаточного, избыточного веса и ожирения является число стандартных отклонений (Z-score) или значение процентилей, превышающие или отстающие от медианного значения ИМТ/возраст [49].

Центрами Контроля и профилактики заболеваний США разработаны специфичные к возрасту и полу таблицы соотношения роста к возрасту, веса к возрасту, и ИМТ к возрасту для детей в возрасте от 2 лет и старше. Согласно данным таблицам, нормальные весовые категории детей и подростков находятся в пределах  $\geq 5$ -го и  $< 85$ -го процентилей ИМТ в зависимости от пола и возраста [41,32].

В исследованиях и обзорах показаны достаточно четкие корреляции ИМТ с ожирением, ИМТ и риском развития заболеваний в организме [78,53,67,77].

Однако ИМТ подвергается критике ввиду того, что данный индекс не дифференцирует состав тела на жировую и безжировую массу тела и является не самым лучшим показателем упитанности. Ряд исследований свидетельствует о том, что весоростовые индексы, такие как отношение веса к росту, ИМТ, пондеральный индекс не вполне точно отражают содержание жировой ткани в плане состава тела [17,22,19,12]. Так, у индивидуума с хорошо развитой мускулатурой может быть высокий индекс массы тела, согласно которой его следует отнести к категории лиц с ожирением или избыточной массой тела [73,29]. Таким образом, различие в компонентном составе тела при одном том же весе и индексе массы тела у изучаемых лиц может привести к проявлению разных последствий для здоровья.

В обобщенном виде, тело человека состоит из безжировой (тощей) и жировой массы тела. Безжировая масса тела представляется собой сумму веса костей, мышц, внутренних органов, жидкости. Излишнее накопление жировой ткани приводит к увеличению массы тела, также как недостаток жирового компонента влияет на снижение массы тела. Как снижение безжировой массы тела, так и изменения в сторону повышения или понижения доли жировой массы в составе тела оказывают негативные последствия для здоровья [50,76,57,31,71].

Важность определения массы жировой ткани, в частности ее излишка в организме, связана с тем, что именно избыточное количество жировой ткани является риском кардиометаболических осложнений для здоровья

вне зависимости от локации накопления жира в теле человека - абдоминальной, подкожной или висцеральной [45,59,56]. Локализация излишней жировой ткани имеет значение в отношении степени риска последствий - висцеральная жировая ткань, депо жира в мышцах и печени, а также повышенное соотношение жира к безжировой массе тела представляют повышенный риск развития обменных нарушений и заболеваний сердечно-сосудистой системы [21,17].

Отмечается широкая индивидуальная вариабельность содержания жировой ткани при одинаковом ИМТ у взрослых и детей в зависимости от возраста, пола, этнической принадлежности. Данные показывают, что у лиц азиатской национальности выше процентное содержание жира в теле по сравнению с европейцами при одном и том же значении ИМТ [14,17,75].

Одной из причин, почему ряд ученых не считает индекс массы тела оптимальным показателем ожирения, является то, что на значение ИМТ влияет мышечно-скелетная (нежировая) масса тела, в том числе и у индивидуумов с ожирением. Среди детей масса адипозной ткани увеличивалась с увеличением индекса массы тела. То есть, расчеты А. Кетле о том, что масса тела в килограммах пропорциональна квадрату роста в метрах в целом подтверждаются, однако прирост жировой ткани не всегда зависит от роста в квадратной степени [16, 33, 65].

В подростковый период, когда интенсивно происходят процессы роста тела, вес плохо соотносится с квадратом роста, и это снижает валидность ИМТ. Ряд ученых демонстрировали, что вес у подростков пропорционален росту в степени 2,5, и даже значениям степени между 3 и 3,5 [52,19,33]. В связи с этим для детей и подростков используются Z-scores индекса массы тела на основании процента ИМТ в соответствии возрастом и полом. Вместе с тем, в данной оценке не учитывается подростковый состав тела, уровень жира, который изменяется в растущем организме в пропорциях, которые четко не отражены в формуле ИМТ [52].

Ряд исследований посвящены адекватности весоростовых индексов в отношении величины жировой массы, ее доле в общей композиции тела человека [30,37,39,80, 69]. То есть изучению гипотезы о том, что имеется линейная связь между накоплением жира (ожирением) и индексом массы тела и соответственно, повышенный ИМТ соответствует избыточному содержанию жировой массы в организме. И в целом исследования изучали насколько точно соотношение веса и роста человека в индексе массы тела соответствует общему ожирению [10,47,58]. При этом «правильность» определения повышенного содержания жировой массы и, соответственно, критерия избыточной массы тела и/или ожирения методом индексов в исследованиях сопоставляют с инструментальными методами оценки количества жира в организме, например, с биоимпедансным анализом [16,4,5,39,40], двух энергетической рентгеновской абсорбциометрией [52,44], плетизмографическими измерениями [80], компьютерной, магнитно-резонансной томографией, ультразвуковым исследованием, методом разбавления

дейтериевой метки [13,33], и другими косвенными методами определения жировой массы. Так, например, в исследовании ИМТ, пондеральный индекс и другие антропометрические индексы сравнивали с референсным инструментальным методом определения состава тела – двух энергетической рентгеновской абсорбциометрией. При этом значения пондерального индекса  $16,0 \text{ кг/м}^3$  и  $16,8 \text{ кг/м}^3$  были порогами для диагностики избыточной массы тела у мальчиков и девочек соответственно, а значения  $18,8 \text{ кг/м}^3$  и  $19,7 \text{ кг/м}^3$  для ожирения у мальчиков и девочек соответственно [52]. В результате было выявлено, что пондеральный индекс (масса тела в кг/рост в  $\text{м}^3$ ) более точно определял содержание жира в теле подростков белой расы, по сравнению с ИМТ, но все же не был признан совершенным методом [52].

Сопоставление ИМТ и уровня содержания жира у американских детей и подростков показало высокую распространенность избытка жировой массы у лиц с высоким ИМТ и низкую встречаемость избытка жира у детей с низким и нормальным ИМТ, но в пределах умеренно повышенного ИМТ распространенность избыточного содержания жировой массы сильно варьировала. Выявлены различия в процентном содержании жира в составе тела детей разных расово-этнических групп [28]. В другом исследовании представлены данные о том, что ИМТ не выявляет примерно 25% детей с избыточным содержанием жира в организме [37].

Изучение индекса вес/рост и ИМТ обнаружило положительные корреляции между обоими индексами в выборке бразильских детей и подростков [27].

На основании весоростовых индексов, в частности, ИМТ и инструментальных методов оценки компонентов тела человека, ученые расчетным методом определяют процент жира в организме [62,63,74], абсолютное содержание жира [60]. Однако данные разработки дают косвенные показатели. Такой подход определения процента безжировой массы и массы жира в теле от общей массы тела или абсолютных значений жировой массы в килограммах затрудняет сравнения. Например, у пациента высокого роста с белково-энергетической недостаточностью и у низкорослого пациента с нормальным пищевым статусом могут быть одинаковыми жировая масса или процент без жировой массы, полученные расчетным путем. В этой связи были предложены нормализованные по росту индексы, в частности индекс безжировой массы (fat free mass index, FFMi) и индекс жировой массы (fat mass index, FMI), которые рассчитываются по формулам [безжировая масса (кг)/рост ( $\text{м}^2$ )] и [жировая масса (кг)/рост ( $\text{м}^2$ ), или BFMI] [42,72]. Вместе с тем, ведется поиск оптимальной экспоненты роста, используемой в формуле соотношения массы к росту с учётом изучаемого населения и конечных точек [52,60,43].

#### Уравнения определения жировой массы тела

В поисках достоверного показателя жировой массы тела, в частности, у детей, исследователи разрабатывают уравнения (модели), определяющие уровень жировой массы на основе антропометрии. Затем данные уравнения валидируют с помощью инструментальных методик определения доли жировой

ткани. Так, на маленькой выборке мексиканских младенцев в возрасте от 1 до 6 месяцев были разработаны прогнозные уравнения с учетом массы, длины тела, ИМТ, окружности талии, бедра и голени, и кожных складок (в области талии, трицепса, подлопаточной области, бедра и икроножной мышцы). Проведены сравнения прогнозных значений жировой массы с результатами, полученными при плетизмографии с вытеснением воздуха. Не было выявлено значимых различий между прогнозируемыми и измеренными показателями жировой массы [54].

Подобные работы по изучению неонатального ожирения, состава тела младенцев проводились многими исследователями [36,38]. Разработанные уравнения по оценке доли жира в теле младенцев зачастую специфичны для определённой этнической популяции или возрастного периода.

Высказывается мнение, что связь доли жира в организме с индексом соотношения веса и роста должна быть криволинейной [43]. В этой связи в ряде работ в разрабатываемых формулах и уравнениях масса тела, рост, другие значения соматометрии и, например, возраст, пол, и/или этническая принадлежность являются отдельными независимыми переменными, в отличие от индекса массы тела [43,44].

Среди детей старшего возраста также разрабатываются модели/уравнения для расчета (прогнозирования) состава тела. Некоторые из них применимы только для конкретной этнической группы детей, или возраста [18,33]. Компонентами уравнения помимо пола, возраста, используются такие показатели соматометрии как рост, вес, толщина кожной складки как вместе, так и изолированно или в разных сочетаниях [18,70]. Так, разработано несколько уравнений по расчету жировой массы тела среди детей школьного возраста на основе оценки толщины кожной складки [24,73].

В литературе имеется не так много уравнений определения жировой массы тела среди детей школьного возраста на основе простых измерений роста, веса и демографических данных. При разработке этих моделей в большинстве своём использовали двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию в качестве референсного метода определения жировой массы тела. Данные модели работают на детях более старшего возраста и подростках, определяют не абсолютную величину жировой массы, а процент жира в теле [61-63].

В 2019 году *Hudda M. с соавторами* разработал модель (уравнение) оценки жировой массы у детей 4-15 лет, представлявших несколько этнических групп Великобритании на основе веса, роста (как независимых переменных) и демографических характеристик (пол, возраст, этническая принадлежность). Референс-методом определения уровня жира в организме был метод разбавления дейтериевой метки. Считается, что этот метод дает минимальные погрешности в оценке безжировой массы тела [33]. Внутренняя валидация уравнения в той же выборке детей показала хорошую обобщаемость модели и отличные прогностические свойства. Внешняя валидация модели на другой выборке детей продемонстрировала хорошие

характеристики. В среднем, разница между выявленной методом разбавления дейтериевой метки масса жира тела с прогнозируемой жировой массой составила 1,29 кг [33]. Предложенная модель, так называемое «рост-вес уравнение» рассчитывает безжировую массу тела и затем путем ее вычитания из общей массы тела определяется масса жира в килограммах. Этническая принадлежность существенно не изменяет прогностическую способность модели, тем самым делая ее применимой среди населения других стран. По результатам калькуляции в рамках прогностической модели, рассчитывается безжировая (тощая) масса тела в кг, жировая масса в кг и процент жировой массы в организме. Применение модели на выборках детей из разных стран позволила провести ре-калибровку уравнения для местных условий. Тем не менее, исходная модель, разработанная на многонациональной популяции детей Великобритании, продемонстрировала хорошие прогнозные способности, минимальные погрешности в различных географических популяциях, в странах с низким и средним доходом, что даёт основания использования уравнения в различных условиях даже при отсутствии калиброванной для определённой страны модели [34,46]. Далее, прогностическая способность «рост-вес уравнения» по определению жировой массы тела сравнивалась с жировой массой, определённой методами двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии и биоэлектрическим импедансным анализом. При этом метод разбавления дейтериевой метки был принят за референсный. Выявлено, что рассчитанные величины жировой массы, определённые «рост-вес уравнением» были такими же точными, как и показатели, определённые дорогостоящими инструментальными методами: двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрией и биоэлектрическим импедансным анализом [35]. Отличительной особенностью данного уравнения в отличие от других является то, что модель рассчитывает абсолютные величины безжировой и жировой ткани в организме (в кг), и в % соотношении, в то время как уравнения других учёных основывались на расчётах % жира [33].

**Выводы.** Таким образом, антропометрические индексы оценки весовых категорий детей, в частности, индекс массы тела, имеет преимущества и ограничения в использовании в популяционных и индивидуальных исследованиях детского населения. Для полноты изучения характеристик и тенденций распространённости недостаточной и избыточной массы тела с точки зрения количества жировой ткани/состава тела в общественном здравоохранении, а также выявления и мониторинга детей с избыточным содержанием жира, которое не было выявлено антропометрическими индексами в клинической практике, обосновано применение методик определения жировой массы в составе тела, например, посредством уравнений/моделей расчета жирового компонента на основе доступных демографических данных, измерений роста и веса детей без применения сложных инструментальных техник.

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

**Конфликт интересов** - не заявлен.

Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами.

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

**Литература:**

1. Абдрахманова Ш.З., Слажнева Т.И., Адаева А.А., Имашева Б.С., Арингазина А.М., Акимбаева А.А., Сулейманова Н.А. Антропометрические показатели недостаточной и избыточной массы тела детей младшего школьного возраста в Республике Казахстан // Наука и Здравоохранение. 2021. 6(Т.23). С.76-87. doi:10.34689/SH.2021.23.6.009
2. Аскарлов К.К., Абдрахманова Ш.З., Слажнева Т.И., Адаева А.А., Калмакова Ж.А., Акимбаева А.А., Сулейманова Н.А. Эпидемиологический надзор за детским ожирением, питанием и физической активностью в Республике Казахстан. Национальный отчет, 2020 год.- Нур-Султан: НЦОЗ МЗ РК, 2022.- 42с.
3. Баттакова Ж.Е., Мукашева С.Б., Слажнева Т.И., Абдрахманова Ш.З., Буонкрисиано М., Адаева А.А., Акимбаева А.А. Эпидемиологический мониторинг детского ожирения и факторов, его формирующих в Республике Казахстан, 2015-2016 гг. НЦПФЗОЖ, Алматы, 2017г. 48с.
4. Дадаева В.А., Еганян Р.А., Розанов В.Б., Елиашевич С.О., Громова А.В., Котова М.Б., Иванова Е.И., Дралкина О.М. Особенности компонентного состава тела, физического и психического здоровья женщин с избыточным весом // Профилактическая медицина. 2022. 25(9):60-69.
5. Кедринская А.Г., Образцова Г.И., Леонова И.А. Компонентный состав тела у детей с избыточной массой тела и ожирением // Российский педиатрический журнал. 2018. 21(2): 73-77. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9561-2018-21-2-73-77>. (Дата обращения: 15.05.2023)
6. Кильдиярова Р.Р. Оценка физического развития детей с помощью перцентильных диаграмм // Вопросы современной педиатрии. 2017. 16 (5): 431-437. doi:10.15690/vsp.v16i5.1808)
7. Кузмичев Ю.Г., Богомолова Е.С., Калюжный Е.А. и др. Информативность региональных и международных стандартов оценки длины и массы тела детей и подростков // Медицинский альманах. 2015. 2(37):83-86.
8. Скоблина Н.А., Милушкина О.Ю., Бокарева Н.А. История изучения показателей физического развития детей и подростков в гигиене (к 50-летию выхода первого сборника материалов по физическому развитию детей и подростков городов и сельских местностей СССР (России)) // ЗНиСО. 2012. №8. С.12-14.
9. Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 15 декабря 2020 года № ҚР ДСМ-264/2020. Об утверждении правил, объема и периодичности проведения профилактических медицинских осмотров целевых групп населения, включая детей дошкольного, школьного возрастов, а также учащихся организаций технического и профессионального, послесреднего и высшего образования. <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2000021820> (Дата обращения: 15.05.2023)
10. Федорцов О.Е., Воронцова Т.А., Цидылко У.М., Луцук А.О., Щербатюк Н.Ю., Кубей И.В., Лищенко Н.А., Никитюк С.О., Шулъгай Л.М., Недошитко Т.Н. Алгоритмы практических навыков в педиатрии: Учебное пособие. – Тернополь: Укрмедкнига, 2003.– 180 с.
11. Ashwell Margaret Charts Based on Body Mass Index and Waist-to-Height Ratio to Assess the Health Risks of Obesity: A Review // The Open Obesity Journal. 2011. 311. 78-84. 10.2174/1876823701103010078.
12. Bergman R.N., Stefanovski D., Buchanan T.A., Sumner A.E., Reynolds J.C., Sebring N.G., Xiang A.H., Watanabe R.M. A Better Index of Body Adiposity. Obesity // A Research Journal. 2012. 20 (6): 1083-1089. doi:10.1038/oby.2012.99
13. Bila W.C., Mariano R.M., Silva V.R., Dos Santos M.E., Lamounier J.A., Ferrioli E. et al. Applications of deuterium oxide in human health // Isotopes Environ Health Stud. 2017. 53:327-43.
14. Camhi S.M., Bray G.A., Bouchard C., Greenway F.L., Johnson W.D. et al. The relationship of waist circumference and BMI to visceral, subcutaneous, and total body fat: sex and race differences // Obesity (Silver Spring) 2011. 19: 402-408.
15. Chen L.W., Tint M.T., Fortier M.V., Aris I.M., Shek L.P., Tan K.H., Chan S.Y., Gluckman P.D. et al. Which anthropometric measures best reflect neonatal adiposity? // Int J Obes (Lond). 2018 Mar. 42(3):501-506. doi:10.1038/ijo.2017.250.
16. Chiquete E., Ruiz-Sandoval J.L., Ochoa-Guzmán A., Sánchez-Orozco L.V., Lara-Zaragoza E.B., Basaldúa N., Ruiz-Madrigal B., Martínez-López E., Román S., Godínez-Gutiérrez S.A., Panduro A. The Quételet index revisited in children and adults // Endocrinol Nutr. 2014 Feb. 61(2):87-92. English, Spanish. doi: 10.1016/j.endonu.2013.06.001
17. Chooi Y.C., Ding C., Magkos F. The epidemiology of obesity // Metabolism. 2019 Mar. 92:6-10. doi:10.1016/j.metabol.2018.09.005. Epub 2018 Sep 22. PMID: 30253139.
18. Choy C.C., Johnson W., Duckham R.L. et al. Prediction of fat mass from anthropometry at ages 7 to 9 years in Samoans: a cross-sectional study in the Ola Tuputupua'e cohort // Eur J Clin Nutr. 2023. 77, 495-502. <https://doi.org/10.1038/s41430-022-01256-6>
19. Cole T., Himes J.E. Weight-stature indices to measure underweight, overweight, and obesity. Anthropometric Assessment of Nutritional Status. New York, NY: Wiley-Liss; 1991:83-111.
20. Costa-Urrutia P., Vizuet-Gómez A., Ramirez-Alcántara M., Guillen-González M.Á., Medina-Contreras O., Valdes-Moreno M. et al. Obesity measured as percent body fat, relationship with body mass index, and percentile curves for Mexican pediatric population // PLoS ONE. 2019. 14(2): e0212792. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212792>
21. Czernichow S., Kengne A.P., Stamatakis E., Hamer M., Batty G.D. Body mass index, waist circumference and waist-hip ratio: which is the better discriminator of cardiovascular disease mortality risk?: evidence from an individual-participant meta-analysis of 82 864 participants from nine cohort studies // Obes Rev. 2011 Sep.12(9):680-7. doi: 10.1111/j.1467-789X.2011.00879.x



22. De Cunto A., Paviotti G., Ronfani L., Travan L., Bua J., Cont G. et al. Can body mass index accurately predict adiposity in newborns? // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2014. 99:F238–9.
23. de Onis M., Onyango A.W., Van den Broeck J., Chumlea W.C., Martorell R. Measurement and standardization protocols for anthropometry used in the construction of a new international growth reference // *Food Nutr Bull.* 2004. 25(1) (suppl):S27-S36. doi: 10.1177/15648265040251S105.
24. Deurenberg P., Pieters J.J., Hautvast J.G. The assessment of the body fat percentage by skinfold thickness measurements in childhood and young adolescence // *Br J Nutr.* 1990. 63:293–303.
25. Doak C.M., Hoffman D.J., Norris S.A., Campos Ponce M., Polman K., Griffiths P.L. Is body mass index an appropriate proxy for body fat in children? // *Glob Food Sec.* 2013:1–7.
26. Eknoyan G. Adolphe Quetelet (1796-1874)–the average man and indices of obesity // *Nephrol Dial Transplant.* 2008 Jan. 23(1):47-51. doi: 10.1093/ndt/gfm517
27. Faria J.C.P., Victorino C.A., Sawamura L.S., Coelho S.R., Suano-Souza F.I., Sarni R.O.S. Relationship between body mass index and waist-to-height ratio in childhood // *Rev Assoc Med Bras.* 1992. 2021 Apr.67(4):566-570. doi: 10.1590/1806-9282.20201057
28. Flegal K.M., Ogden C.L., Yanovski J.A., Freedman D.S., Shepherd J.A., Graubard B.I., Borrud L.G. High adiposity and high body mass index-for-age in US children and adolescents overall and by race-ethnic group // *Am J Clin Nutr.* 2010 Apr. 91(4):1020-6. doi: 10.3945/ajcn.2009.28589
29. Garrido-Chamorro R.P., Sirvent-Belando J.E., Gonzalez-Lorenzo M., Martin-Carratala M.L., Roche E. Correlation between body mass index and body composition in elite athletes // *J Sports Med Phys Fitness.* 2009. 49: 278–284.
30. Gómez-Ambrosi J., Silva C., Galofré J.C., Escalada J., Santos S., Millán D., Vila N., Ibañez P., Gil M.J., Valentí V., et al. Body mass index classification misses subjects with increased cardiometabolic risk factors related to elevated adiposity // *Int J Obes.* 2012. 36:286–94.
31. Goodpaster B.H., Krishnaswami S., Harris T.B. et al. Obesity, regional body fat distribution, and the metabolic syndrome in older men and women // *Arch Intern Med.* 2005. 165, 777–783.
32. Grummer-Strawn L.M., Reinold C., Krebs N.F. Use of World Health Organization and CDC Growth Charts for Children Aged 0-59 Months in the United States // *MMWR Recomm Rep.* 2010. 59(RR-9):59(rr09):1–15. <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5909a1.htm>
33. Hudda M.T., Fewtrell M.S., Haroun D., Lum S., Williams J.E., Wells J.C.K., Riley R.D., Owen C.G., Cook D.G., Rudnicka A.R., Whincup P.H., Nightingale C.M. Development and validation of a prediction model for fat mass in children and adolescents: meta-analysis using individual participant data // *BMJ.* 2019, Jul 24;366:14293. doi: 10.1136/bmj.l4293
34. Hudda M.T., Wells J.C.K., Adair L.S., Alvero-Cruz J.R.A., Ashby-Thompson M.N., Ballesteros-Vasquez M.N. et al. External validation of a prediction model for estimating fat mass in children and adolescents in 19 countries: individual participant data meta-analysis // *BMJ.* 2022. 378:e071185. doi:10.1136/bmj-2022-071185
35. Hudda M.T., Owen C.G., Rudnicka A.R. et al. Quantifying childhood fat mass: comparison of a novel height-and-weight-based prediction approach with DXA and bioelectrical impedance // *Int J Obes.* 2021. 45, 99–103. <https://doi.org/10.1038/s41366-020-00661-w>
36. Huvanandana J., Carberry A.E., Turner R.M., Bek E.J., Raynes-Greenow C.H., McEwan A.L. et al. An anthropometric approach to characterising neonatal morbidity and body composition, using air displacement plethysmography as a criterion method // *PLoS One.* 2018. 13:e0195193.
37. Javed A., Jumean M., Murad M.H., Okorodudu D., Kumar S., Somers V.K., Sochor O., Lopez-Jimenez F. Diagnostic performance of body mass index to identify obesity as defined by body adiposity in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis // *Pediatr Obes.* 2015. 10:234–44
38. Josefson J.L., Nodzenski M., Talbot O., Scholtens D.M., Catalano P. Fat mass estimation in neonates: anthropometric models compared with air displacement plethysmography // *Br J Nutr.* 2019. 121:285–90.
39. Karchynskaya V., Kopcakova J., Klein D., Gába A., Madarasova-Geckova A., van Dijk J.P., de Winter A.F., Reijneveld S.A. Is BMI a Valid Indicator of Overweight and Obesity for Adolescents? // *Int J Environ Res Public Health.* 2020 Jul 4. 17(13):4815. doi: 10.3390/ijerph17134815
40. Kobylińska M., Antosik K., Decyk A., Kurowska K., Skiba D. Body Composition and Anthropometric Indicators in Children and Adolescents 6-15 Years Old // *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Sep 14. 19(18):11591. doi: 10.3390/ijerph191811591
41. Kuczmarski R.J. et al. 2000 CDC Growth Charts for the United States: methods and development // *Vital Health Stat.* 2002. 11, 1–190.
42. Kyle U.G., Schutz Y., Dupertuis Y.M., Pichard C. Body composition interpretation: Contributions of the fat-free mass index and the body fat mass index // *Nutrition.* 2003. 19(7–8), 597–604. [https://doi.org/10.1016/S0899-9007\(03\)00061-3](https://doi.org/10.1016/S0899-9007(03)00061-3) (Дата обращения: 11.05.2023)
43. Larsson I., Henning B., Lindroos A.K., Näslund I., Sjöström C.D., Sjöström L. Optimized predictions of absolute and relative amounts of body fat from weight, height, other anthropometric predictors, and age 1 // *Am J Clin Nutr.* 2006 Feb. 83(2):252-9. doi: 10.1093/ajcn/83.2.252. PMID: 16469982.
44. Lee D.H., Keum N., Hu F.B., Orav E.J., Rimm E.B., Sun Q., Willett W.C., Giovannucci E.L. Development and validation of anthropometric prediction equations for lean body mass, fat mass and percent fat in adults using the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2006 // *Br J Nutr.* 2017 Nov. 118(10):858-866. doi: 10.1017/S0007114517002665
45. Lee J.J., Pedley A., Theriksen K.E., Hoffmann U., Massaro J.M., Levy D., Long M.T. Upper Body Subcutaneous Fat Is Associated with Cardiometabolic Risk Factors // *Am J Med.* 2017 Aug. 130(8):958-966.e1. doi: 10.1016/j.amjmed.2017.01.044.
46. Licenziati M.R., Ballarín G., Iannuzzo G. et al. A height-weight formula to measure body fat in childhood obesity // *Ital J Pediatr.* 48, 106 (2022). <https://doi.org/10.1186/s13052-022-01285-8> (Дата обращения: 15.05.2023)

47. López A.A., Cespedes M.L., Vicente T., Tomas M., Bennasar-Veny M., Tauler P. et al. Body Adiposity Index Utilization in a Spanish Mediterranean Population: Comparison with the Body Mass Index // *PLoS ONE* 2012. 7(4): e35281. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035281> (Дата обращения: 18.05.2023)
48. McCarthy H. Measuring growth and obesity across childhood and adolescence // *Proceedings of the Nutrition Society*, 2014. 73(2), 210-217. doi:10.1017/S0029665113003868
49. Onis M.D., 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. 85:660–7.
50. Orsso C.E., Tibaes J.R.B., Oliveira C.L.P., Rubin D.A., Field C.J. et al. Low muscle mass and strength in pediatrics patients: Why should we care? // *Clin Nutr Edinb Scotl*. 2019. 38:2002–2015. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.04.012> (Дата обращения: 18.05.2023)
51. Petermann-Rocha F., Rao N., Pell J.P., Celis-Morales C., Wong I.C.K., Ho F.K., Ip P. Weight-for-Height, Body Fat, and Development in Children in the East Asia and Pacific Region // *JAMA Netw Open*. 2022 Jan 4. 5(1):e2142458. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.42458.
52. Peterson C.M., Su H., Thomas D.M. et al. Tri-Ponderal Mass Index vs Body Mass Index in Estimating Body Fat During Adolescence // *JAMA Pediatr*. 2017. 171(7):629–636. doi:10.1001/jamapediatrics.2017.0460
53. Reilly J.J., Methven E., McDowell Z.C., Hackling B., et al. Health consequences of obesity // *Arch Dis Child*. 2003 Sep. 88(9):748-52. doi: 10.1136/adc.88.9.748
54. Rodríguez-Cano A.M., Piña-Ramírez O., Rodríguez-Hernández C. et al. Development and validation of anthropometric-based fat-mass prediction equations using air displacement plethysmography in Mexican infants // *Eur J Clin Nutr*. 77, 748–756 2023. <https://doi.org/10.1038/s41430-023-01285-9> (Дата обращения: 18.05.2023)
55. Roje D., Banovic I., Tadin I. et al. Gestational age—the most important factor of neonatal ponderal index // *Yonsei Med J*. 2007 Jun 30;48(3):561.
56. Rønn P.F., Andersen G.S., Lauritzen T. et al. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue and associations with cardiometabolic risk in Inuit, Africans and Europeans: a cross-sectional study // *BMJ Open* 2020. 10:e038071. doi: 10.1136/bmjopen-2020-038071
57. Ruiz J.R., Sui X., Lobelo F. et al. Association between muscular strength and mortality in men: prospective cohort study // *BMJ*. 2008. 337, a439.
58. Rush E.C., Puniani K., Valencia M.E., Davies P.S., Plank L.D. Estimation of body fatness from body mass index and bioelectrical impedance: comparison of New Zealand European, Maori and Pacific Island children // *Eur J Clin Nutr*. 2003 Nov. 57(11):1394-401. doi: 10.1038/sj.ejcn.1601701.
59. Sam S. Differential effect of subcutaneous abdominal and visceral adipose tissue on cardiometabolic risk // *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*, vol. 33, no. 1, 2018, pp. 20180014. <https://doi.org/10.1515/hmbci-2018-0014> (Дата обращения: 18.05.2023)
60. Seidell J.C. Looking back: BMI as a measure of body fatness: age- and sex-specific prediction formulas. Thirty years later // *Br J Nutr*. 2022 Apr 28. 127(8):1279-1280. doi: 10.1017/S0007114522000150.
61. Stevens J., Cai J., Truesdale K.P., Cuttler L., Robinson T.N., Roberts A.L. Percent body fat prediction equations for 8- to 17-year-old American children // *Pediatr Obes*. 2014. 9:260-71. doi:10.1111/j.2047-6310.2013.00175.x
62. Stevens J., Ou F.S., Cai J., Heymsfield S.B., Truesdale K.P. Prediction of percent body fat measurements in Americans 8 years and older // *Int J Obes (Lond)*. 2016. 40:587-94. doi:10.1038/ijo.2015.231
63. Stevens J., Truesdale K.P., Cai J., Ou F.S., Reynolds K.R., Heymsfield S.B. Nationally representative equations that include resistance and reactance for the prediction of percent body fat in Americans // *Int J Obes (Lond)*. 2017. 41:1669-75. doi:10.1038/ijo.2017.167
64. Styne D.M. et al. Pediatric obesity—assessment, treatment, and prevention: an Endocrine Society Clinical Practice guideline // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2017.102.709–757.
65. Sun J., Yang R., Zhao M., Bovet P., Xi B. Tri-Ponderal Mass Index as a Screening Tool for Identifying Body Fat and Cardiovascular Risk Factors in Children and Adolescents: A Systematic Review // *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021. 12:694681. Published 2021 Oct 21. doi:10.3389/fendo.2021.694681
66. The nutrition challenge: food system solutions. WHO. 2018. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-NMH-NHD-18-10> (Дата обращения: 20.04.2023)
67. Tung J.Y.L., Poon G.W.K., Du J., Wong K.K.Y. Obesity in children and adolescents: Overview of the diagnosis and management // *Chronic Dis Transl Med*. 2023 Mar 7. 9(2):122-133. doi: 10.1002/cdt3.58.
68. Vanderwall C., Randall Clark R., Eickhoff J. et al. BMI is a poor predictor of adiposity in young overweight and obese children // *BMC Pediatr*. 17, 135 (2017). <https://doi.org/10.1186/s12887-017-0891-z> (Дата обращения: 18.05.2023)
69. Wang X., Ma J., Huang S. et al. Use of Tri-Ponderal Mass Index in Predicting Late Adolescent Overweight and Obesity in Children Aged 7-18 // *Front Nutr*. 2022. 9:785863. Published 2022 Mar 21. doi:10.3389/fnut.2022.785863
70. Watts K., Naylor L.H., Davis E.A., Jones T.W., Beeson B., Bettenay F., Siafarikas A., Bell L., Ackland T., Green D.J. Do skinfolds accurately assess changes in body fat in obese children and adolescents? // *Med Sci Sports Exerc*. 2006 Mar. 38(3):439-44. doi: 10.1249/01.mss.0000191160.07893.2d. PMID: 16540830.
71. Wells J.C. Toward body composition reference data for infants, children, and adolescents // *Adv Nutr*. 2014 May 14;5(3):320S-9S. doi: 10.3945/an.113.005371. PMID: 24829484. PMCID: PMC4013189.
72. Wells J.C. Toward body composition reference data for infants, children, and adolescents // *Adv Nutr*. 2014 May 14;5(3):320S-9S. doi: 10.3945/an.113.005371.
73. Wendel D., Weber D., Leonard M.B., et al. Body composition estimation using skinfolds in children with and without health conditions affecting growth and body composition // *Ann Hum Biol*. 2017. 44(2):108-120. doi:10.3109/03014460.2016.1168867
74. Williams J., Wake M., Campbell M. Comparing estimates of body fat in children using published bioelectrical impedance analysis equations // *Int J Pediatr Obes*. 2007. 2(3):174-179. doi:10.1080/17477160701408783

75. WHO Expert Consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies // *Lancet*. 2004 Jan 10;363(9403):157-63. doi: 10.1016/S0140-6736(03)15268-3. Erratum in: *Lancet*. 2004 Mar 13. 363(9412):902. PMID: 14726171.

76. Wolfe R.R. The underappreciated role of muscle in health and disease // *Am J Clin Nutr*. 2006 84, 475–482.

77. Woolford S.J., Sidell M., Li X. et al. Changes in Body Mass Index Among Children and Adolescents During the COVID-19 Pandemic. *JAMA*. 2021. 326(14):1434–1436. doi:10.1001/jama.2021.15036

78. Würtz P., Wang Q., Kangas A.J., Richmond R.C., Skarp J., Tiainen M. et al. Metabolic Signatures of Adiposity in Young Adults: Mendelian Randomization Analysis and Effects of Weight Change // *PLoS Med*. 2014. 11:e1001765.

79. Zaniqueli D., Oliosia P.R., Neves F.S. et al. Ponderal index classifies obesity in children and adolescents more accurately than body mass index z-scores // *Pediatr Res*. 2019. 86(1):128-133. doi:10.1038/s41390-019-0395-7

80. Zapata J.K., Azcona-Sanjulian M.C., Catalán V. et al. BMI-based obesity classification misses children and adolescents with raised cardiometabolic risk due to increased adiposity // *Cardiovasc Diabetol*. 22, 240 (2023). <https://doi.org/10.1186/s12933-023-01972-8> (Дата обращения: 18.05.2023)

#### References [1-4]:

1. Abdrakhmanova Sh.Z., Slazhneva T.I., Adayeva A.A., Imasheva B.S., Aringazina A.M., Akimbaeva A.A., Suleimanova N.A. Antropometricheskie pokazateli nedostatochnoi i izbytochnoi massy tela detei mladshogo shkol'nogo vozrasta v Respublike Kazakhstan [Anthropometric indicators of thinness and overweight among primary school children in the Republic of Kazakhstan]. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2021. 6(T.23). pp. 76-87. doi 10.34689/SH.2021.23.6.009 [in Russian]

2. Askarov K.K., Abdrakhmanova Sh.Z., Slazhneva T.I., Adayeva A.A., Kalmakova Zh.A., Akimbaeva A.A., Suleimanova N.A. Epidemiologicheskii nadzor za detskim ozhireniem, pitaniem i fizicheskoi aktivnost'yu v Respublike Kazakhstan Natsional'nyi otchet, 2020 god [Epidemiological surveillance on childhood obesity, nutrition and physical activity in the Republic of Kazakhstan. National report, 2020]. - Nur-Sultan: NCOZ MZ RK, 2022. 42p. [in Russian]

3. Battakova Zh.E., Mukasheva S.B., Slazhneva T.I., Abdrakhmanova Sh.Z., Buonkristiano M., Adayeva A.A., Akimbaeva A.A. Epidemiologicheskii monitoring detskogo ozhireniya i faktorov, ego formiruyushhikh v Respublike Kazakhstan, 2015-2016 gg [Epidemiologica monitoring on childhood obesity and contributing factors in the Republic of Kazakhstan, 2015-2016]-NCPFZOZh, Almaty, 2017g.- 48p. [in Russian]

4. Dadaeva V.A., Eganjan R.A., Rozanov V.B., Eliashevich S.O., Gromova A.V., Kotova M.B., Ivanova E.I., Drapkina O.M. Osobennosti komponentnogo sostava tela, fizicheskogo i psicheskogo zdorov'ya zhenshin s izbytochnym vesom [Body composition, physical and mental health of overweight females]. *Profilakticheskaya meditsina* [The Russian Journal of Preventive Medicine]. 2022. 25(9):60-69. [in Russian]

5. Kedrinskaja A.G., Obratsova G.I., Leonova I.A. Komponentnyi sostav tela u detei s izbytochnoi massoi tela i ozhireniem [Component composition of the body in children with excessive body mass and obesity]. *Rossiiskii pediatricheskii zhurnal* [Russian Pediatric Journal]. 2018. 21(2): 73-77. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9561-2018-21-2-73-77>. (Accessed: 15.05.2023) [in Russian]

6. Kil'dijarova R.R. Otsenka fizicheskogo razvitiya detei s pomoshch'yu pertsentil'nykh diagram [Assessment of children's physical development using percentile diagrams]. *Voprosy sovremennoi pediatrii* [Current Pediatrics]. 2017. 16(5):431–437. doi: 10.15690/vsp.v16i5.1808 [in Russian]

7. Kuzmichev Ju.G., Bogomolova E.S., Kaljuzhnyj E.A. i dr. Informativnost' regional'nykh i mezhdunarodnykh standartov otsenki dliny i massy tela detei i podrostkov [The informativeness of regional and international standards for assessing the body length and weight of children and adolescents]. *Meditsinskii al'manakh* [Medical almanac]. 2015. 2(37):83–86. [in Russian]

8. Skoblina N.A., Milushkina O.Ju., Bokareva N.A. Istoriya izucheniya pokazatelei fizicheskogo razvitiya detei i podrostkov v gigiene (k 50-letiyu vykhoda pervogo sbornika materialov po fizicheskomu razvitiyu detei i podrostkov gorodov i sel'skikh mestnostei SSSR (Rossii)) [The history of studying indicators of physical development of children and adolescents in hygiene (to the 50th anniversary of the publication of the first collection of materials on the physical development of children and adolescents in cities and rural areas of the USSR (Russia))]. *ZNI/ISO*. 2012. №8. [in Russian]

9. Prikaz Ministra zdavookhraneniya Respubliki Kazakhstan ot 15 dekabrya 2020 goda № KR DSM-264/2020 [The Order of the Minister of Health of the Republic of Kazakhstan]. Ob utverzhdenii pravil, ob'ema i periodichnosti provedeniya profilakticheskikh meditsinskikh osmotrov tslevykh grupp naseleniya, vklyuchaya detei doshkol'nogo, shkol'nogo vozrastov, a takzhe uchashhikhsya organizatsii tekhnicheskogo i professional'nogo, poslesrednego i vysshego obrazovaniya [On the approval of the rules, scope and frequency of preventive medical examinations of target groups of the population, including children of preschool and school age, as well as students of organizations of technical and vocational, post-secondary and higher education]. <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2000021820> (Accessed: 15.05.2023) [in Russian]

#### Контактная информация:

**Абдрахманова Шынар Зиновна** - Докторант Ph.D по специальности «Общественное здравоохранение», Казахстанский медицинский университет «Высшая школа общественного здравоохранения», г. Алматы, Республика Казахстан.

**Почтовый адрес:** Республика Казахстан, 050060, г. Алматы, ул. Утепова, дом 19 А

**e-mail:** shynar\_a@mail.ru

**Телефон:** +7 (7172) 95-41-05

Received: 21 July 2023 / Accepted: 08 December 2023 / Published online: 28 December 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.6.025

UDC 616.366-003.7-36-008.5

## GALLSTONE DISEASE AND BILIARY PANCREATITIS COMPLICATED BY MECHANICAL JAUNDICE. REVIEW

**Aldiyar E. Masalov**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2844-037X>  
**Meirbek J. Aimagambetov**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4699-8200>  
**Nazarbek B. Omarov**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-6201-8263>  
**Samatbek T. Abdrakhmanov**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4270-3498>  
**Medet A. Auenov**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1809-9091>  
**Tolkyn A. Bulegenov**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-6145-9649>  
**Dinara O. Akhmetzhanova**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0000-2535>  
**Meruert T. Orazgalieva**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9899-9881>  
**Zhuldyz A. Masalova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1436-9426>  
**Diaz J. Baidyusenov**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0009-0003-3218-7068>

<sup>1</sup> NCJSC «Semey Medical University», Department of Hospital Surgery, anesthesiology and resuscitation, Semey, Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup> NCJSC «Semey Medical University», Department of Pediatrics and Medical Rehabilitation named after D.M. Tusupova, Semey, Republic of Kazakhstan;

<sup>3</sup> NCJSC «Semey Medical University», 5th year student of the School of Medicine, Semey, Republic of Kazakhstan;

### Abstract

**Introduction:** Combined diseases of the digestive system are established in every third patient hospitalized in surgical hospitals. However, simultaneous operations in comorbidity are performed in 1-5% of cases, reaching in some surgical clinics 6% of all surgical interventions performed. The combination of cholelithiasis (GSD), peptic ulcer disease, pancreatitis, and their complications deserve special attention, in which close topographic anatomical and functional relationships lead to interdependent damage to related organs. In recent years, there has been an increase in the incidence of diseases of the organs of the hepatopancreatoduodenal system (GPDS).

**Aim:** To review the literature on gallstone disease and biliary pancreatitis complicated by mechanical jaundice.

**Search strategy:** Literature search was carried out in search engines: Pubmed, Google Academy, elibrary.ru, as well as "manually". The search depth of Pubmed, Google Academy, elibrary.ru, as well as "manually", was not limited. The following filters were applied: full text, humans. *Criteria for inclusion of publications in the review:* publications that are in full-text access, in Russian and English, carrying statistically verified conclusions. *Exclusion criteria:* duplicate data, summaries of reports, newspaper publications, personal communications.

**Results:** The syndrome of mechanical jaundice complicates the course of various diseases of the hepatopancreatobiliary zone, the common clinical sign of which is icteric staining of the sclera and skin as a result of an increase in the concentration of bilirubin in the blood due to impaired patency of the bile ducts. One of the main problems of hepatopancreatobiliary surgery at the present stage is the improvement of existing and the introduction into clinical practice of new methods for early differential diagnosis of the causes of obstruction of the bile ducts and the development of mechanical jaundice. Diagnosis of mechanical jaundice includes two fundamental points: confirmation of the obstructive nature of jaundice and determination of the specific cause of violation of the patency of the extrahepatic bile ducts. The timeliness of the diagnostic search largely determines the choice of an adequate surgical tool to restore the outflow of bile from the liver.

**Conclusions:** Thus, we see that over the past decade, the tactics of surgical treatment of patients with obstructive jaundice have changed significantly, the most popular are minimally invasive methods for prosthetics of the biliary function. Combined hybrid methods for the treatment of benign structures of the biliary system are being introduced more and more.

**Keywords:** *Pancreatitis, acute biliary pancreatitis, choledocholithiasis, cholelithiasis, obstructive jaundice, bile ducts.*

Резюме

## ЖЕЛЧЕКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ И БИЛИАРНЫЙ ПАНКРЕАТИТ, ОСЛОЖНЕННЫЙ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

**Алдияр Е. Масалов<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-2844-037X>

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

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

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

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

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

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

**Меруерт Т. Оразгалиева<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-9899-9881>

**Жулдыз А. Масалова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-1436-9426>

**Диас Ж. Байдюсенов<sup>3</sup>**, <https://orcid.org/0009-0003-3218-7068>

<sup>1</sup> НАО «Медицинский университет Семей», Кафедра госпитальной хирургии, анестезиологии и реанимации, г. Семей, Республика Казахстан;

<sup>2</sup> НАО «Медицинский университет Семей», Кафедра педиатрии и медицинской реабилитологии имени Д.М. Тусуповой, г. Семей, Республика Казахстан;

<sup>3</sup> НАО «Медицинский университет Семей», Студент 5 курса Школы медицины, г. Семей, Республика Казахстан.

**Введение:** Сочетанные заболевания органов пищеварения устанавливаются у каждого третьего больного, госпитализируемого в хирургические стационары. Однако, симультанные операции при сочетанной патологии выполняются в 1-5% случаев, достигая в отдельных хирургических клиниках 6% от всех выполняемых хирургических вмешательств. Особого внимания заслуживает сочетание желчнокаменной (ЖКБ), язвенной болезней, панкреатита и их осложнений, при котором тесные топографоанатомическое и функциональное взаимоотношения приводят к взаимообусловленному поражению связанных между собой органов. В последние годы отмечено увеличение частоты заболеваний органов гепатопанкреатодуоденальной системы (ГПДС).

**Цель:** провести обзор литературы о желче-каменной болезни и билиарному панкреатиту, осложненной механической желтухой.

**Стратегия поиска:** Поиск литературы осуществлен в поисковых системах: Pubmed, Google Академия, elibrary.ru, а также «ручным способом». Глубина поиска Pubmed, Google Академия, elibrary.ru, а также «ручным способом», не была ограничена. Применялись следующие фильтры: full text, humans. *Критерии включения публикаций в обзор:* публикации, находящиеся в полнотекстовом доступе, на русском и английском языках, несущие статистически выверенные выводы. *Критерии исключения:* повторяющиеся данные, резюме докладов, газетные публикации, личные сообщения.

**Результаты:** Синдром механической желтухи осложняет течение различных заболеваний гепатопанкреатобилиарной зоны, общим клиническим признаком которых является желтушное окрашивание склер и кожных покровов в результате повышения концентрации билирубина в крови вследствие нарушения проходимости желчевыводящих протоков. Одной из основных проблем гепатопанкреатобилиарной хирургии на современном этапе остаётся совершенствование существующих и внедрение в клиническую практику новых методов ранней дифференциальной диагностики причин непроходимости желчных протоков и развития механической желтухи. Диагностика механической желтухи включает два основополагающих момента: подтверждение обтурационного характера желтухи и определение конкретной причины нарушения проходимости внепечёночных желчных протоков. Своевременность диагностического поиска во многом обуславливает выбор адекватного оперативного пособия для восстановления оттока желчи из печени.

**Выводы:** за последнее десятилетие значительно изменилась тактика хирургического лечения пациентов с механической желтухой, наибольшую популярность приобретают малоинвазивные методы протезирования желчевыводящей функции. Все больше внедряются комбинированные гибридные способы лечения доброкачественных структур желчевыводящей системы.

**Ключевые слова:** Панкреатит, острый билиарный панкреатит, холедохолитиаз, желчекаменная болезнь, механическая желтуха, желчные пути.

Түйіндеме

**ӨТ ТАС АУРУЫ ЖӘНЕ МЕХАНИКАЛЫҚ САРҒАЮМЕН АСҚЫНҒАН  
БИЛИАРЛЫ ПАНКРЕАТИТ. ӘДЕБИ ШОЛУ****Алдияр Е. Масалов**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2844-037X>**Мейрбек Ж. Аймагамбетов**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4699-8200>**Назарбек Б. Омаров**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-6201-8263>**Саматбек Т. Абдрахманов**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4270-3498>**Медет Ә. Әуенов**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1809-9091>**Толкын А. Булегенов**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-6145-9649>**Динара О. Ахметжанова**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0000-2535>**Меруерт Т. Оразгалиева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9899-9881>**Жулдыз А. Масалова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1436-9426>**Диас Ж. Байдюсенов**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0009-0003-3218-7068>

<sup>1</sup> «Семей медицина университеті» КеАҚ, Госпитальдық хирургия, анестезиология және реанимация кафедрасы, Семей қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup> «Семей медицина университеті» КеАҚ, Д.М. Түсіпова атындағы Педиатрия және медициналық оңалту кафедрасы, Семей қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>3</sup> «Семей медицина университеті» КеАҚ, Медицина мектебінің 5 курс студенті, Семей қ., Қазақстан Республикасы.

**Кіріспе:** асқорыту органдарының аралас аурулары хирургиялық стационарларға жатқызылған әрбір үшінші науқаста белгіленеді. Алайда, аралас патологиядағы симуляциялық операциялар жағдайлардың 1-5% - орындалады, жеке хирургиялық клиникаларда орындалатын барлық хирургиялық араласулардың 6% - на жетеді. Өт тас (СКД), ойық жара аурулары, панкреатит және олардың асқинуларының үйлесуі ерекше назар аударуға тұрарлық, онда тығыз топографиялық-анатомиялық және функционалдық қатынастар өзара байланысты органдардың өзара байланысты зақымдалуына әкеледі. Соңғы жылдары гепатопанкреатодуоденальды жүйе (ГПДЖ) органдарының ауруларының жиілігінің артуы байқалды.

**Мақсаты:** өт тас ауруы және механикалық қабықпен асқынған билиарлы панкреатит туралы әдебиеттерге шолу жасау.

**Іздеу стратегиясы:** әдебиеттерді іздеу жүйелерінде жүзеге асырылады: Pubmed, Google академиясы, elibrary.ru, сондай-ақ "қолмен". Pubmed іздеу тереңдігі, Google академиясы, elibrary.ru, сондай-ақ "қолмен", шектелмеген. Келесі сүзгілер қолданылды: full text, humans. *Басылымдарды шолуға қосу критерийлері:* толық мәтінді қол жетімді, Орыс және ағылшын тілдеріндегі, статистикалық тексерілген қорытындылары бар басылымдар. *Ерекшелік критерийлері:* қайталанатын деректер, баяндамалардың қысқаша мазмұны, газет басылымдары, жеке хабарламалар.

**Нәтижелер:** механикалық жултұха синдромы гепатопанкреатобилиарлы аймақтың әртүрлі ауруларының ағымын қиындатады, олардың жалпы клиникалық белгісі өт жолдарының патенттілігінің бұзылуына байланысты қандағы билирубин концентрациясының жоғарылауы нәтижесінде склера мен терінің сарғаюы болып табылады. Қазіргі кезеңдегі гепатопанкреатобилиарлы хирургияның негізгі проблемаларының бірі-өт жолдарының бітелу себептерін ерте дифференциалды диагностикалаудың жаңа әдістерін жетілдіру және клиникалық тәжірибеге енгізу және механикалық қабықтың дамуы. Механикалық қабықтың диагностикасы екі негізгі тармақты қамтиды: сарғаюдың обтурациялық сипатын растау және бауырдан тыс өт жолдарының патенттілігінің бұзылуының нақты себебін анықтау. Диагностикалық іздеудің уақтылығы көбінесе бауырдан өт ағынын қалпына келтіру үшін тиісті жедел жәрдем таңдауды анықтайды.

**Қорытынды:** осылайша, соңғы онжылдықта механикалық сарғаюы бар науқастарды хирургиялық емдеу тактикасы айтарлықтай өзгергенін көреміз, өт шығару функциясын протездеудің минималды инвазивті әдістері ең танымал болып табылады. Өт шығару жүйесінің қатерсіз құрылымдарын емдеудің біріктірілген гибридіті әдістері барған сайын енгізілуде.

**Түйін сөздер:** *Панкреатит, жедел билиарлы панкреатит, холедохолитиаз, өт тас ауруы, механикалық сарғаю, өт жолдары.*



**Bibliographic citation:**

Masalov A.E., Aimagambetov M.J., Omarov N.B., Abdrakhmanov S.T., Auenov M.A., Bulegenov T.A., Akhmetzhanova D.O., Orazgalieva M.T., Masalova Zh.A., Baidyusenov D.J. Gallstone disease and biliary pancreatitis complicated by mechanical jaundice. Review // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 6, pp. 217-234. doi 10.34689/SH.2023.25.6.025

Масалов А.Е., Аймагамбетов М.Ж., Омаров Н.Б., Абдрахманов С.Т., Ауенов М.Ә., Булегенов Т.А., Ахметжанова Д.О., Оразғалиева М.Т., Масалова Ж.А., Байдыусенов Д.Ж. Желчекаменная болезнь и билиарный панкреатит, осложненный механической желтухой. Обзор литературы // *Наука и Здравоохранение*. 2023. 6(Т.25). С. 217-234. doi 10.34689/SH.2023.25.6.025

Масалов А.Е., Аймагамбетов М.Ж., Омаров Н.Б., Абдрахманов С.Т., Ауенов М.Ә., Булегенов Т.А., Ахметжанова Д.О., Оразғалиева М.Т., Масалова Ж.А., Байдыусенов Д.Ж. Өт тас ауруы және механикалық сарғаюмен асқынған билиарлы панкреатит. Өдеби шолу // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2023. 6 (Т.25). Б. 217-234. doi 10.34689/SH.2023.25.6.025

**Introduction**

Acute pancreatitis is now becoming more frequent worldwide, especially among people of working age. In the CIS countries incidence of pancreatitis among adults makes 27-50 cases per 100 thousand people [36]. As some authors consider in people suffering from pancreatitis and cholelithiasis in 30-40% of cases the syndrome of obstructive jaundice develops. Unresolved mechanical jaundice itself is a life-threatening condition. At surgical interventions of pancreas 15-25% of cases end up with lethal outcome. That is why surgical treatment of pancreatitis combined with subhepatic cholestasis syndrome is of special interest. There is a good progress in surgical pancreatology, but the results of complicated forms of chronic pancreatitis treatment are not quite satisfactory [66]. In life-threatening complications of pancreatitis different surgical methods are used, but they require systematization [42]. As there are different operative approaches and clinical observations are heterogeneous [84]. Surgical treatment of chronic pancreatitis has many variants, but in order to stabilize pathological process after the operation it is necessary to start operative intervention in time.

**Aim:** To review the literature on gallstone disease and biliary pancreatitis complicated by mechanical jaundice.

**Search strategy:** The following search engines were used for the literature search: Pubmed, Google Academy, elibrary.ru, and 'manual'. We chose the following PubMed search strategy for mechanical jaundice, cholelithiasis, biliary pancreatitis (MeSH Terms: obstructive jaundice; cholelithiasis; gallstone pancreatitis). The depth of the search in Pubmed was not limited. The following filters were applied: full text, humans. A total of 2346 publications were retrieved, of which 89 met the aim of our study. Google Academy search strategy: keywords: epidemiology of acute calculous cholecystitis. A total of 1,890 publications were retrieved, out of which 47 met the objective of our study. In our literature search for biliary pancreatitis, we chose the following PubMed search strategy (MeSH Terms: gallstone pancreatitis). The depth of the search was not limited. A total of 763 publications were found for the given query, of which 37 publications fulfilled the purpose of our study. Elibrary.ru search strategy: keywords: gallstone disease, biliary pancreatitis, mechanical jaundice, diagnosis, surgical treatment, endoscopic treatment. We found 689 publications for the given query, out of which 27 publications met the purpose of our study. Google Academy

search strategy: keywords cholelithiasis, biliary pancreatitis, mechanical jaundice, diagnosis, surgical treatment, endoscopic treatment. We retrieved 361 publications on the given query, and 29 of them corresponded to the purpose of our study. *Criteria for inclusion of publications in the review:* publications in full-text access, in Russian and English, carrying statistically verified conclusions. *Exclusion criteria:* abstracts of reports, newspaper publications, personal communications.

**Results**

Gallstone disease (GBS) is a disease of the gastrointestinal tract, which is very common in women and elderly people. It is characterized by the formation of gallstones in the gallbladder and, less frequently, in the bile ducts. Gallstones are detected in approximately 10% of people in the United States and Western Europe, and in 70 to 80% of people gallstones do not cause any symptoms, i.e. are asymptomatic. It is noted that gallstones often cause such complications as cholangitis, biliary pancreatitis, and mechanical jaundice.

Gallstones are crystalline structures formed by coalescence of normal or abnormal bile components. According to some researchers [54], cholesterol stones and pigmented stones form, with cholesterol and mixed stones accounting for 80% of all stones. Cholesterol and cholesterol stones consist of more than 70% cholesterol monohydrate and an admixture of calcium salts, bile acids, pigments, proteins, fatty acids and phospholipids; pigmentary stones are composed mainly of calcium bilirubinate, and less frequently (10%) of cholesterol. In economically developed countries, pigmentary stones are found in 20 to 25% of cases. There are also black and brown stones which are based on calcium bilirubinate. Patients who suffer from alcoholism and cirrhosis, as well as patients who are on prenatal nutrition form black stones, but brown stones are formed in the bile ducts. These stones also contain cholesterol and mucus. Overweight and rapid weight loss are common risk factors that predispose to stone formation.

10 - 20% of patients who are on a low-calorie diet form gallstone. Under normal conditions, the gallbladder is filled during the interdigestive period, and in some patients the volume of the gallbladder may increase. Under normal conditions, food reaches the duodenum, thus emptying 70 - 80% of its total volume noted in the interdigestive period, but the decrease of prolonged physical activity gradually leads to a decrease of gallbladder contraction expression,

which promotes the formation of gallstones. Delayed emptying of the gallbladder is the cause of recurrence.

Recreational physical activity is known to be an important risk factor for gallstone formation in women, both as an independent factor and through its role in weight maintenance. A sedentary lifestyle in women is directly associated with an increased risk of gallstone formation [80].

#### **Pathogenesis of gallstone formation.**

Various theories on the causes of gallstone formation are discussed whenever possible, including infectious, metabolic and congestive. Currently, however, the cause of gallstone formation is often attributed to a combination of the following factors:

1) excess (oversaturation) of cholesterol in the bile and insufficient excretion of bile salts, phosphatidylcholine, and phospholipids into the bile, resulting in calcified bile.

2) Excessive cholesterol is formed in cholesterol vesicles (spherical particles with bile coating of cholesterol and phospholipids).

3) Aggregation and coalescence of these particles leads to the formation of small monohydrate cholesterol crystals in bile.

4) Atony of the gallbladder decreases the possibility of complete emptying and increases the size of cholesterol crystals that in turn obstruct (block) the bile ducts in the distal direction.

5) Increased secretion of estrogen mainly affects women, which may explain the higher incidence of CGD in women compared to men.

6) development and progression of biliary mucosal inflammation, which usually involves the gallbladder and extrahepatic bile ducts;

7) an important factor in gallstone formation is the condition of the small intestine, which in combination with the state of the gallbladder determines the recirculation of bile acids and the speed of their movement through the liver

Considering the above factors in more detail, it should be noted that in patients with cholelithiasis an important pathological factor is the delay (increase) of transit time through the intestine, especially through the duodenum. Gastrointestinal (GI) motility disorders occur even before gallstones are formed, and GI motility disorders are associated with obesity, diabetes, pregnancy, decreased gallbladder motility and bile secretion after meals, and postprandial bile discharge from the gallbladder and bile acid recirculation. Bile retention increases gallbladder emptying and the likelihood of cholesterol crystallization. Cholesterol crystals accumulate and turn into macroscopic stones when the gallbladder is not emptied properly (patients with GID often have inadequate gastric emptying and low bile secretion afterwards). According to the World Society of Gastroenterology (Bangkok, 2002), impaired emptying of the gallbladder is caused by inflammatory damage to the mucous membrane, mechanical obstruction (obstruction) of the gallbladder and autonomic denervation. Inflammation of the gallbladder mucosa causes cholecystitis, and inflammation of the bile ducts causes cholangitis.

Cholecystiasis is a term that reflects the presence of stones in the bile ducts. The stones can enter the common bile duct from the gallbladder or can form directly in the

common bile duct. An important factor in formation of stones in the common bile duct is an inflammatory process (cholangitis). Cholangitis occurs in 15% of cases of cholelithiasis. Choledithiasis can have experimental signs of jaundice and bile stasis. There is a parallel relationship between the degree of obstruction and the bilirubin level, mainly due to the rectal fraction, which can be up to 20-30 times the normal level. Alkaline phosphatase activity may increase 3-6 times, but not significantly. In some patients cholelithiasis is asymptomatic. However, serious complications occur in 25-50% of patients with cholelithiasis (cholangitis or stony pancreatitis 75%), and 40% of cases of acute pancreatitis are related to cholelithiasis.

Sludge: In GIHD, a so-called "sludge" ("putty" bile), consisting of a mixture of mucus, cholesterol and calcium bilirubin crystals together with gallstones, can be found. For a relatively long time, this sludge was considered a safe phenomenon associated with impaired gallbladder emptying, especially with total parenteral nutrition and pregnancy emptying. Recently, however, it has been established in gastroenterology [78] that sediment is a risk factor for chronic cholestatic pancreatitis and cholangitis. It has also been suggested that sediment. However, it is not clear whether the sediment always causes cholelithiasis. And should sediment always be considered a necessary sign of cholelithiasis? Only 30% of those examined have subsequently formed gallstones from the sludge. This seems to be related to the molecular concentration-dependent solubility of cholesterol in bile. In the other patients the sludge then resolved spontaneously without formation of gallstones in the gallbladder or bile duct (in the absence of symptoms that might be associated with gallbladder disease). In patients with dyspepsia and abdominal pain the resolution of dyspepsia [77] occurred in 50%, gallstone formation in 5%-15%, and complications such as pancreatitis, cholangitis and gallstones in 10%-15%. It is obvious that lumps are only a potential, but not a necessary risk factor for GIHD, chronic pancreatitis and cholangitis. Other pathological factors (possibly unchanged) must also be involved in the development and presence of lumps, and gallstones, the absence or deficiency of which is one of the causes of lump breakdown.

**Clinical manifestations of cholelithiasis.** There are often symptoms caused by inflammation and obstruction of gallstones due to their moving in the gallbladder and bile ducts, namely biliary cramps (severe pain in the right subcavity often accompanied by nausea and heaviness in the right subcavity after consuming alcohol or fatty foods or doing physical work). The pain sometimes spreads throughout the stomach and radiates to the right scapula and right shoulder. Biliary colitis may be accompanied by nausea, vomiting, fever (cholecystitis) in some patients, and elevated bilirubin levels. Biliary colitis can occur at night or two to three hours after a meal, when bile begins to flow into the duodenum. Biliary colic can last from a few minutes to several days. Biliary colic is usually considered specific to the presence of gallstones, but according to the Medline database from 1966 to 1998, 80% of patients have other abdominal symptoms [78].

When the common bile duct or cystic duct is obstructed, the pressure in the lumen increases, the lumen dilates and does not disappear after repeated contractions. This causes

severe pain and pressure in the subclavian area and right upper abdomen. Pain, nausea and indigestion in the right lower chest, with or without irradiation to the back, can also occur in other diseases.

Normal bile is usually sterile. Obstruction by gallstones, whatever the cause, can interfere with the flow of bile, resulting in jaundice and direct bilirubin in the urine. If bacteria penetrate the bile duct, which often happens when the wall of the duct is damaged by gallstones, an abscess can develop, which is accompanied by the corresponding clinical symptoms, which should be considered an early stage in the development of GIHD [20].

Many patients with cholelithiasis experience only blunt pain in the lower ribs, sometimes accompanied by complaints of indigestion, which are often prolonged and more or less intermittent. Chololytic disease can also be asymptomatic. The risk of developing so-called "gallbladder pain" in asymptomatic carriers is 1-4% per year; some patients with CLL may have a variety of clinical symptoms associated with other comorbidities.

Biliary pancreatitis is known to be at risk for acute or chronic pancreatitis in patients with GSD. The probability of developing biliary pancreatitis is 25-49%. In practice, the term biliary pancreatitis has been used for a relatively long time to differentiate gastrointestinal pancreatitis. Recently, the term biliary pancreatitis has been regularly "pushed" to replace the term biliary pancreatitis. According to some researchers [47] the term biliary pancreatitis or biliary dependent pancreatitis should be used exclusively for bile duct and gallbladder stones.

#### **Pathological aspects of the progression of biliary pancreatitis in GIHD.**

The occurrence and progression of biliary pancreatitis may be primary or secondary, depending on the primary influence of one or more "mechanical" factors contributing to the occurrence and progression of pre-existing pancreatitis, according to our observations:

1) the occurrence of primary biliary pancreatitis is related to GI disease, and/or cholelithiasis, and/or mechanical sphincter Oddi dysfunction (e.g. e.g. microlithiasis) as the cause;

2) development of secondary cholestatic pancreatitis is related to previous development of chronic pancreatitis, mainly due to involvement of diffuse pancreatic head, which gradually enlarges and compresses (narrows) the bile duct end with development of sclerotic lesions in the bile duct end and dilation of its proximal part).

Swelling and fibrosis of the pancreas can also lead to compression of the bile ducts and the surrounding blood vessels. Transient jaundice is caused by pancreatic edema during an exacerbation of chronic pancreatitis, whereas permanent jaundice is caused by bile duct obstruction by pancreatic head fibrosis. In mild bile duct obstruction, serum alkaline phosphatase is usually elevated minimally. Inflammation and fibrosis of the tissues surrounding the pancreas can compress the pancreas, as well as cause thrombosis of the splenic vein, superior mesenteric vein and portal vein, although a clear clinical picture of portal hypertension is rarely seen in patients frequently admitted to general hospitals.

In 1892, A.W. Mauon-Robson operated on a patient with a severely enlarged pancreatic head due to chronic

pancreatitis for mechanical jaundice [9]. This was the first case in the literature when secondary cholestatic pancreatitis caused bile duct stenosis and manifested clinical symptoms, which are now considered to be typical for obstructive jaundice.

However, the most common cause of biliopancreatitis is a stone impinging on the ampulla of the fourth nipple, which increases pressure on the main pancreatic duct and contributes to the onset and development of pancreatic inflammation and clinical symptoms. Small gallstones, which keep the gallbladder mobile and crystallize rapidly, can cause pancreatitis. Patients with at least one gallstone less than 5 mm in diameter have a fourfold increased risk of developing acute biliary pancreatitis." [63]. As the number and size of gallstones increase, the clinical picture of CLL changes, and the frequency and severity of the pain syndrome decreases (until the characteristic right-subcostal pain disappears altogether).

The frequency of chronic pancreatitis is four times higher in patients with Oddi sphincter dysfunction [99] compared to patients without Oddi sphincter dysfunction. One of the causes of chronic pancreatitis is an obstruction of the main pancreatic duct by scar papillary stenosis. Bile duct obstruction is mainly caused by high pressure on the base of the Oddi sphincter, which prevents it from relaxing. Pancreatic sphincter dysfunction in the greater duodenal papilla (a variant of Oddi sphincter dysfunction) can also cause chronic biliary pancreatitis and cholangitis, as well as long-term stenosis of the bile duct, which is not clinically manifested by mechanical jaundice [55]. "A stone lodged in the fourth bile duct papilla is one of the typical causes of cholangitis and/or biliary pancreatitis.

#### **Clinical manifestations of cholestatic pancreatitis.**

Gastrointestinal pancreatitis can occur as acute pancreatitis or recurrent chronic pancreatitis of varying severity. Recurrent chronic pancreatitis may proceed with clinical signs considered typical of acute pancreatitis, but the intensity of the pain syndrome may be intermittent or constant, although often not felt. Acute pancreatitis is a serious complication of GI that initially proceeds with obvious clinical symptoms [4], but often progresses to complications, justifying the need for immediate admission to a surgical hospital and subsequent emergency treatment of patients with acute pancreatitis.

MJ syndrome complicates the course of several GPBZ diseases, with a common clinical manifestation being jaundice of the sclerae and skin as a result of elevated blood bilirubin levels due to bile duct obstruction.

At this stage, one of the fundamental problems of hepatobiliary and pancreatic surgery is specification of existing methods in clinical practice and introduction of new methods for early differential diagnostics of the reasons of biliary obstruction and DIB development. DIB diagnosis includes two basic situations: confirmation of the obstructive character of jaundice and determination of a concrete reason of violation of patency of extrahepatic bile ducts. Early diagnosis largely determines the choice of appropriate surgical additional measures to restore bile outflow from the liver.

No absolutely bad prognostic clinical symptom is typical for obstructive biliary CF of certain etiology or class [23] According to Y.L. Shevchenko and P.S. Vetshev (2008), on

the basis of basic information of physical examination, physical examination and the most important data of clinical examination, obstructive jaundice can be suspected in 78% of patients [52].

Diagnostic and routine errors occur in 10-42% of cases, resulting in delayed search of true cause of VL, delayed necessary surgical intervention, purulent cholangitis, hepatic abscess, biliary sepsis and rapid PU progression that is fatal in 14-27% of cases [52]. At a certain stage of progression, jaundice is not just a syndrome, but an important factor with its own pathophysiological and clinical features, determining the severity of the patient's condition and disease prognosis [11].

The main causes of prehospital diagnostic errors depend on many factors *I.S. Malkov et al.* (2014) classify them as follows:

1. GPBZ cancerous organ lesions without pain syndrome. These patients rarely seek medical care before the onset of MH. The main complaints are itching, malaise, weakness, anorexia, and weight loss. However, these alarming symptoms are not recognized, and symptomatic treatment is prescribed.

2. Outpatients are diagnosed on the basis of biochemical markers and abdominal ultrasound (USG) findings; elevated OB and transaminases are often interpreted as manifestations of chronic hepatitis or cirrhosis. Such patients are referred for consultation to an infectious disease specialist or gastroenterologist. Often due to insufficient outpatient ultrasound experience, the degree of intrahepatic biliary tract dilatation, which is the first response to the development of obstructive biliary stasis, cannot be determined.

3. Clinical signs of cholangitis masquerading as acute respiratory infection can be recognized only when skin and visible mucous membranes are darkened. Previously, the patient underwent a long examination to determine the cause of the fever [31].

Thus, as a result of prehospital diagnosis errors, 17.4% of patients with obstructive jaundice were admitted to a surgical hospital between 14 and 26 days after the onset of the disease [17]. Cholestatic hypertension and biliary stasis developing for a long time can cause deep morphological and functional changes in the liver, resulting in fast progressing PU [50]. According to *Y.L. Shevchenko et al.* 22% of patients with MH were admitted to surgical departments of infectious or gastroenterological hospitals [52].

Laboratory tests in MJ syndrome are not definitive in determining the etiology of biliary obstruction. Generally accepted biochemical parameters are used to determine severity of biliary stasis, cytolytic activity, and synthetic status of liver function.

For verification of cancer in GPBZ organs, levels of cancer marker  $\alpha$ -fetoprotein and carbohydrate antigen CA19-9 are measured. However, it should be remembered that CA19-9 is excreted only with bile, so serum bilirubin may cause elevation of this marker value. Sensitivity and specificity of CA19-9 in diagnostics of pancreatic cancer make up 70-95% and 72-90%, respectively [70].

The results of research aimed at searching for alternative methods for differential diagnostics of MG: according to *A.V. Mosyagin* (2008) absolute and relative

levels of general phospholipids of blood serum are two times lower in patients with obstructive jaundice in comparison with patients with chronic viral hepatitis B. In biliary obstruction the level of sphingomyelin was significantly lower than in patients with chronic viral hepatitis B. In biliary obstruction the percentage content of sphingomyelin was significantly lower compared with gallbladder disease [34].

*Teryokhina N.A. and Zarivchatsky M.F.* (2007) developed a noninvasive laboratory method of MJ diagnosis including enzymatic analysis of tear fluid [43].

*Pyankova O.B. et al.* (2010) proposed an improved method of differential diagnosis of MJ based on the analysis of morphological and radiological structure of facies (crystalline imprints obtained by fluid dehydration) of bile, blood serum and abdominal exudate. A comparison of the results of the analysis of the crystal structure of body fluids and the quantification of oncomarkers in blood serum in patients with MJ showed a much greater concordance between the initial and final diagnosis in the morphological analysis of facies [39].

Since there is little experience in the use of these methods for differential diagnosis in MJ laboratories, it is too early to draw conclusions about the practical validity of these tests.

Given reasonable assumptions about the mechanistic nature of jaundice, the next stage of validation should include local diagnostic use.

Noninvasive or invasive instrumental examination is necessary to determine the cause of MJ and the degree of biliary obstruction. Screening methods of instrumental diagnosis include ultrasound of the GPBZ organs and esophagogastroduodenoscopy (EGDS) with inspection of the BMD area [5].

Ultrasound is the first noninvasive radiological imaging modality for BPH pathology. Ultrasound assesses size, structure, and clear contour of the liver and pancreas, shape and thickness of gallbladder wall, presence of echogenic structures in gallbladder and extrahepatic bile ducts, as well as presence of volumetric masses in GPBZ. Biliary hypertension (dilation of extrahepatic and intrahepatic bile ducts) is the main ultrasound findings in biliary obstruction. Some authors believe that finding the cause of biliary obstruction (tumorous or neoplastic) is not the main issue at the initial stages of diagnosis in patients with BBB [48]. It is important to confirm the presence of biliary hypertension and determine the degree of biliary obstruction. For example, distal biliary obstruction is characterized by hepatobiliary dilatation of hepatopancreatic duct, and at late stages - by dilatation of intrahepatic ducts and gallbladder enlargement (Courvoisier syndrome). There is no consensus about what abnormal dilatation of duodenum represents. Many authors consider dilation of gallbladder up to 8-10 mm as an ultrasound sign of biliary hypertension [13]. In patients with proximal biliary obstruction, ultrasound investigation can show dilation of intrahepatic bile ducts, and not only distal biliary system, where stenosis is suspected, cannot be described, but also gallbladder can collapse.

Many authors note that the accuracy of ultrasound in determining the level of tumor block is 90-98% and 73%-89% for specific causes of biliary obstruction [14].

According to *Y.L. Shevchenko et al. (2008)*, the sensitivity of ultrasound to determine the cause of ileal obstruction was 87.7%, 98.3% for GI disease, 63.9% for GPBZ tumors, and 85.4% for overall specificity [52].

Many authors have noted that the accuracy of ultrasonography to determine the extent of tumor obstruction is 90-98%, and for some causes of obstruction, the accuracy ranges from 73% to 89%. [14].

According to *Y.L. Shevchenko et al. (2008)*, the sensitivity of ultrasound in detecting the cause of breast cancer was 87.7%, GI diseases 98.3%, GPBZ tumors 63.9%, and overall specificity was 85.4% [52].

False-negative and false-positive ultrasound results in patients with cholelithiasis were 27.6% and 13.8%, respectively (20). False-negative results may be due to poor delineation of bile ducts due to intestinal obstruction or poorly defined "spotty" bile ducts. False-positive ultrasound findings are due to misidentification of stenosis or fibrous casts as bullae; the diagnostic value of ultrasound in detecting cholangiocarcinoma in VGN is unsatisfactory [13].

Ultrasonography and endoscopic ultrasonography (EUS) performed during EGDS have gained high diagnostic value; a meta-analysis conducted by L. Palazzo summarized data from 11 major studies to evaluate the diagnostic efficacy of EUS. To evaluate diagnostic efficacy of EUS versus lithography he summarized data from 11 basic studies with 1470 cases, noting that all but one showed high sensitivity and specificity, 88-93% and 94-98%, respectively, in detecting duodenal cancer. EUS had 100% sensitivity, 75% specificity, and 87.5% diagnostic accuracy, as well as 97.4%, 81.2%, and 89.3% in the diagnosis of residual neoplasia of the ileum [75]. In chronic pancreatitis, the underlying cause of MB, EUS has a sensitivity of 86.2%, specificity of 88.8%, and diagnostic accuracy of 87.3% [22]. An indisputable advantage of EUS is the possibility of tissue biopsy using precise needle punctures. EUS is not a method for screening diseases of GPBZ organs, but it occupies an intermediate position between noninvasive and invasive tests in the diagnostic algorithm and is indicated in complicated clinical situations.

Multislice computed tomography (MSCT) is a very useful method to determine the cause of biliary obstruction; according to *V.A. Vishnevsky (2004)*, MSCT reveals the degree of biliary obstruction in 98.1% of cases [7]. The use of contrast bolus at MSCT allows to detect cholesterol flocculi. However, undiagnosed cases of cholelithiasis caused by cholesterol stones make up 7.7% of cases. The accuracy of MSCT with contrast bolus is estimated as 97.7% when detecting retrostenotic tumors [23]. The number of false positive MSCT in diagnostics of cancerous lesions of pancreas reached 5.3% that is associated with difficulty of differential diagnosis with fibrous inflammatory processes in pancreatic tissue. MSCT is more useful for detection and assessment of the extent of cancerous processes in parenchymal organs of the PS, but it is more sensitive than radiographic methods of direct contrast in choroïd, MSCT is less sensitive in diagnosis of intravascular pathological changes; MSCT is useful as a method to determine the presence of cancerous lesions [23].

Many authors report the effectiveness of magnetic resonance imaging (MRI) and magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCPG) in diagnosing the

causes of biliary obstruction and MI development [27]. Conventional CT images are baseline images for MRI cholangiopancreatography; 3D reconstructions using maximum intensity projection algorithm are created based on MRI data. The simulated 3D image helps to determine the spatial proportions of the bile duct, duodenum, and duodenum. MRCT accuracy in diagnostics of diseases of bile ducts, liver, pancreas and large pancreatic ducts reaches 93.1%; in 81.4% of cases MRCT allows to define the level, degree and cause of bile duct obstruction [52]; The diagnostic value of 3D MRCP is comparable with a direct technique of bile ducts contrasting and comparable with invasive radiological studies; typical complications are excluded; according to *S.N. Kononenko (2011)*, MRCP is a method of choice in all cases when an accurate preoperative diagnosis cannot be realized by ultrasound [23].

In a systematic review in the Cochrane Community Library, *Giljaca V. et al. (2015)* published a comparative assessment of EUS and MRCPG informativeness in the diagnosis of cholangiolipitis as a cause of MI. The review included 18 studies summarizing the results of a diagnostic search in 2,366 patients; the sensitivity and specificity of EUS for the detection of cholangiopathy enlargement were 91-97% and 94-99%, respectively, and of MRCPG 87-96% and 90-98%. The authors concluded that the diagnostic accuracy of the two techniques is approximately equivalent, and the choice depends on the technical equipment of the hospital and the presence of contraindications for EUS or MRCPG [71].

According to *T.V. Koryakina (2015)*, in the diagnosis of cholelithiasis, combined ultrasound and MRCT had sensitivity 65.9% and 98.8%, specificity 63.6% and 96.7% and diagnostic accuracy 65.6% and 98.2%. For diagnosis of a perineal mass, combined ultrasound and MRCT had sensitivity of 84.5% and 99%, specificity of 90.9% and 90.9% (no significant difference), and diagnostic accuracy of 85.2% and 98.1%. In the differential diagnosis between benign and malignant breast cancer, the sensitivity, specificity, and diagnostic accuracy of integrated ultrasound, and MRI were 79.5% and 98.2%, 90.0% and 99%, and 81.1% and 98.7%, respectively [24].

Direct radiographic imaging of the bile ducts with contrast agent is the most important method of treating CPN. These include percutaneous transhepatic cholangiography (PTCG) and endoscopic retrograde pancreaticobiliary cholangiography (ERCPG), which should be performed at the end of the diagnostic algorithm. Both techniques carry surgical risk and are unsafe in terms of complications, occurring in 3-5% of cases, with a mortality rate of 0.2% [16]. The undoubted advantage of this technique is that it can be combined simultaneously with various decompressive interventions.

The use of CDCG and ERCPG for diagnosing MS progression is currently not uniformly confirmed in national and international publications. Some authors apply the term "gold standard" for confirmation of obstructive jaundice and determination of the degree of biliary obstruction to direct biliary angiography with percutaneous transhepatic and endoscopic biliary techniques. For example, *N.I. Zabavina et al. (2009)* considered hCG as a non-alternative diagnostic intervention for proximal biliary obstruction [16].

On the other hand, *R.Sh. Shaimardanov et al.* (2009) estimated the sensitivity of ECG in detecting proximal biliary obstruction at 95-97% [49]. We believe that such extreme views may not reflect the real significance of these methods in the diagnosis of MJ syndrome in terms of scientific evidence. The choice of retrograde or percutaneous contrast biliodissection is determined by the presumed degree of obstruction; according to *A.N. Lotov and P.S. Vetshev* (2004), BCG is indicated for high degree of biliary tract involvement [28]. However, in complicated clinical situations a combination of endoscopic and antidiabetic treatment can be justified.

The success rate of cholangiography on CBCG was 97.8%, and ERCPH was achieved in 93% of patients [27].

The diagnostic significance of CBCG according to *S.V. Limonchikov* (2011) was 97.8%. Complications were detected in 2.2% of patients [26].

The sensitivity and specificity of ERCPG are 89.3% and 94.7% respectively, and it is especially useful in patients with cholelithiasis, BVRS, tumors of VBG, stenosis of extrahepatic bile ducts and sclerosing cholangitis [58]. Complications of ERCPH are sometimes fatal and occur in 3.9% of cases [35].

Analysis of literature data shows, that direct contrasting of bile ducts with ERCPG and CDCG gives more accurate picture of bile ducts changes. However, lesions outside the rectum are difficult to detect with high reliability, and they can be assessed only by indirect signs [27].

Fibrocollagenoscopy is an informative and less traumatic diagnostic method used in endoscopic and percutaneous transhepatic interventions. This technique is technically simple and safe for the patient and is used as a final diagnostic step and for monitoring intracavitary treatment [64].

Angiography (ventriculography, repeat mesenteric portography) is widely used to assess the resectability of GPBZ neoplasms and determine the spread of blastocystic proliferation in large vessels. However, 30% of patients with hPBBB and perirenal renal pelvis carcinoma cannot undergo radical surgery because of local spread of the process, even in cases recognized as resectable by angiography [38].

Therefore, the results of angiography should be evaluated in conjunction with the data of other methods.

Thus, various modern methods of investigation determine the necessity of further improvement of complex approach to the diagnosis of the cause of MB and the degree of biliary obstruction.

#### **Treatment of cholelithiasis and biliary pancreatitis complicated by obstructive jaundice.**

In the case of DF syndrome complicated by pyogenic cholangitis, thrombohemorrhagic syndrome, and PU, traditional surgical treatment is rather risky and associated with a high mortality rate.

According to *Tarassenko S.V.* (2012), since 2000 hospitalization of patients with benign etiology of MB has increased by 85.5%, and in patients with tumorous affection of BP organ - more than three times [41]. In surgical admissions for breast cancer, the proportion of tumor causes ranges from 25.5-59%, and non-tumor causes from 11.6-74.4% [74]. Postoperative mortality in patients with MH remains consistently high. For example, in patients with

neoplastic obstructive jaundice this rate varies from 4.8% to 7.2%, while in patients with malignant neoplasms of GSD it reaches 28-31% [69].

The resolution of the XX International Congress of Hepatologic Surgeons "Topical problems of Surgical Hepatology" (2013) states that ETPV is the most effective and common method of resolving stenotic lesions in cholelithiasis and LAD. The resolution states. In solitary stones up to 1 cm in size and in the absence of LAD lesion, balloon papillary aspiration for stone removal is reasonable. When there are large stones (>2 cm) in the duct, violent transparenchymal extraction should be avoided. Intravesical lithotripsy and staged stone removal are indicated. If this is not possible, surgical removal is necessary. Cholecystolithotomy, including gallbladder suture fusion, depending on the adequacy of previously performed EPST. High-risk patients with inoperable large cholelithiasis should undergo temporary bilioduodenal stenting or permanent bilioduodenal stenting to ensure bile outflow.

Of further interest is a systematic review of the Cochrane Library by *Dasari B.V.M. et al.* (2013), aimed at comparing open, endoscopic, laparoscopic and their combined methods in bile duct stone disease. The authors summarized the results of 16 randomized controlled trials (RCTs) covering the treatment experience of 1758 patients: mortality in patients with GSD complicated by MH syndrome, frequency of postoperative complications, number of cases of residual bile duct stones, technical failures and cost of surgical treatment, which determined the effectiveness of traditional open surgery in comparison with minimally invasive interventions. The efficacy of traditional laparotomy and minimally invasive interventions was assessed. One of the criteria for comparing the results of minimally invasive interventions was the rate of access conversions. There were no significant differences between open surgery, laparoscopic cholelithotomy (LHLT) and endoscopic lithotripsy (ELE) in terms of mortality or rate of postoperative complications; the rate of residual bile duct stones in patients after LHLT and ELE was the same and higher than after laparoscopic surgery.

The authors of this review believe that more RCTs on this issue are needed to rule out random and systematic errors in confirming the results of this analysis [62].

The simplest method of temporary biliary drainage is the use of a transpapillary plastic stent, which can be replaced after 2-3 months. If endoscope is not available, instead of stenting an external-internal drainage of bile duct and staged balloon dilatation of stricture can be performed. If minimally invasive treatment is inefficient, reconstructive surgery is indicated; cicatricial stenosis of LP should be considered as contraindication to stenting. When treating this category of patients, routine antegrade balloon dilatation of the stenosis should be combined with replacement of transhepatic external-internal drainage with a larger diameter drain (14Fr). This procedure should be repeated every 2-3 months until the balloon waist disappears completely.

Only 5-23% of cases of GSD organ tumors can be operated for therapeutic purposes even in specialized clinics [18]. Most operations performed for malignant GSD organ tumors are palliative and concern mainly one or another technique of biliary drainage. The incidence of



postoperative complications is 79-86%, and the mortality rate is 40-57% [46].

In patients with inoperable GBD tumors and MZ syndrome, the main criterion for choosing a palliative intrabiliary drainage procedure is life expectancy.

In a study by A.S. Maada (2015), the following clinical and instrumental prognostic factors were identified to assess life expectancy in patients with inoperable GBD tumors and MZ syndrome.

- Patient age.
- Level of bilirubinemia 1-3 days before primary bile duct drainage;
- Patient's physical condition as assessed by the ASA scale;
- Weight loss (kg) prior to primary admission;
- Organ tumor affiliation;
- Size of primary tumor (mm);
- Local tumor invasion into adjacent organs;
- Tumor invasion into major blood vessels;
- Ascites (including subclinical);
- Degree of tumor differentiation;
- Presence or absence of metastases to lymph nodes;
- Presence or absence of distant metastases [30].

At present for biliary drainage and restoration of bile flow the following methods are widely used: percutaneous transhepatic, endoscopic transpapillary, surgical, endoscopic, as well as combined and combined interventions. As a rule, the choice of biliary drainage method is based on the technology and staffing of the hospital [45]. In these circumstances, it is impossible to objectively consider the therapeutic potential of each method in terms of evidence-based medicine. On the other hand, the choice of intervention method is also complicated by the fact that different types of biliary decompression in patients with MB in most cases have the same effect.

The first group of techniques - Muller was the first to perform such an intervention for benign stenosis of extrahepatic bile ducts; according to R. Watanapa and R.C.N. Williamson (1992), who summarized the treatment experience of more than 2500 patients with distal tumorous block; R.C.N. Williamson (1992), who summarized the treatment experience of more than 2500 patients with distal tumorous block, success rate of endoscopic drainage is 82-100% [103].

The desire to improve the quality of life of patients with MJ syndrome due to inoperable GPBZ tumors and to avoid bile loss led to the development of internal biliary drainage, in which a plastic stent-drain is inserted into the bile duct. This intervention was first reported by W. Molnar and Stockum in 1992; W. Molnar and Stockum in 1974 [87]; and W. Molnar and Stockum in 1976 [100]. Currently, biliary stents are improved and actively introduced into clinical practice for treatment of patients with malignant MZ syndrome. However, there are still opinions on expediency of biliary bypass shunt-anastomosis formation for patients with distal tumor block of the biliary tract.

Complications of endoscopic bilioduodenal stenting vary from 5.9 to 31.7% and, according to some data, 46-61.6% [100]. Cholangitis accounts for 12.7-50.9%, the occurrence of which is associated with the failure of drainage function of the stent rather than with biliary reflux [86]. Lethality varies from 2.3% to 12.7% [87].

Cholecystectomy is one of the most accessible methods of surgical decompression; according to G.I. Zhidovinov (1987), mortality in external drainage of gallbladder at the stage of clinical implementation reached 12.4% [15]. Laparoscopic cholecystectomy (LCE) reduced the number of forced surgical interventions in patients with UC more than three times, mortality rate also decreased up to 3.5% [6]. Bleeding from gallbladder anastomosis can be limited because of possible narrowing of vesicoureteral duct by a tumor.

Surgical formation of BDA remains effective today, having such advantages as generally easier access and less recurrence of MB compared to various endobiliary stenting procedures [90]. Laparoscopic surgery provides long-term drainage benefits, but postoperative complications occur in 30.5% of cases and the mortality rate is 14% [8].

Liver enteroanastomosis (CEA) has the widest indication. The incidence of late complications is negligible. This anastomosis is preferred in patients with inoperable cholangiopancreatobiliary tumors complicated by MJ, when survival is predicted to be more than 6 months. Currently, minimally invasive surgical repair of MB has a complication rate of no more than 10-15% and a mortality rate of 2.5% [28].

A systematic review by Moss et al. (2009) compared endobronchial decompressive pneumoperitoneum (BDA formation) with endoscopic transpapillary (plastic and metal stents) in patients with bile duct syndrome due to unresectable GVHD tumors. The analysis is based on the results of 29 studies combining the results of endobiliary drainage in 1700 patients with inoperable IVC tumors. Antegrade bile duct stenting was not included into the review. Comparison of intravesical bile duct drainage variants the literature lately mainly recommends to use percutaneous and endoscopic transvesical biliary decompression.

At the same time analysis of Russian and international literature reveals the following controversies concerning the tactics of MB syndrome palliation and restoration of bile duct patency:

- Selection of biliary drainage method based on prognostic survival factors in patients with malignant bile duct obstruction;
- Percutaneous transhepatic and transpapillary biliary drainage for different types of bile duct obstruction.
- Formation of the virioduodenal stent or BDA in patients with benign and malignant biliary obstruction;
- Plastic or self-expanding metal stents (SMS) in various types of biliary obstruction combined with MH;
- Endoscopic transpapillary stenting (ETPS) with or without EPST pretreatment - benefits of coated and uncoated MSCs;
- Unilateral or bilateral stenting in patients with IBD due to neoplastic biliary block.

The principle of staging in the treatment of patients with IBD is currently recognized by the majority of surgeons in the country [51]. The first stage is biliary tract decompression and maximum resolution of hyperbilirubinemia. The second stage in the "non-biliary" period can include radical or palliative surgery for biliary tract tumors and reconstructive surgery for benign stenosis

of extrahepatic bile ducts [44]. On the other hand, many foreign authors question the expediency of preoperative biliary decompression, especially in patients undergoing radical surgery [61].

In the meta-analysis *Fang Y. et al.* (2013), which combined six randomized studies of the effectiveness of preoperative decompression (retrograde or percutaneous), it was noted that the number of postoperative complications was significantly higher in patients who underwent preoperative biliary drainage before radical intervention, compared with those who did not [68]. Similar results were obtained in meta-analyses *Liu F. et al.* (2011), *Sun C. et al.* (2014) and *Van Heek N.-T.* A similar result was also obtained in the meta-analysis by *et al.* (2014) [82].

In two systematic reviews in Cochrane Library *Wang Q. et al.* (2008) and *Fang Y. et al.* (2012) summarized data of 11 studies aimed to evaluate efficiency of preoperative biliary drainage in patients with BW. The authors compared the results of radical surgery and biliary resection method (percutaneous or transcapillary) in patients who underwent biliary decompression and those who didn't. Comparison was made according to the following indices: length of hospital stay (total and postoperative bed-days), mortality and incidence of postoperative complications (specific and nonspecific). Specific complications of surgical treatment included cholangitis, cholestatic sepsis, intra-abdominal bleeding, cholestasis, and pancreatitis, while nonspecific complications were assessed by the frequency of wound infection, acute myocardial infarction (AMI), pneumonia, and renal failure. The analysis revealed no differences in mortality rates between patient groups. The incidence of postoperative complications in patients who never underwent biliary tract decompression and in those who underwent percutaneous transhepatic drainage was also comparable. The incidence of postoperative complications was higher in the group of patients who underwent transhepatic biliary drainage. Patients who underwent preoperative biliary decompression for 8-17 days had a longer total hospital stay. There was no difference in the duration of postoperative inpatient rehabilitation. However, despite the analysis of a significant number of articles, the authors came to the same conclusion about insufficiency of evidence due to the low methodological level of the articles included in the systematic review, indicating the need for new RCTs on specific issues [102].

Of interest is the original study by *Bapat R.D. et al.* (1995) "Can we do away with PTBD" ("Can we do away with PTBD"). Patients were divided into four groups:

- 1, patients with cholangioma before surgery;
- 2, patients without cholangioma;
- 3, patients with cholangioma who received *Tinospora cordifolia* squeeze before resection intervention;
- 4, patients without cholangioma who received *Tinospora cordifolia* squeeze and Patients who received internal treatment. Based on the analysis of postoperative mortality, the authors concluded that the best treatment outcomes were achieved in Group 4 patients and that preoperative biliary decompression was unwise.

Two conflicting views on the staged approach in the treatment of MB patients suggest that this problem is far from a definitive solution.

Rapid decompression of bile ducts as the result of abrupt pressure reduction can lead to linear and volumetric blood flow reduction in the nearest hours after bile flow restoration, causing gross morphological damage to hepatocytes. There is data that rapid disappearance of significant jaundice leads to deterioration of patients in the first 4-5 days after bile ducts decompression [19].

In 1981 I.D. Prudkov described "fast decompression" syndrome, which is manifested by increased jaundice, worsened appetite, progressing hepatic encephalopathy and worsened results of liver, kidneys and other organs functional tests. To prevent "fast decompression" syndrome the so called dosed or fractional decompression was suggested to slow down the rate of bile outflow; studies by Galperin and Pikovsky (1966, 1968) showed that narrowing of NPV lumen up to 1-1.5 mm is enough for adequate bile drainage.

Cholangiography (CM) remains a useful method of assessing bile duct pressure. Traditionally *Heidenheim* (1868), *Doyon* (1893), *Herring* (1907), *Judd and Mann* (1917), *Archibald* (1919), *I.I. Orlov* (1935), *MacGonan* (1936), *Doubilet* (1937) and *Kolp* (1937) pioneered this method. In the USSR a significant contribution to the popularization of intraoperative cholangiography was made by *V.V. Vinogradov* and *D. Vinogradov*, as well as *D.L. Pikovsky*.

In 1937 *I.S. Radvin* and *V.D. Fralier* were the first to realize dose-dependent decompression of bile ducts [94]; in 1970s many researchers used cholecystogastric nasogastric tubes for this purpose, reducing postoperative mortality from 21.8% to 9.7% [21]. In the 1980s, new methods of slow and gentle reduction of pressure in the bile duct were developed. Some authors suggested to squeeze external drainage tube before its opening [32], some authors suggested to put or raise the end of drainage tube to a certain height [1], and some authors suggested to use small diameter tube or needle [33]. *M.E. Shor-Chudnovsky* suggested placing a fast-hardening mixture filler into the VLS [52]; it was assumed that after 12-16 hours the filler would slowly dissolve. Other authors suggested complex devices for bile duct decompression in patients with MJ syndrome that regulate bile duct pressure [37]. These methods are not widely used in clinical practice because of their complexity, the necessity to use non-mobile devices and inconvenience both for patients and medical personnel.

*V.G. Ivshin et al.* (1996) and *Y.I. Patutko et al.* (2000) recommend to perform biliary decompression during 4-28 hours depending on the dose [37]. At the same time the pressure drop in a bile duct must not exceed 10 mm of water column. After pressure decrease up to 160 mm a.c. this level must be maintained for 24 hours, after that spontaneous bile drainage must be carried out. With this approach, bile duct decompression in MI is an effective means of prophylaxis of BP in patients with MJ syndrome. It is also recommended to perform bile duct decompression by adjusting the catheter lumen. The simplest and the most available method is raising of the knee end of a BP to a certain height [29].

*A.E. Borisov and N.I. Glushkov* (1998) performed decompressive perfusion by injecting drugs into bile duct with two-channel drainage, simultaneously reducing

residual pressure in biliary tract to the same or slightly below the initial measurement [3].

I.I. Taranov (2000) suggested that in order to perform dosed decompression the external end of ABD should be bent as a knee and placed 16-18 cm above the level of the IVP. To gradually decrease the pressure in the tube, the width of bending of the external end of the tube is reduced by 1-2 cm daily [40].

Galperin E.I. et al. (2011) analyzed the results of biliary decompression in 185 patients with tumor MB, of whom 85 underwent NBD, 37 underwent CCF and 63 underwent cholecystectomy. To estimate the bile outflow rate, we studied the dynamics of serum biochemical indices and CMR results, and the dynamics of bilirubinemia during decompression was estimated according to T.S.A. Shimizu and K. Shimizu and the formula of K. Yoshida formula with the author's modifications. The results showed that the rate of decompression was slower with NDB and faster with CCF or cholecystectomy. Slower rate of bile drainage can significantly decrease the incidence of "rapid decompression" syndrome and such complications as increased liver dysfunction, organ failure and mortality after decompression [12].

A great number of works devoted to the experience of biliary calculi treatment in patients with obstructive jaundice in 1980s can be explained by wide use of ultrasound in clinical practice and access to bile ducts under its control G. Phillips et al. (1982), D. Matter et al. (1982) and Y.S. Xu et al. (1982) reported the success of percutaneous biliary tract intubation using ultrasound [83].

With the gradual development of technical support, the range of percutaneous interventions in the treatment of patients with MH syndrome expanded. Thus, in 1986 Z.S. Zavenyan et al. reported the success of antegrade papillosphincterotomy [103]; G.F. McNeely et al. (1986) and T. Soejima et al. (1986) reported percutaneous bilioduodenectomy in patients with biliary obstruction in VVC. results of percutaneous biliary duodenectomy [98].

Rapid development of surgical endoscopy the use of plastic biliary stents is justified in patients with malignant biliary tract diseases with a predicted survival rate less than 4 months, while the use of CMC is justified in patients with a predicted survival rate more than 4 months [89]. There is no significant difference in the duration of good functioning of covered and uncovered BMC in patients with bile duct tumor obstruction (Level of evidence: 1+). Endoscopic biliodenal stenting in patients before elective resection surgery is indicated when neoadjuvant therapy, acute cholangitis and severe pruritus are prescribed (GR: A). Early complications (postoperative pancreatitis, papillotomy bleeding) occur in 5% of cases and do not correlate with stent changes (level of evidence 1++). Late complications of biliary stenting directly depend on the type of endoprosthesis. Plastic stents often suffer from permeability, and acute cholecystitis and duodenal perforation are the most common complications with CMC (level of evidence: 1+). Approximately 5% of plastic and partially coated metal stents are prone to migration. Uncoated and fully coated stents have a similar incidence of 1% and 20% respectively (level of evidence: 1+) [65].

According to A.Z. Al-Bahrani et al. (2006), the incidence of stent migration is directly related to the previous stent placement for UTI. For example, distal stent migration after

EPST is 16% in 50 observations, and before EPST - 3% [56]. The potential life expectancy of modern plastic stents is  $145.5 \pm 32.4$  days, CMC -  $294 \pm 35.8$  days [96].

Based on the RCT comparing the use of coated and uncoated CMC in distal tumor blocks of the biliary system, C. Soderlund et al. (2006) found a significantly lower number of reoperations in patients with coated stents. This, in turn, significantly reduces the cost of treatment. Another advantage of coated stents is that they are practically free of hemophilia [97].

#### Conclusions:

Thus, it can be seen that the tactics of surgical treatment of patients with mechanical jaundice have changed significantly over the last decade, with minimally invasive biliary prostheses becoming the most popular. In addition, complex hybrid methods of treatment of benign biliary structures are increasingly being introduced.

*In the authors: all authors took an active part in the writing of these articles and did not raise conflicting interests.*

**Masalov A.E., Orazgalieva M.T., Masalova Zh.A., and Baydyusenov D.Zh.** - search for literature data and their processing.

**Aymagmetov M.Zh., Omarov N.B., Abdrakhmanov S.T., Ouenov M.Ə., Bulegenov T.A., and Akhmetzhanova D.O.** - development of a literature review plan, text editing and approval of the final version of the article.

**Financing.** This study was carried out within the framework of the grant scientific funding project for start-up projects of students of NCJSC Semey Medical University 2022-2023: No. 415a "Acute biliary pancreatitis, complicated by obstructive jaundice with impaired hemostasis." Project Manager: doctor of medical sciences, professor Aimagmetov M.Zh.

*This literature review has not been submitted for consideration to other publications and has not been published publicly.*

#### Literature:

1. Авалиани М.В. Лапароскопия и антеградная катетеризация желчевыводящей системы при механической желтухе. Дис. ... канд. мед. наук. - М., 1985. 240с.

2. Айдемиров А.Н., Шахназарян Н.Г., Вафин А.З., Шахназарян А.М. Новое приспособление для возврата желчи в пищеварительный тракт у больных с механической желтухой // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2015. Том 10. № 3. С. 250-254.

3. Борисов А.Е., Глушков Н.И. Способ лечения острого холангита и холангиогенных абсцессов печени // Патент РФ № 2113175. — 1998.

4. Васильев Ю.В. Хронический панкреатит: диагностика и лечение // Лечащий врач. 2005. № 2. С. 10 – 13.

5. Винник Ю.С., Пахомова Р.А., Воронова Е.А. Анализ эффективности инструментальной диагностики механической желтухи разной степени тяжести // Современные проблемы науки и образования. 2015. №3. 199 с.

6. Вишневецкий В.А., Джоробеков А.О., Ганжа П.Ф. Острый обтурационный гнойный холангит // Советская медицина. 1988. №2. С. 52-55.

7. Вишневецкий В.А., Тарасюк Т.И. Диагностика и хирургическое лечение рака проксимальных печеночных протоков (опухолей Клатскина) // Практическая онкология. 2004. Том 5. №2. С. 126-134.

8. Воронова Е.А., Винник Ю.С., Пахомова Р.А. Хирургическая тактика при доброкачественной механической желтухе в зависимости от её степени тяжести // *Фундаментальные исследования*. 2015. № 1-8. С. 1554-1557.
9. Воскресенский О.В., Тимошин А.Д., Мовчун О.В. и др. Билиарные осложнения хронического панкреатита: диагностика, хирургическая тактика // *Рос. журн. гастроэнт., гепатол., колопроктол.* 1994. Т.4, № 3. С.26–31.
10. Гальперин Э.И. Актуальные вопросы патологии внепечёночных желчных протоков (патогенез желчной гипертензии, диагностика, хирургическое лечение). Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1966. 248 с.
11. Гальперин Э.И. Механическая желтуха: состояние «мнимой стабильности», последствия «второго удара», принципы лечения // *Анналы хирургической гепатологии*. 2011. Том 16. №3. С. 16-25.
12. Гальперин Э.И., Котовский А.Е., Момунова О.Н. Темп декомпрессии желчных протоков при механической желтухе опухолевой этиологии // *Хирургия*. 2011. №8. С. 33-40.
13. Данзанова Т.Ю. Стратегия ультразвуковых диагностических технологий в хирургической онкогепатологии: Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2015, 244с.
14. Данилина Е.П., Пахомова Р.А., Белобородов А.А., Белобородова Ю.С. Возможности ультразвукового исследования в диагностике механической желтухи // *Актуальные проблемы хирургии*. 2015. С. 72-78.
15. Жидовинов Г.И. Хирургическая декомпрессия при желчной гипертензии и особенности ведения постдекомпрессионного периода: Дис. ... д-ра мед. наук. — Волгоград, 1987. 202с.
16. Забавина Н.И., Плотников А.Ф., Колпацников И.Е., Загайнов В.Е. Малоинвазивные методы лучевой диагностики механической желтухи опухолевого генеза // *Клиническая медицина*. 2009. №1. С. 57-62.
17. Зуева Т.М., Разводов В.А. Дифференциальная диагностика желтухи на догоспитальном этапе // *Актуальная инфектология*. 2015. №4. С. 106-107.
18. Ившин В.Г. Чрескожные диагностические и лечебные вмешательства у больных механической желтухой: Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2001. 200с.
19. Ившин В.Г., Якушин А.Ю., Макаров Ю.И. Чрескожные чреспечёночные вмешательства // *Анналы хирургической гепатологии*. 1996. Том 1. С. 121-131.
20. Ильченко А.А. Билиарный сладж как начальная стадия желчнокаменной болезни // *Consilium Medicum*. 2004. Т. 6. С. 412 – 414.
21. Караман Н.В., Кравчук А.Н., Гешелин С.А. Профилактика и лечение острой печёночной недостаточности при операциях по поводу механической желтухи // *Хирургия*. 1970. №1. С. 26- 32.
22. Катрич А.Н. Эндоскопическая панкреато-билиарная ультрасонография: методика, клиническое значение: Дис. ... канд. мед. наук. - Краснодар, 2008. 224с.
23. Кононенко С.Н., Лимончиков С.В. Диагностика механической желтухи и пути повышения эффективности миниинвазивных технологий, направленных на её ликвидацию // *Хирургия*. 2011. №9. С.4-10.
24. Корякина Т.В. Сравнительная характеристика ультразвукового и магнитно-резонансного исследований в диагностике и выборе хирургического способа лечения больных механической желтухой. Дис. ... канд. мед. наук. Спб., 2015. 224с.
25. Кулезнёва Ю.В., Израилов Р.Е., Капустин В.И. Тактика антеградной билиарной декомпрессии при механической желтухе опухолевого генеза // *Вестник Национального медико-хирургического центра имени Н.И. Пирогова*. 2010. №2. С. 24–28.
26. Лимончиков С.В. Современные методы диагностики и миниинвазивное хирургическое лечение при синдроме механической желтухи: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 2011. 244с.
27. Лимончиков С.В., Кононенко С.Н. Применение методов прямой холангиографии с последующей декомпрессией желчевыводящих протоков при обтурационной желтухе различной этиологии // *Клинический вестник*. 2011. №4. С. 15-18.
28. Лотов А.Н., Машинский А.А., Ветшев П.С. Минимально инвазивные технологии в диагностике и лечении обтурационной желтухи // *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2004. №1. С. 11-18.
29. Лупальцев В.И., Сенников В.А., Хаджиев А.Н. К вопросу хирургической тактики лечения больных с острым холангитом // *Анналы хирургической гепатологии*. 1999. Том 3. №3. С. 81-89.
30. Маады А.С. Миниинвазивные технологии дренирования желчных путей при нерезектабельных опухолях гепатопанкреатобилиарной зоны, осложнённых механической желтухой: Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2015. 268с.
31. Малков И.С., Шаймарданов Р.Ш., Коробков В.Н., Хисамиев И.Г. Пути улучшения результатов лечения больных механической желтухой // *Практическая медицина*. 2014. №5. С. 78-81.
32. Мальшев Ю.И., Шапиро М.Я., Борисов Б.Я. Эндоскопическая холецистостомия с наружным билиодигестивным шунтированием в лечении больных обтурационной желтухой опухолевого генеза // *Клиническая хирургия*. 1984. №5. С. 25-27.
33. Меджидов Р.Т., Султанова Р.С., Мамедова Э.П., Абдуллаева А.З. Синдром «быстрой декомпрессии» билиарного тракта: профилактика и лечение // *Медицинский вестник Северного кавказа*. 2015. Том 10. № 4. С. 352-356.
34. Мосягин А.В. Клинико-лабораторные аспекты дифференциальной диагностики механической желтухи и хронического вирусного гепатита В: Дис. ... канд. мед. наук. — Тверь, 2008. 200с.
35. Никольский В.И., Климашевич А.В., Розен В.В., Герасимов А.В. Анализ осложнений миниинвазивных технологий пациентов с синдромом механической желтухи // *Медицинский альманах*. 2013. №5. С.108-110.
36. Охлбыстин А.В. Боль при панкреатите, проблема и пути решения // *Рос. журн. гастроэнт., гепатол., колопроктол.* 2012. № 1. С. 64–70.
37. Патютко Ю.И., Котельников А.Г., Долгушин Б.И. Желчеотведение при механической желтухе опухолевого происхождения // *IV Российская онкологическая конференция*. Москва. 2000. С.25-29.

38. Патютко Ю.И., Поляков А.Н., Котельников А.Г., Сагайдак И.В., Гахраманов А.Д., Чистякова О.В., Мороз Е.А. Хирургическое и комбинированное лечение больных холангиоцеллюлярным раком // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2015. № 11. С. 11-24.
39. Пьянкова О.Б., Карпунина Т.И. Совершенствование дифференциальной диагностики генеза механической желтухи на основании анализа фаций биологических жидкостей // Медицинский альманах. 2010. №1. С. 98-101.
40. Таранов И.И. Способ лечения острого гнойного холангита // Патент РФ № 2155610. 2000.
41. Тарасенко С.В., Натальский А.А., Зайцев О.В., Песков О.Д., Афтаев В.Б., Левитин А.В., Прус С.Ю. Нозологическая структура синдрома механической желтухи // Анналы хирургии. 2012. №1. С. 63-67.
42. Тарасенко С.В., Натальский А.А., Песков О.Д. Способ формирования панкреатоэнтероанастомоза при панкреатодуоденальной резекции // Вестн. хир. им. И. И. Грекова. 2017. Т. 176, № 3. С. 43-46.
43. Терёхина Н.А. Заривчацкий Н.Ф., Солдатенко Н.В. Новый способ диагностики механической желтухи // Вятский медицинский вестник. 2007. №4. С. 72-74.
44. Токтосунов А.С., Авазов Б.А. Эффективность комплексного лечения больных желчнокаменной болезнью, осложнённой механической желтухой и холангитом, у лиц пожилого и старческого возраста // Современная медицина: актуальные вопросы. 2016. № 51. С. 62-66.
45. Трухан А.П., Корик В.Е., Жидков С.А., Статкевич А.И., Жизневский В.А. Влияние уровня блока желчевыводящих путей на выбор метода хирургического лечения механической желтухи // Военная медицина. 2015. № 3. С. 83-84.
46. Усов Д.В., Синяков А.Г. Регулятор давления в полости органа // Бюллетень открытий и изобретений. 1988. №8. 18с.
47. Хазанов, А.И., Излев А.С., Пискунов Г.Г. и др. Осложненные формы хронического панкреатита // Рос. журн. гастроэнт., гепатол., колопроктол. 1993. Т.4, №3. С.15-22.
48. Хоронько Ю.В., Ермолаев А.Н., Хоронько Е.Ю. Спорные вопросы при лечении ятрогенных повреждений внепеченочных желчных путей и их последствий // Медицинский вестник Юга России. 2014. №3. С.96-99.
49. Шаймарданов Р.Ш., Филиппов В.А., Шарафиев С.З. Лечебно-диагностическая тактика при механической желтухе // Медицинская практика (информационный сайт для специалистов в области медицины). — 2009. 89с.
50. Шарафиев С.З., Шаймарданов Р.Ш., Купкенов М.А. Профилактика и лечение гнойного холангита у больных механической желтухой при высоком опухолевом блоке желчевыводящих путей // Казанский медицинский журнал. 2010. Том 91. №2. С. 243-245.
51. Шевченко Ю.Л., Ветшев П.С., Стойко Ю.М. Хирургическая тактика при синдроме механической желтухи // Вестник Национального медико-хирургического центра имени Н.И. Пирогова. 2014. Том 4. №1. С. 10-13.
52. Шевченко Ю.Л., Ветшев П.С., Стойко Ю.М., Левчук А.Л., Бардаков В.Г., Степанюк И.В. Диагностика и хирургическая тактика при синдроме механической желтухи // Анналы хирургической гепатологии. 2008. Том 13. №4. С. 96-105.
53. Шор-Чудновский М.Е. Изменение некоторых клинических проявлений печёночной недостаточности после декомпрессии желчной системы: Дис. ... канд. мед. наук. — Киев, 1988, 246с.
54. Afdhal N.H., Smith B.F. Pathogenesis of cholesterol gallstones // View. 1990. Vol. 22 P. 13-23.
55. Afroudakis, A. Liver histopathology in chronic bile duct stnwnosis due to chronic alcoholic pancreatitis // Hepatology. 1981. № 1. P. 65-69.
56. Al-Bahrani A.Z., Holt A., Hamade A.M. Acute pancreatitis: an under\_recognized risk of percutaneous transhepatic distal biliary intervention // HPB. 2006. Vol. 8. №6. P. 446-450.
57. Albert J.G., Finkelmeier F., Friedrich-Rust M., Kronenberger B., Trojan J., Zeuzem S., Sarrazin C. Identifying indications for percutaneous (PTC) vs. endoscopic ultrasound (EUS)-guided "rendezvous" procedure in biliary obstruction and incomplete endoscopic retrograde cholangiography (ERC) // Gastroenterol. 2014. 52(10):1157-63
58. Artifon E.L., Sakai P., Ishioka S. Endoscopic sphincterotomy before deployment of covered metal stent is associated with greater complication rate: a prospective randomized control trial // J Clin Gastroenterol. 2008. 42:815-819.
59. Banerjee N., Hilden K., Baron T.H. Endoscopic biliary sphincterotomy is not required for transpapillary SEMS placement for biliary obstruction // Dig. Dis. Sci. 2011. 56:591-595
60. Berger M.Y. et al. Abdominal symptoms do they m predict galstones? A systematic review // Scand. J. Gastroenterol. 2000. Vol. 35. P. 70-76.
61. Chen Y.G. Pan H.H., Dai M.S., Lin C., Lu C.S., Su S.L., Chang P.Y., Huang T.C., Chen J.H., Wu Y.Y., Chen Y.C., Ho C.L. Impact of Comorbidity and Age on Determinants Therapeutic Strategies in Advanced Pancreatic Head Cancer Patients With Obstructive Jaundices // Medicine (Baltimore). 2015. 94(31):e1298.
62. Dasari B.V.M., Tan C.J., Gurusamy K.S., Martin D.J., Kirk G., McKie L., Diamond T., Taylor M.A. Surgical versus endoscopic treatment of bile duct stones // The Cochrane Collaboration. — Cochrane HepatoBiliary Group. — 2013. 238-248.
63. Diehl A.K. Holleman D.R., Chapman J.B. et al. Размер камней в желчном пузыре и риск возникновения панкреатита // Arch. Int. Med. 1997. Vol. 157. P. 1674 – 1678.
64. Disci E., Atamanalp S.S., Ozogul B., Yildirgan M. The Role of Choledochoscopy in Hepatopancreatobiliary Diseases // Eurasian J Med. 2016. 48(1):29-32.
65. Dumonceau J.M., Tringali A., Blero D., Deviero J., Laugiers R., Heresbach D., Costamagna G. Biliary stenting: indications, choice of stents and results: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) clinical guideline // Endoscopy. 2012. 44: 277-292.
66. Dyufur M.C., Adamson of M.D. Epidemiology alcoholic pancreatitis // Pancreas. 2003. № 27. P. 286-290.

67. Fang Y., Gurusamy K.S., Wang Q., Davidson B.R., Lin H., Xie X., Wang C. Pre-operative biliary drainage for obstructive jaundice // The Cochrane Collaboration. — Cochrane Hepato-Biliary Group. 2012. pp.245-249
68. Fang Y., Gurusamy K.S., Wang Q., Davidson B.R., Lin H., Xie X., Wang C. Meta-analysis of randomized clinical trials on safety and efficacy of biliary drainage before surgery for obstructive jaundice // British Journal of Surgery. 2013. 100(12):1589-1596
69. Furukawa K., Shiba H., Shirai Y., Horiuchi T., Iwase R., Haruki K., Fujiwara Y., Misawa T., Yanaga K. Negative Impact of Preoperative Endoscopic Biliary Drainage on Prognosis of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma After Pancreaticoduodenectomy // Anticancer Res. 2015. p.56-64.
70. Gibor U., Perry Z.H., Netz U., Glazer Y., Laufer L., Kirshtein B. CA 19-9 in the presence of obstructive jaundice due to Mirizzi syndrome // Isr Med Assoc J. 2015. 17(1):60-1.
71. Giljaca V., Gurusamy K.S., Takwoingi Y., Higgie D., Poropat G., Štimac D., Davidson B.R. Endoscopic ultrasound versus magnetic resonance cholangiopancreatography for common bile duct stones // The Cochrane Collaboration. — Cochrane Hepato-Biliary Group. 2015. (2):CD011549.
72. Gurusamy K.S., Kumar S., Davidson B.R. Prophylactic gastrojejunostomy for unresectable periampullary carcinoma // The Cochrane Collaboration. — Cochrane Upper Gastrointestinal and Pancreatic Diseases Group. 2013. pp.136-142.
73. Hatzidakis A., Venetucci P., Krokidis M., Iaccarino V. Percutaneous biliary interventions through the gallbladder and the cystic duct: What radiologists need to know // Clin Radiol. 2014. 69(12):1304-11.
74. Hwang J.C., Kim J.H., Lim S.G., Kim S.S., Yoo B.M., Cho S.W. Y-shaped endoscopic bilateral metal stent placement for malignant hilar biliary obstruction: prospective long-term study // Scand J Gastroenterol. 2011. 46(3):326-32.
75. Imai H., Kitano M., Omoto S., Kadosaka K., Kamata K., Miyata T., Yamao K., Sakamoto H., Harwani Y., Kudo M. EUS-guided gallbladder drainage for rescue treatment of malignant distal biliary obstruction after unsuccessful ERCP // Gastrointest Endosc. 2016. 5107(15)03257-5.
76. Ishigaki T., Sasaki T., Serikawa M., Minami T., Okazaki A., Yukutake M., Ishii Y., Kosaka K., Mouri T., Yoshimi S., Chayama K. Comparative study of 4 Fr versus 6 Fr nasobiliary drainage catheters: a randomized, controlled trial // J Gastroenterol Hepatol. 2014. 29(3):653-9.
77. Jarujgutz P., Kratzer W., Zen et al. Gallbladder sludge: shon-taneugus curs and incidence of contactions inpatients withjut stomes // Hepatology. 1994. Vol. 20. P. 291-294.
78. Ko C.W., Sekijma J.H. et al. Biliary sludge // Am. Int. Med. 1999. Vol. 130. P. 301
79. Köker I.H. Patient selection bias and inappropriate stent selection leading to false conclusions in the comparison of metal and plastic stents // Endoscopy. 2016. 48(1):94.
80. Lehman G.A., Sherman S. Hypertonicity of the pancreatic sphincter // Can. J. Gastroenterol. 1998. Vol. 12 P. 333 – 337
81. Li M., Li K., Qi X., Wu W., Zheng L., He C., Yin Z., Fan D., Zhang Z., Han G. Percutaneous Transhepatic Biliary Stent Implantation for Obstructive Jaundice of Perihilar Cholangiocarcinoma: A Prospective Study on Predictors of Stent Patency and Survival in 92 Patients // J Vasc Interv Radiol. 2016. P. 244-251
82. Liu F., Li Y., Wei Y., Li B. Preoperative biliary drainage before resection for hilar cholangiocarcinoma: whether or not? A systematic review // Dig Dis Sci. 2011. 56(3):663-72.
83. Matter D., Spinelli G., Stoeckel E., Diebolt F., Warter P. Ultrasonographic guidance of percutaneous biopsies and punctures // J Radiol. 1982. 63(11):667-72.
84. Mayerle J., Hoffmayster, Witt H. et al. Chronic pankreatit-Opredeleniye, etiology, inspection and Dtsch // Arztebl Int. 2013. Vol. 110, № 22. P. 387–393. Doi: 10.3238/arztebl.2013.0387.
85. McNabb-Baltar J., Trinh Q.D., Barkun A.N. Biliary drainage method and temporal trends in patients admitted with cholangitis: a national audit // Can J Gastroenterol. 2013. 27(9):513-8.
86. Misra S.P., Dviwedi M. Reflux of duodenal contents and cholangitis in patients undergoing self-expanding metal stent placement // Gastrointest. Endosc. 2009. Vol. 70. №2. P. 317-321.
87. Molnar W., Stockum A.E. Relief of obstructive jaundice through percutaneous transhepatic catheter: a new theraphutic method // Am. J. Rentgenol. Radium. Ther. Nucl. Med. 1974. Vol. 122. P. 356-367.
88. Moss A.C., Morris E., MacMathuna P. Palliative biliary stents for obstructing pancreatic carcinoma // The Cochrane Collaboration. — Cochrane Upper Gastrointestinal and Pancreatic Diseases Group. 2009. P.35-49.
89. Moss A.C., Morris E., Leyden J. Do the benefits of metal stents justify the costs? A systematic review and meta-analysis of trials comparing endoscopic stents for malignant biliary obstruction // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2007. 19:1119-1124.
90. Nikfarjam M., Hadj A.K., Muralidharan V., Tebbutt N., Fink M.A., Jones R.M., Starkey G., Vaughan R.B., Marshall A.W., Christophi C. Biliary stenting versus surgical bypass for palliation of periampullary malignancy // Indian J Gastroenterol. 2013. 16. 32(2):82-9.
91. Niu H., Gao W., Cheng J., Liu B., Li Y., Huang K., Yang H. Improvement of percutaneous transhepatic biliary internalexternal drainage and its initial experience in patients with malignant obstruction of the upper biliary tree // Hepatogastroenterology. 2012. 59(117):1368-73.
92. Paik W.H., Park Y.S., Hwang J.H., Lee S.H. Palliative treatment with self-expandable metallic stents in patients with advanced type III or IV hilar cholangiocarcinoma // Gastrointest. Endoscop. 2009. Vol. 69. №1. P. 55-62.
93. Phillips G., Bank S., Kumari-Subaiya S., Kurtz L.M. Percutaneous ultrasound-guided puncture of the gallbladder (PUPG) // Radiology. 1982. 145(3):769-72.
94. Radwin I.S., Fralier W.D. Advantages of gradual decompression following complete bile duct obstruction // Surg. Gynec. Obstr. 1937. Vol. 65. P.11-15.
95. Seldinger S.I. Percutaneous transhepatic cholangiography // Acta Radiol. 1966. P. 253.
96. Shah T., Desai S., Haque M., Dakik H., Fisher D. Management of occluded metal stents in malignant biliary obstruction: similar outcomes with second metal stents compared to plastic stents // Dig Dis Sci. 2012. 57(11):2765-73.



97. Soderlund C., Linder S. Covered metal versus plastic stents for malignant common bile duct stenosis: a prospective, randomized, controlled trial // *Gastrointest Endosc.* 2006. Vol. 63. №7. P. 986–995.

98. Soejima T., Morita S., Odani R., Yokota T. Percutaneous choledochoduodenostomy — a case of incapable biliary endoprosthesis // *Rinsho Hoshasen.* — 1986. 31(10):1165-7.

99. Tamasky, P.R., Palesch Y.Y., Cunningham J.T. et al. Pancreatic stenting prevents pancreatitis after biliary sphincterotomy in patients with sphincter of Oddi dysfunction // *Gastroenterology.* 1999. Vol. 115. P. 1518 – 1552.

100. Van der Gaag N.A., Rauws E.A., van Eijck C.H., Bruno M.J. Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas // *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 362. №2. P. 129-137.

101. Walter T., Ho C.S., Horgan A.M., Warkentin A., Gallinger S., Greig P.D., Kortan P., Knox J.J. Endoscopic or percutaneous biliary drainage for Klatskin tumors? // *J Vasc Interv Radiol.* 2013. 24(1):113-21.

102. Wang Q., Gurusamy K.S., Lin H., Xie X., Wang C. Preoperative biliary drainage for obstructive jaundice // *The Cochrane Collaboration.* — Cochrane Hepato-Biliary Group. — 2008. P.218-222

103. Watanapa P., Williamson R.C.N. Surgical palliation for pancreatic cancer: developments during the past two decades // *Brit. J. Surg.* 1992. Vol. 79. P. 8-20.

#### References: [1-53]

1. Avaliani M.V. *Laparoskopiya i antegradnaya kateterizatsiya zhelchevyvodyashhei sistemy pri mekhanicheskoi zheltukhe* [Laparoscopy and antegrade catheterization of the biliary system in obstructive jaundice]: *Kand.dis.* — M., 1985. 240p [In Russian]

2. Ajdemirov A.N., Shahnazarjan N.G., Vafin A.Z., Shahnazarjan A.M. Novoe prisposoblenie dlja vozvrata zhelchi v pishhevaritel'nyj trakt u bol'nykh s mekhanicheskoy zheltukhoj [A new device for the return of bile into the digestive tract in patients with obstructive jaundice]. *Meditsinskii vestnik Severnogo Kavkaza* [Medical Bulletin of the North Caucasus]. 2015. Tom 10. №3. pp.250-254. [In Russian]

3. Borisov A.E., Glushkov N.I. Sposob lecheniya ostrogo kholangita i kholangiogennykh abscessov pečeni [Method for the treatment of acute cholangitis and cholangiogenic liver abscesses]. Patent RF № 2113175. — 1998. [In Russian]

4. Vasil'ev, Ju.V. Khronicheskii pankreatit: diagnostika i lechenie [Chronic pancreatitis: diagnosis and treatment]. *Lechashhii vrach* [Attending doctor]. 2005. №2. pp.10 – 13. [In Russian]

5. Vinnik Ju.S., Pahomova R.A., Voronova E.A. Analiz effektivnosti instrumental'noi diagnostiki mekhanicheskoi zheltukhi raznoi stepeni tyazhesti [Analysis of the effectiveness of instrumental diagnosis of obstructive jaundice of varying severity]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern problems of science and education]. 2015. №3. Pp.199. [In Russian]

6. Vishnevskij V.A. Dzhorobekov A.O., Ganzha P.F. Ostryi obturatsionnyi gnoyniy kholangit [Acute obstructive purulent cholangitis]. *Sovetskaya meditsina* [Soviet medicine]. 1988. №2. pp. 52-55. [In Russian]

7. Vishnevskij V.A., Tarasjuk T.I. Diagnostika i khirurgicheskoe lechenie raka proksimal'nykh pechyenochnykh protokov (opukholej Klatskina) [Diagnosis and surgical treatment of cancer of the proximal hepatic ducts (Klatskin tumors)]. *Prakticheskaya onkologiya* [Practical Oncology]. 2004. Tom 5. №2. pp. 126-134. [In Russian]

8. Voronova E.A., Vinnik Ju.S., Pahomova R.A. Khirurgicheskaya taktika pri dobrokachestvennoi mekhanicheskoi zheltukhe v zavisimosti ot stepeni tyazhesti [Surgical tactics for benign obstructive jaundice depending on its severity]. *Fundamental'nye issledovaniya* [Basic Research]. 2015. №1-8. pp. 1554-1557. [In Russian]

9. Voskresenskij, O.V., Timoshin A.D., Movchun O.V. i dr. Biliarnye oslozhneniya khronicheskogo pankreatita: diagnostika, khirurgicheskaya taktika [Biliary complications of chronic pancreatitis: diagnosis, surgical tactics]. *Ros. zhurn. gastroent., gepatol., koloproktol* [Russian journal. gastroenter., hepatol., coloproctol.]. 1994. T.4, №3. pp. 26 – 31. [In Russian]

10. Gal'perin E.I. *Aktual'nye voprosy patologii vnepechyenochnykh zhelchnykh protokov (patogenez zhelchnoi gipertonii, diagnostika, khirurgicheskoe lechenie)* [Topical issues of the pathology of extrahepatic bile ducts (pathogenesis of bile hypertension, diagnosis, surgical treatment)]: *Doct. Dis. - M., 1966. 248p.* [In Russian]

11. Gal'perin E.I. Mekhanicheskaya zheltukha: sostoyanie «mnimoi stabil'nosti», posledstviya «vtorogo udara», printsipy lecheniya [Obstructive jaundice: the state of "imaginary stability", the consequences of the "second blow", the principles of treatment]. *Annaly khirurgicheskoi gepatologii* [Annals of Surgical Hepatology]. 2011. T.16. №3. pp. 16-25. [In Russian]

12. Gal'perin Je.I., Kotovskij A.E., Momunova O.N. Temp dekompressii zhelchnykh protokov pri mekhanicheskoi zheltukhe opukholevoi etiologii [The rate of decompression of the bile ducts in obstructive jaundice of tumor etiology]. *Khirurgiya* [Surgery]. 2011. №8. pp. 33-40. [In Russian]

13. Danzanova T.Ju. *Strategiya ul'trazvukovykh diagnosticheskikh tekhnologii v khirurgicheskoi onkogeopatologii* [Strategy of ultrasonic diagnostic technologies in surgical oncohepatology]: *Doct. dis. ... M., 2015. 244 p.* [In Russian]

14. Danilina E.P., Pahomova R.A., Beloborodov A.A., Beloborodova Ju.S. Vozmozhnosti ul'trazvukovogo issledovaniya v diagnostike mekhanicheskoi zheltukhi [The possibilities of ultrasound in the diagnosis of obstructive jaundice]. *Aktual'nye problemy khirurgii* [Actual problems of surgery]. 2015. pp. 72-78. [In Russian]

15. Zhidovinov G.I. *Khirurgicheskaya dekompressiya pri zhelchnoi gipertenzii i osobennosti vedeniya postdekompressionnogo perioda* [Surgical decompression in biliary hypertension and features of post-decompression period management]: *Dokt. dis. ... Volgograd, 1987. 202 p.* [In Russian]

16. Zabavina N.I., Plotnikov A.F., Kolpashnikov I.E., Zagajnov V.E. Maloinvazivnye metody luchevoi diagnostiki mekhanicheskoi zheltukhi opukholevogo geneza [Minimally invasive methods of radiation diagnostics of obstructive jaundice of tumor genesis]. *Klinicheskaya meditsina* [Clinical medicine]. 2009. №1. pp. 57-62. [In Russian]

17. Zueva T.M., Razvodov V.A. Differencial'naya diagnostika zheltukhi na dogospital'nom etape [Differential diagnosis of jaundice at the prehospital stage]. *Aktual'naya infektologiya* [Actual infectology]. 2015. № 4. pp. 106-107. [In Russian]
18. Ivshin V.G. Chreskoznyye diagnosticheskie i lechebnye vmeshatel'stva u bol'nykh mekhanicheskoi zheltukhoi [Percutaneous diagnostic and therapeutic interventions in patients with obstructive jaundice]: Dokt Dis. M., 2001. 200 p. [In Russian]
19. Ivshin V.G., Jakushin A.Ju., Makarov Ju.I. Chreskoznyye chrespechyenochnye vmeshatel'stva [Percutaneous transhepatic interventions]. *Annaly khirurgicheskoi gepatologii* [Annals of Surgical Hepatology]. 1996. Tom 1. pp. 121-131. [In Russian]
20. Il'chenko A.A. Biliarnyi sladzh kak nachal'naya stadiya zhelchnokamennoi bolezni [Biliary sludge as the initial stage of gallstone disease]. *Consilium Medicum*. 2004. T. 6. pp. 412 – 414. [In Russian]
21. Karaman N.V., Kravchuk A.N., Geshelin S.A. Profilaktika i lechenie ostroi pechyenochnoi nedostatochnosti pri operatsiyakh po povodu mekhanicheskoi zheltukhi [Prevention and treatment of acute liver failure during operations for obstructive jaundice]. *Khirurgiya* [Surgery]. 1970. №1. pp. 26- 32. [In Russian]
22. Katrich A.N. *Endoskopicheskaya pankreatobiliarnaya ultrasonografiya: metodika, klinicheskoe znachenie* [Endoscopic pancreatobiliary ultrasonography: technique, clinical significance]: Dokt. Dis. Krasnodar, 2008. 224 p. [In Russian]
23. Kononenko S.N., Limonchikov S.V. Diagnostika mekhanicheskoi zheltukhi i puti povysheniya effektivnosti miniinvazivnykh tekhnologii, napravlenykh na eye likvidatsiyu [Diagnosis of obstructive jaundice and ways to improve the efficiency of minimally invasive technologies aimed at its elimination]. *Khirurgiya* [Surgery]. 2011. №9. pp.4-10. [In Russian]
24. Korjakina T.V. *Sravnitel'naya kharakteristika ultrazvukovogo i magnitno-rezonansnogo issledovaniya v diagnostike i vybore khirurgicheskogo sposoba lecheniya bol'nykh mekhanicheskoi zheltukhoi* [Comparative characteristics of ultrasound and magnetic resonance studies in the diagnosis and choice of a surgical method for the treatment of patients with obstructive jaundice]: Kand. dis. — Spb., 2015. 224 p. [In Russian]
25. Kuleznjova Ju.V., Izrailov R.E., Kapustin V.I. Taktika antegradnoi biliarnoi dekompressii pri mekhanicheskoi zheltukhe opuholevogo geneza [Tactics of antegrade biliary decompression in obstructive jaundice of tumor origin]. *Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo tsentra imeni N.I. Pirogova* [Bulletin of the National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov]. 2010. №2. p.24–28. [In Russian]
26. Limonchikov S.V. Sovremennye metody diagnostiki i miniinvazivnoe khirurgicheskoe lechenie pri sindrome mekhanicheskoi zheltukhi [Modern diagnostic methods and minimally invasive surgical treatment for obstructive jaundice syndrome]: Kand. dis.. M., 2011. 244p. [In Russian]
27. Limonchikov S.V., Kononenko S.N. Primenenie metodov pryamoj kholangiografii s posleduyushhei dekompressiei zhelchevyvodyashhikh protokov pri obturatsionnoi zheltukhe razlichnoi etiologii [The use of methods of direct cholangiography with subsequent decompression of the bile ducts in obstructive jaundice of various etiologies]. *Klinicheskii vestnik* [Kremlin newspaper. Clinical Bulletin]. 2011. №4. pp. 15-18. [In Russian]
28. Lotov A.N., Mashinskij A.A., Vetshev P.S. Minimal'no invazivnye tekhnologii v diagnostike i lechenii obturatsionnoi zheltukhi [Minimally invasive technologies in the diagnosis and treatment of obstructive jaundice]. *Tikhookeanskii meditsinskii zhurnal* [Pacific Medical Journal]. 2004. №1. pp. 11-18. [In Russian]
29. Lupal'cev V.I., Sennikov V.A., Hadzhiev A.N. K voprosu khirurgicheskoi taktiki lecheniya bol'nykh s ostrym kholangitom [To the question of surgical tactics in the treatment of patients with acute cholangitis]. *Annaly khirurgicheskoi gepatologii* [Annals of Surgical Hepatology]. 1999. Tom 3. №3. pp. 81. [In Russian]
30. Maady A.S. *Miniinvazivnye tekhnologii drenirovaniya zhelchnykh putei pri nerezektabel'nykh opukholyakh gepatopankreatobiliarnoi zony, k mekhanicheskoi zheltukhoi* [Minimally invasive technologies for drainage of the biliary tract in unresectable tumors of the hepatopancreatobiliary zone complicated by obstructive jaundice]: Doct. dis. M., 2015. 268 p. [In Russian]
31. Malkov I.S., Shajmardanov R.Sh., Korobkov V.N., Hisamiev I.G. Puti uluchsheniya rezul'tatov lecheniya bol'nykh mekhanicheskoi zheltukhoi [Ways to improve the results of treatment of patients with obstructive jaundice]. *Prakticheskaya meditsina* [Practical medicine]. 2014. №5. pp. 78-81. [In Russian]
32. Malyshev Ju.I., Shapiro M.Ja., Borisov B.Ja. Endoskopicheskaya kholetsistostomiya s naruzhnym biliodigestivnym shuntirovaniem v lechenii bol'nykh obturatsionnoi zheltukhoi opukholevogo geneza [Endoscopic cholecystostomy with external biliodigestive shunting in the treatment of patients with obstructive jaundice of tumor origin]. *Klinicheskaya khirurgiya* [Clinical Surgery]. 1984. №5. pp. 25-27. [In Russian]
33. Medzhidov R.T., Sultanova R.S., Mamedova Je.P., Abdullaeva A.Z. Sindrom «bystroj dekompressii» biliarnogo trakta: profilaktika i lechenie [Syndrome of "rapid decompression" of the biliary tract: prevention and treatment]. *Meditsinskii vestnik Severnogo Kavkaza* [Medical Bulletin of the North Caucasus]. 2015. Tom 10. №4. pp. 352-356. [In Russian]
34. Mosjagin A.V. *Kliniko-laboratornye aspekty differentsial'noi diagnostiki mekhanicheskoi zheltukhi i khronicheskogo virusnogo gepatita B* [Clinical and laboratory aspects of differential diagnosis of obstructive jaundice and chronic viral hepatitis B]: Kand. dis. Tver', 2008. 200 p. [In Russian]
35. Nikol'skij V.I., Klimashevich A.V., Rozen V.V., Gerasimov A.V. Analiz oslozhnenii miniinvazivnykh tekhnologii patsientov s sindromom mekhanicheskoi zheltukhi [Analysis of complications of minimally invasive technologies in patients with obstructive jaundice syndrome]. *Meditsinskii al'manakh* [Medical Almanac]. 2013. №5. pp. 108-110. [In Russian]
36. Ohlobystin A.V. Bol' pri pankreatite, problema i puti resheniya [Pancreatitis pain, problem and solutions]. *Ross. zhurn. gastroenterol., gepatol., koloproktol.* [Russ. magazine gastroenterol., hepatol., coloproctol]. 2012. № 1. pp. 64–70. [In Russian]

37. Patjutko Ju.I., Kotel'nikov A.G., Dolgushin B.I. Zhelcheotvedenie pri mekhanicheskoi zheltukhe opukholevogo proiskhozhdeniya [Bile excretion in obstructive jaundice of tumor origin]. *IV Rossiiskaya onkologicheskaya konferentsiya* [IV Russian Cancer Conference]. Moskva. — 2000. [In Russian]
38. Patjutko Ju.I., Poljakov A.N., Kotel'nikov A.G., Sagajdak I.V., Gahramanov A.D., Chistjakova O.V., Moroz E.A. Khirurgicheskoe i kombinirovannoe lechenie bol'nykh kholangiotsellyulyarnym rakom [Surgical and combined treatment of patients with cholangiocellular carcinoma]. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova* [Surgery. Journal them. N.I. Pirogov]. 2015. № 11. pp. 11-24. [In Russian]
39. P'jankova O.B., Karpunina T.I. Sovershenstvovanie differentsial'noi diagnostiki geneza mekhanicheskoi zheltukhi na osnovanii analiza fatsii biologicheskikh zhidkostei [Improving the differential diagnosis of the genesis of obstructive jaundice based on the analysis of facies of biological fluids]. *Meditsinskii al'manakh* [Medical Almanac]. 2010. №1. pp. 98-101. [In Russian]
40. Taranov I.I. Sposob lecheniya ostrogo gnoinogo kholangita [Method for the treatment of acute purulent cholangitis]. Patent RF № 2155610. — 2000. [In Russian]
41. Tarasenko S.V., Natal'skij A.A., Zajcev O.V., Peskov O.D., Aftaev V.B., Levitin A.V., Prus S.Ju. Nozologicheskaya struktura sindroma mekhanicheskoi zheltukhi [Nosological structure of obstructive jaundice syndrome]. *Annaly khirurgii* [Annals of Surgery]. 2012. №1. pp. 63-67. [In Russian]
42. Tarasenko S.V., Natal'skij A.A., Peskov O.D. Sposob formirovaniya pankreatoenteroanastomoza pri pankreatoduodenal'noi rezektsii [The method of formation of pancreatoenteroanastomosis during pancreatoduodenal resection]. *Vestn. khir. im. I.I. Grekova* [Bulletin of surgery them. I.I. Grekova]. 2017. T. 176, №3. pp. 43-46. [In Russian]
43. Terjohina N.A. Zarivchackij N.F., Soldatenko N.V. Novyi sposob diagnostiki mekhanicheskoi zheltukhi [A new way to diagnose obstructive jaundice]. *Vyatskii meditsinskii vestnik* [Vyatka Medical Bulletin]. 2007. №4. pp. 72-74. [In Russian]
44. Toktosunov A.S., Avasov B.A. Effektivnost' kompleksnogo lecheniya bol'nykh zhelchnokamennoi bolezn'yu, oslozhnyennoi mekhanicheskoi zheltukhoi i kholangitom, u lits pozhilogo i starcheskogo vozrasta [The effectiveness of complex treatment of patients with cholelithiasis complicated by obstructive jaundice and cholangitis in elderly and senile patients]. *Sovremennaya meditsina: aktual'nye voprosy* [Modern medicine: topical issues]. 2016. № 51. pp. 62-66. [In Russian]
45. Truhan A.P., Korik V.E., Zhidkov S.A., Statkevich A.I., Zhiznevskij V.A. Vliyanie urovnya bloka zhelchevyvodyashhikh putei na vybor metoda khirurgicheskogo lecheniya mekhanicheskoi zheltukhi [Influence of the level of the block of the biliary tract on the choice of the method of surgical treatment of obstructive jaundice]. *Voennaya meditsina* [Military medicine]. 2015. № 3. pp. 83-84. [In Russian]
46. Usov D.V., Sinjakov A.G. *Regulyator davleniya v polosti organa* [Pressure regulator in the organ cavity]. *Byulleten' otkrytii i izobretenii* [Bulletin of discoveries and inventions]. 1988. №8. 18p. [In Russian]
47. Hazanov A.I., Ivlev A.S., Piskunov G.G. i dr. Oslozhnennye formy khronicheskogo pankreatita [Complicated forms of chronic pancreatitis]. *Ros. zhurn. gastrojent., gepatol., koloproktol.* [Rus. magazine gastroenteritis, hepatol., coloproctol]. 1993. T. 4, № 3. pp. 15-22. [In Russian]
48. Horon'ko Ju.V., Ermolaev A.N., Horon'ko E.Ju. Spornye voprosy pri lechenii yatrogennykh povrezhdenii vnepechenochnykh zhelchnykh putei i ikh posledstviu [Controversial issues in the treatment of iatrogenic injuries of the extrahepatic biliary tract and their consequences]. *Meditsinskii vestnik Yuga Rossii* [Medical Bulletin of the South of Russia]. 2014. №3. pp.96-99. [In Russian]
49. Shajmardanov R.Sh., Filippov V.A., Sharafiev S.Z. Lechebno-dagnosticheskaya taktika pri mekhanicheskoi zheltukhe [Therapeutic and diagnostic tactics for obstructive jaundice]. *Meditsinskaya praktika (informatsionnyi sait dlya spetsialistov v oblasti meditsiny)* [Medical practice (information site for specialists in the field of medicine)]. — 2009. [In Russian]
50. Sharafiev S.Z., Shajmardanov R.Sh., Kupkenov M.A. Profilaktika i lechenie gnojnogo kholangita u bol'nykh mekhanicheskoi zheltukhoi pri vysokom opukholevom bloke zhelchevyvodyashhikh putei [Prevention and treatment of purulent cholangitis in patients with obstructive jaundice with a high tumor block of the biliary tract]. *Kazanskii meditsinskii zhurnal* [Kazan medical journal]. 2010. Tom 91. №2. pp. 243-245. [In Russian]
51. Shevchenko Ju.L., Vetshev P.S., Stojko Ju.M. Khirurgicheskaya taktika pri sindrome mekhanicheskoi zheltukhi [Surgical tactics in obstructive jaundice syndrome]. *Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo tsentra imeni N.I. Pirogova* [Bulletin of the National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov]. 2014. Tom 4. №1. pp. 10-13. [In Russian]
52. Shevchenko Ju.L., Vetshev P.S., Stojko Ju.M., Levchuk A.L., Bardakov V.G., Stepanjuk I.V. Diagnostika i khirurgicheskaya taktika pri sindrome mekhanicheskoi zheltukhi [Diagnosis and surgical tactics in obstructive jaundice syndrome]. *Annaly khirurgicheskoi gepatologii* [Annals of Surgical Hepatology]. 2008. Tom 13. №4. pp. 96-105. [In Russian]
53. Shor-Chudnovskij M.E. *Izmenenie nekotorykh klinicheskikh proyavlenii pechenochnoi nedostatochnosti posle dekompressii zhelchnoi sistemy* [Changes in some clinical manifestations of liver failure after decompression of the biliary system]: Kand. dis. Kiev, 1988. 246 p. [In Russian]

**Corresponding author:**

**Masalov Aldiyar Erlanovich** – PhD doctoral student of the 3rd year of study in the specialty “Medicine”, Department of Hospital Surgery and Anesthesiology and Reanimation NCJSC “Semey Medical University”, Semey, Kazakhstan.

**Postal address:** Kazakhstan, 071400, Semey, Aimautova st., 84 apt.25.

**e-mail:** Aldiyar\_masalov@mail.ru

**Phone:** +7 702 337 96 46

Получена: 21 Апреля 2023 / Принята: 07 Октября 2023 / Опубликовано online: 28 декабря 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.6.026

УДК 616.314-085

## **СИСТЕМА МОРФОЛОГИИ КОРНЕВЫХ КАНАЛОВ И ПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ ИРРИГАЦИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ АПИКАЛЬНОМ ПЕРИОДОНТИТЕ**

**Индира М. Тулегенова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4342-2372>

**Майра Т. Копбаева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-7439-5573>

**Кубейсин Д. Алтынбеков**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4549-5268>

**Жасур А. Ризаев**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5468-9403>

**Бахыт А. Омарова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1545-7797>

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

<sup>2</sup> Самаркандский Государственный медицинский университет, г. Самарканд, Узбекистан.

### **Резюме**

**Введение.** Хронический апикальный периодонтит (ХАП) развивается вследствие осложнения пульпита и поражает ткани периодонта. Этот диагноз занимает третье место по встречаемости среди заболеваний полости рта и является основной причиной удаления зуба. Один из факторов возникновения ХАП – недостаточное знание специалистами особенностей анатомии корневых каналов и способов медикаментозной обработки при эндодонтическом лечении, что является предметом рассмотрения в данной обзорной статье.

**Цель** статьи – провести анализ современной литературы по изучению морфологии корневых каналов в зависимости от популяции и влиянию препаратов для медикаментозной обработки на микробную биопленку, смазанный слой в эндодонтическом лечении зубов при хроническом апикальном периодонтите.

**Стратегия поиска.** Поиск литературы был осуществлен с использованием баз данных PubMed, GoogleScholar, e-library, Cochrane library на английском и русском языках. Поиск производился по ключевым словам: «морфология каналов», «хронический апикальный периодонтит», «ирригация корневых каналов», «дополнительные каналы», «микробная биопленка».

**Результаты и выводы.** Изучение количества и возможных вариаций дополнительных каналов в зависимости от этнической принадлежности зуба могут помочь усовершенствовать методы лечения пациентов с ХАП. Большинство исследований по воздействию ирригантов на биопленку и смазанный слой проводятся *ex vivo*, *in vitro*, также часто оцениваются промежуточные результаты. Необходимо пересмотреть исследовательские приоритеты в этой области и более глубоко изучать последствия проникновения ирригантов, их влияние на биопленку, дентинные каналы, а также долгосрочные результаты такого лечения.

**Ключевые слова:** хронический апикальный периодонтит, дополнительные каналы, микробная биопленка, ирригация корневых каналов.

### **Abstract**

## **ROOT CANAL MORPHOLOGY SYSTEM AND ENDODONTIC IRRIGANTS USED FOR TREATMENT IN CHRONIC APICAL PERIODONTITIS**

**Indira M. Tulegenova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4342-2372>

**Mayra T. Kopbayeva**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-7439-5573>

**Kubeysin D. Altynbekov**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4549-5268>

**Jasur A. Rizayev**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5468-9403>

**Bakhyt A. Omarova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1545-7797>

<sup>1</sup> S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan;

<sup>2</sup> Samarkand State Medical University, Samarkand, Uzbekistan.

**Introduction.** Chronic apical periodontitis develops as a consequence of complications of pulpitis and affects periodontal tissues. And also, it ranks third in incidence among oral diseases, being the cause of tooth extraction and various complications. One of the main reasons for the occurrence of disease is the lack of knowledge of the features of the anatomy of root canals and the peculiarities of drug treatment in endodontic treatment, which is considered in this review article.

The aim is to analyze the current literature on the study of the morphology of root canals depending on the population and the effect of drugs for drug treatment on microbial biofilm, a lubricated layer in endodontic dental treatment in chronic apical periodontitis.

**Search strategy.** The literature search was carried out using PubMed, GoogleScholar, e-library, Cochrane library databases. The search was performed by keywords: "morphology of root canals", "chronic apical periodontitis", "irrigation of root canals", "additional canals", "microbial biofilm".

**Results and conclusions.** The study of the number and possible variations of additional channels, depending on the affiliation of the tooth and possibly the ethnic race, will help to improve and properly plan the treatment of patients with HAP. Most studies of the effects of irrigants on biofilm and the lubricated layer are carried out ex vivo, in vitro and intermediate results are evaluated. It is necessary to reconsider the priorities of research in this area and to study more deeply the penetration of irrigants, their effect on biofilm, dentine tubules and long-term treatment results.

**Keywords:** chronic apical periodontitis, additional root canals, microbial biofilm, irrigation of root canals.

Түйіндеме

## ТҮБІР ӨЗЕКТЕРІНІҢ МОРФОЛОГИЯЛЫҚ ЖҮЙЕСІ ЖӘНЕ СОЗЫЛМАЛЫ ТҮБІРҰШЫ ПЕРИОДОНТ ҚАБЫНУЫН ИРРИГАЦИЯЛАУ ҮШІН ҚОЛДАНЫЛАТЫН ПРЕПАРАТТАР

**Индира М. Тулегенова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-4342-2372>

**Майра Т. Копбаева<sup>1</sup>** <https://orcid.org/0000-0002-7439-5573>

**Кубейсин Д. Алтынбеков<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-4549-5268>

**Жасур А. Ризаев<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-5468-9403>

**Бахыт А. Омарова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-1545-7797>

<sup>1</sup> «С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КеАҚ, Алматы қ., Қазақстан Республикасы.

<sup>2</sup> Самарқанд Мемлекеттік Медицина Университеті, Самарқанд қ., Өзбекстан.

**Кіріспе.** Кіріспе. Созылмалы апикальды периодонтит (САП) пульпиттің асқынуы нәтижесінде дамиды және периодонт тіндеріне әсер етеді. Сондай-ақ, тіс жұлудың себебі бола отырып, ауыз қуысының аурулары арасында үшінші орын алады. САП пайда болуының негізгі себептерінің бірі-бұл эндодонтиялық ем кезінде маманның түбір каналдарының анатомиялық морфологиясы және дәрі дәрмекпен емдеу ерекшеліктерін білмеу.

**Мақсаты** тіс түбір каналының морфологиясын популяцияға байланысты зерттеу және созылмалы апикальды периодонтитті тістерді эндонтиялық дәрілік емдеу кезінде майланған қабат, микробтық биофильмге әсері бойынша ағымдағы әдебиеттерді талдау.

**Іздеу стратегиясы.** Әдебиеттерді іздеу PubMed, GoogleScholar, e-library, Cochrane library дерекқорларын пайдалану арқылы жүзеге асырылды. Іздеу "түбір морфологиясы", "созылмалы апикальды периодонтит", "түбір өзегін ирригация жасау", "қосымша арналар", "микробтық биофильм" кілт сөздері бойынша жүргізілді.

**Нәтижелер мен қорытындылар.** Тістің тиесілілігіне және мүмкін этникалық нәсілге байланысты қосымша арналардың саны мен мүмкін болатын вариацияларын зерттеу САП пациенттерін емдеуді жетілдіруге және дұрыс жоспарлауға көмектеседі. Ирриганттардың микробты биофильмге және майланған қабатқа әсері туралы көптеген зерттеулерді ex vivo, in vitro жүргізеді және аралық нәтижелер бағаланады. Осы саладағы зерттеулердің басымдықтарын қайта қарау және ирриганттардың енуін, олардың биофильмге, дентин түтікшелеріне әсерін және ұзақ мерзімді емдеу нәтижелерін тереңірек зерттеу қажет.

**Түйін сөздер:** созылмалы апикальды периодонтит, қосымша каналдар, микробтық биофильм, түбір каналдарының ирригациясы.

### Библиографиялық ссылақ:

Тулегенова И.М., Копбаева М.Т., Алтынбеков К.Д., Ризаев Ж.А., Омарова Б.А. Система морфологии корневых каналов и препараты, применяемые для ирригации при хроническом апикальном периодонтите // Наука и Здравоохранение. 2023. 6(Т.25). С. 235-245. DOI 10.34689/SH.2023.25.6.026

Tulegenova I.M., Kopbayeva M.T., Altynbekov K.D., Rizayev J.A., Omarova B.A. Root canal morphology system and endodontic irrigants used for treatment in chronic apical periodontitis // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 6, pp. 235-245. DOI 10.34689/SH.2023.25.6.026

Тулегенова И.М., Копбаева М.Т., Алтынбеков К.Д., Ризаев Ж.А., Омарова Б.А. Түбір өзектерінің морфологиялық жүйесі және созылмалы түбірұшы периодонт қабынуын ирригациялау үшін қолданылатын // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2023. 6 (Т.25). Б. 235-245. DOI 10.34689/SH.2023.25.6.026

**Введение**

На сегодняшний день диагноз верхушечный (апикальный) периодонтит ставится примерно 30% населения в возрасте от 21 до 60 лет и является наиболее распространенной формой периодонтита в терапевтической стоматологии, причем эта статистика не имеет тенденции к снижению [1, 2, 4]. Осложнения, возникающие при хронических заболеваниях тканей периодонта, в том числе при хроническом апикальном периодонтите, могут приводить к длительной нетрудоспособности человека, ухудшая качество жизни больного.

Как правило, верхушечный периодонтит является осложнением пульпита. Очень часто инфекция, приводящая к хроническому апикальному периодонтиту, является причиной гранулем, кист, свищей, и не только усугубляется периоститом, околочелюстным абсцессом, остеомиелитом челюсти и потерей зубов, но и приводит к соматическим заболеваниям, такие как эндокардит, сепсис и т.д. [2]. Эндодонтическая инфекция полимикробна, бактерии и продукты их жизнедеятельности являются основной причиной обострения и десеминации апикального периодонтита [1]. В микрофлоре преобладают факультативно анаэробные грамположительные кокки и палочки, такие виды как Streptococcus, Enterococcus, Peptostreptococcus и Actinomyces, Enterococcus faecalis и Candida albicans, являющиеся часто ассоциированными микроорганизмами при резистентных к лечению инфекциях [49]. Воспалительный процесс в основном вызывается микробными эндотоксинами и токсинами, которые образуются в результате разложения пульпы. Попадая в апикальную область, эндотоксины вызывают реакции на клеточном, микроциркуляторном, иммунном уровнях, разрушая ткани периодонта [3]. В свою очередь, одонтогенные инфекции снижают иммунную систему организма [1]. Как показали бактериологические исследования, несмотря на хорошую хемомеханическую обработку инфицированных корневых каналов, патологическая микробная флора в корневых каналах все-таки остается в 30-60% случаев, вызывая персистирующую инфекцию [4].

Одной из основных причин осложнений хронического апикального периодонтита является извилистое анатомическое строение зубных каналов, которое способствует росту и развитию микроорганизмов [14]. Анатомические сложности

системы корневых каналов, буферные эффекты дентина и физический барьер формируемой матрицей биопленки создают препятствия для медикаментозной обработки корневых каналов [8]. Возникающие осложнения в виде хронического апикального периодонтита обуславливают необходимость исследования динамики изменчивости морфологии корневого канала до начала эндодонтического лечения [55].

Таким образом, поиск рациональных методов усовершенствования методов лечения, включая медикаментозную обработку инфицированных корневых каналов, а также изучение возможных вариаций изменения корневых каналов в различных группах зубов остается актуальной проблемой.

**Цель:** проанализировать исследования морфологии корневых каналов зубов, проведенные с помощью конусно-лучевой компьютерной томографии (КЛКТ), а также изучить современный опыт анализа влияния применяемых препаратов для ирригации в эндодонтическом лечении зубов на биопленку, смазанный слой, структуру дентинных канальцев.

**Стратегия поиска.** Поиск литературы был осуществлен при использовании баз данных PubMed, GoogleScholar, e-library, Cochrane library на английском и русском языках. Поиск производился по ключевым словам: «морфология каналов», «хронический апикальный периодонтит», «ирригация корневых каналов», «дополнительные каналы», «микробная биопленка».

**Критерии включения:** статьи, опубликованные на английском и русском языках преимущественно последних 10 лет в базе данных PubMed, Google Scholar, e-library, Cochrane library. За основу были взяты статьи, содержащие тематические обзоры, мета-анализ, когортные и рандомизированные исследования, проведенные в определенных популяциях. Также использованы более ранние исследования в качестве теоретической основы для базовых характеристик и проведения сравнительного анализа.

**Критерии исключения:** тезисы, материалы конференций, авторефераты диссертаций, описание единичных клинических случаев, повторно встречающиеся публикации, статьи, не имеющие доказательных выводов.

Всего было найдено 350 отечественных и зарубежных публикаций; из них для анализа было отобрано 68 статей.

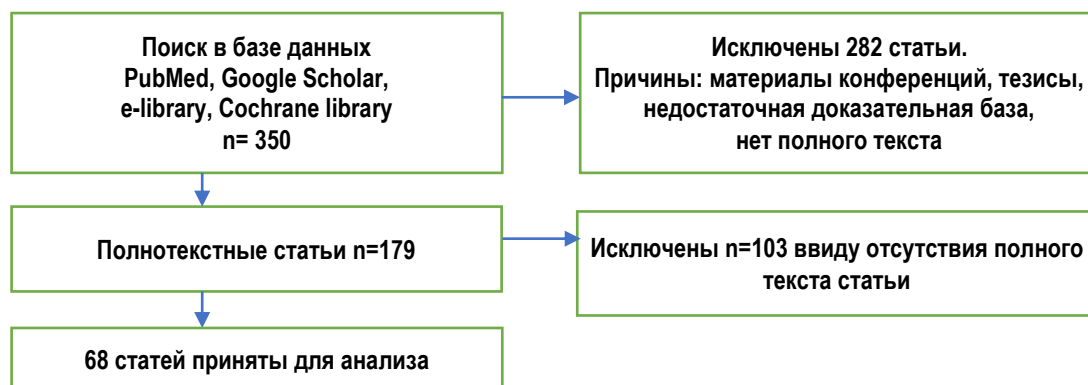


Рисунок 1. Алгоритм поиска и отбора статей. (Figure 1. Algorithm for searching and selecting articles).

### Результаты поиска

#### Система расположения корневых каналов. Зависимость морфологии корневых каналов от популяции.

Как известно, существует множество классификаций корневых каналов. Наиболее часто используемые классификации были изучены в 1974 году *F.J. Vertucci* и

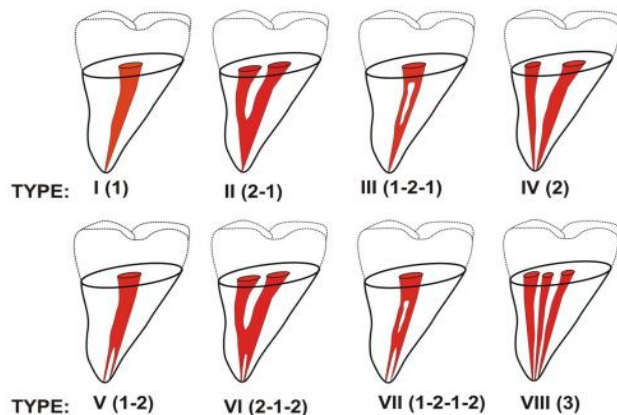


Рисунок 2. Типы корневых каналов. [61]

(Figure 2. Types of root canals)

Хотя данная классификация является универсальной и широко распространенной, на практике ее сложно применить, особенно при атипичном строении зубов, при различных аномалиях (*dens invaginatus*, тауродинизм и др.) или когда есть дополнительные каналы в малых и больших корневых зубах, в резцах и клыках.

Различные авторы сообщают о наличии множества других типов каналов, которые не совпадают с приведенной выше классификацией [12]. Форма и структура корневых каналов могут значительно различаться у разных людей и даже в разных зубах одного человека [12, 59, 61]. Такие авторы как *M.A. Versiani*, *R. Ordinola-Zapata* и др. проводили сравнительные исследования строения корневых каналов первых моляров нижней челюсти для определения среднего мезиального канала у жителей Бразилии и Турции с помощью сканирования и микрокомпьютерной томографии. Было обнаружено 37 различных типов каналов [62]. Результат показал, что у бразильцев распространенность среднего мезиального канала выше, чем у турков. Однако данная классификация была изучена только на молярах для определения среднего мезиального канала.

Для изучения анатомии зубов использовались самые разные методы [27, 33, 34, 61, 62, 30]. Например, классификация *Vertucci* разработана на основе исследования очистки 200 удаленных премоляров путем введения красителя. Практикуются также методы рентгенографии *ex vivo*, макроскопии *in vitro*, сканирующие электронные микроскопы, конусно-лучевая компьютерная томография (КЛКТ), микро-КТ и др. Каждый метод имеет свои сильные стороны и ограничения, и выбор того или иного метода зависит от конкретной ситуации и исследуемой проблемы. Так, использование 3D технологий позволяет более точно и детально исследовать анатомию корневых каналов [12].

его коллегами [61]. Исследователи проанализировали 200 деминерализованных вторых премоляров верхней челюсти и обнаружили, что система корневого канала имеет более сложное строение по сравнению с описанным в более ранних работах. Результатом этого исследования стала новая классификация типов корневых каналов (рис.2).

**тип I** — один корневой канал с одним отверстием;

**тип II** — два корневых канала, соединяющихся в апикальной трети;

**тип III** — один корневой канала, разделяющийся на два канала, которые затем сливаются в один и выходят через одно отверстие;

**тип IV** — два отдельных корневых канала;

**тип V** — один корневой канал, который разделяется к апексу;

**тип VI** — два корневых канала, которые объединяются, а затем опять разъединяются у верхушки;

**тип VII** — один корневой канала, который разделяется, объединяется и затем открывается двумя отверстиями;

**тип VIII** — три отдельных корневых канала в одном корне;

**тип IX** — три корневых канала на всем протяжении, которые затем объединяются в один канал

С помощью компьютерной томографии или конусно-лучевой компьютерной томографии можно получить трехмерное изображение корневой системы зуба в реальном времени. Из описанных выше методов наиболее популярным на сегодняшний день и высокоинформативным диагностическим методом определения морфологии и топографии корневых каналов зубов является конусно-лучевая компьютерная томография, которая позволяет выявить все структурные особенности системы корневых каналов зубов до и во время эндодонтического лечения, а значит, создать предпосылки для профилактики осложнений. По мнению многих исследователей, планирование лечения и точная диагностика эндодонтической патологии зубов путем применения КЛКТ реализуется в 76,6-83,3% случаев [3, 16, 24, 42, 45, 46]. При этом в научной литературе приводятся сведения о тесной связи успеха эндодонтического лечения с морфологией системы корневых каналов зубов и наличием дополнительных каналов и их типов [22, 25].

Результаты исследований предыдущих десятилетий показали, что наличие дополнительных каналов — явление нередкое, эта особенность встречается в 27,4% случаев из 1140 зубов, тогда, как по данным *Vertucci*, эти показатели в дополнительных каналах оказались меньшими и составили 17% [61]. По мнению исследователей *Gomes BPFA*, *Herrera DR.*, аномальная морфология корня и корневого канала может быть обнаружена в любом зубе пациента — различной степени и частоты [26]. Однако необходимо учитывать и тот факт, что основные аномалии, влияющие на выбор протоколов эндодонтического лечения, являются тауродинизм, *dens invaginatus*, *dens evaginatus*, дополнительные корни (радикс) и С-образные каналы.

Радикс-дополнительный корень встречается у моляров и обозначаются как *radix entomolaris* [42]. По



данным V Mantovani, A. Gabriel, R.G. Silva et al., C-образные каналы чаще встречаются в нижнечелюстных вторых молярах и достигают в 44.5% [33]; авторы указывают на то, что морфология корня и канала сильно дифференцируется между популяциями, внутри популяций и даже в организме одного и того же индивидуума. К примеру, C-образные каналы чаще наблюдаются у лиц азиатской популяции по сравнению с европеоидной [26, 33].

Ввиду того, что классификация Vertucci не учитывает аномалии и атипичное строение системы корневых каналов, в 2017 году исследователями H.M.A. Ahmed et al. [12] была разработана альтернативная система классификации. В новую классификацию включено не только большее количество корней и каналов, в том числе ранее не указываемых, например зубные аномалии. Данную классификацию можно применить к любому типу конфигурации каналов, поскольку там приведены названия корней и номера каналов, что дает возможность получить более полную картину анатомии корневого канала (таблица 1).

Таблица 1.

**Краткое описание кодов с одним, двумя и несколькими корнями зубов [12].**

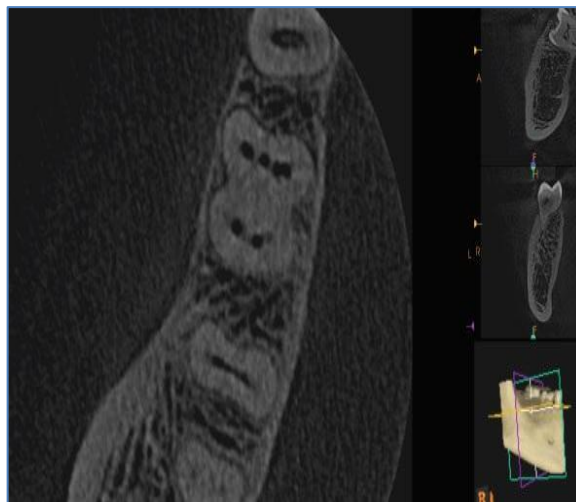
(Table 1. Brief description of codes with one, two and several roots of teeth [12]).

| Наименование зуба | Обозначение(код)   |
|-------------------|--|
| однокорневые      | <sup>1</sup> TN <sup>0</sup> -C-F  |
| двухкорневые      | <sup>2</sup> TN R1 <sup>0</sup> -C-F R2 <sup>0</sup> -C-F                      |
| многокорневые     | <sup>n</sup> TN R1 <sup>0</sup> -C-F R2 <sup>0</sup> -C-F Rn <sup>0</sup> -C-F |

TN – номер зуба; R – корень;  
 O – количество устьев; C – канал;  
 F – отверстие у апекса; n – количество корней

Таким образом, глубокие знания касательно наиболее распространенных типов анатомо-морфологических особенностей и структуры корневых каналов чрезвычайно важны для практической стоматологии [8], так как внутренняя анатомия и топография каналов во многом отличаются от внешней анатомии корня [4]. Однако следует отметить, что такую классификацию мы можем применить только с учетом использования КЛКТ, причем данный метод исследования часто требует значительных временных затрат на этапе диагностирования (рис.3).

Многие авторы указывают на необходимость обязательного учета групповой принадлежности зубов, исследованных с помощью КЛКТ, при определении степени распространенности, варибельности и количества корневых каналов в различных популяциях [9, 10, 19, 21, 26, 28, 30, 33, 37, 41, 42, 47, 48, 59]. Анализ обзора литературы показал, что особую значимость для морфологии корня и корневого канала имеет этническая принадлежность пациента [7, 18, 32, 40, 44, 50, 65]. Например, благодаря КЛКТ исследованиям было выявлено, что у пациентов Саудовской Аравии анатомия корневых каналов постоянных зубов имела свои особенности, выражающиеся в том, что постоянные первые коренные зубы верхней и нижней челюстей у них имели три корня и три канала по классификации Vertucci / muna [11], а частота распространенности в данном случае была равна 74,3%.



**Рисунок 3. Пример КЛКТ – Аксиальная проекция нижнего первого моляра, обнаружен средний мезиальный канал, который расположен между мезиолингвальным и мезиобуккальным каналом.**

(Figure 3. Example of CLTK - Axial view of a mandibular first molar, revealing the middle mesial canal, which is located between the mesiolingual and mesiobuccal canals).

В свою очередь, исследования R.R Alhujhu et al. показали, что анатомия корневых каналов постоянных зубов имеет большую варибельность [9]. Гендерная зависимость количества корневых каналов на втором моляре верхней челюсти доказана в исследованиях Y. Chae, M. Yang, J. Kim [19].

Анализ особенностей дополнительных корней у азиатского населения на примере первых моляров нижней челюсти выявил широкое распространение отдельного корня – дистолингвального (DL), и такие коренные зубы обычно имеют 4 канала, что в среднем составляет 50,3% от общей совокупности пациентов [30]. Можно с уверенностью сказать, что конусно-лучевая компьютерная томография (КЛКТ) – это весьма эффективный инструмент для определения морфологии корня и канала.

Несмотря на определенные достижения в области эндодонтического лечения в мировом масштабе, в том числе с учетом особенностей морфологии корневых каналов зубов и дополнительных каналов, данный вопрос остается пока мало изученным в Республике Казахстан, что, в свою очередь, затрудняет реализацию мер по профилактике осложнений различных форм периодонтитов. Также неизученным остается вопрос о наличии возможных вариаций дополнительных каналов жевательных групп зубов в казахской популяции, который требует тщательного и прицельного исследования с целью повышения эффективности и успешности эндодонтического лечения в целом.

**Влияние на биопленку и структуру дентинных канальцев ирригантов для медикаментозной обработки корневых каналов**

По мнению ряда ученых, исход лечения корневых каналов зависит от эффективности хемомеханического препарирования, благодаря которому уменьшаются или полностью уничтожаются бактерии внутри корневого канала [38, 39]. Основной задачей механической и медикаментозной обработки корневого канала является

удаление инфицированного дентина и придание необходимой формы каналу. Эндотоксины, которые выделяют грамм-отрицательные штаммы бактерий, распространяясь в апикальных тканях, вызывают и поддерживают хронический воспалительный процесс [5, 24]. В 80 % случаев инфекционные поражения организма создают микробную биопленку [1, 3, 24, 25].

Биопленка — это совокупность микроорганизмов, связанных с органическим и неорганическим матриксом и окружающими продуктами жизнедеятельности бактерий, которая образуется не только в основном, но и в недоступных для инструментальной обработки нишах — в перешейках, анастомозах, дельтовидных разветвлениях, дополнительных корневых каналах [1, 2, 5, 24, 36].

Медикаментозная обработка корневых каналов позволяет более глубоко проникнуть в труднодоступные участки системы корневых каналов и уничтожить оставшиеся микроорганизмы. Основная цель медикаментозной обработки — это устранение инфекции в каналах, предотвращение реинфекции и стимуляция регенерации тканей периодонта. Однако при дезинфекционной медикаментозной обработке инструменты и растворы для ирригации действуют и работают в основном в главном канале, не достигая коллатералей [38]. Известно, что при механической обработке канала 25-35% поверхности каналов остаются так и необработанными [5, 3, 9, 39]. Боковые каналы чаще всего затруднительно обработать инструментально, поэтому в практике это зона нейтрализуется с помощью эффективной ирригации с применением ультразвуковой активации. Известно, что в ходе медикаментозной обработки образуется смазанный слой на стенках корневых каналов. Смазанный слой, являясь аморфной структурой, содержит в себе органические и неорганические вещества и, проникая вглубь до 40 микрометров дентинных канальцев, способен закупоривать ее и экструзии бактерий в периапикальные ткани. Органические компоненты могут являться бактериальным субстратом [21], что, в свою очередь, может привести к ухудшению диффузии ирригантов и медикаментов в дентинные канальцы и возникновению реинфекции. Кроме того, это влияет на свойства герметиков, ухудшая их адаптацию к стенкам каналов [20, 30]. Выбор и роль ирриганта, а также методы его применения чрезвычайно важны для конечного успешного результата эндодонтического лечения. Результаты многочисленных исследований показали, что препарат, применяемый в качестве ирриганта для медикаментозной обработки корневого канала, должен растворять органические и неорганические ткани, обладать антимикробными свойствами. В то же время он не должен быть токсичным и создавать препятствия в работе с инструментами [39, 34, 66]. Огромное значение имеет способность ирриганта растворять органический матрикс и проникать в глубокие слои биопленки [34, 66]. Следует особо отметить, что к настоящему моменту ни один препарат не отвечает всем выше предъявляемым требованиям и поиск новых препаратов для медикаментозной обработки каналов все еще остается предметом научной дискуссии.

Мнение ученых по поводу идеального ирриганта довольно противоречивые, они сильно разнятся, однако большинство проведенных исследований показало, что на данный момент оптимальным и эффективным ирригантом для медикаментозной обработки корневых каналов, оказывающим, значительное влияние на органический матрикс является гипохлорит натрия (NaOCl) [28, 31, 35, 37, 38, 41, 43, 46, 49]. Установлено, что NaOCl эффективно справляется с биопленкой, однако не удаляет смазанный слой [5, 11, 27, 34, 36, 45, 51, 52], и в то же время вне зависимости от формы применения (в виде геля или жидкости) дает одинаково положительный результат [21].

Из данных литературы известно, что концентрация гипохлорида натрия, применяемая в практической эндодонтии, может варьировать от 0.5%-5.25%, при этом свободный хлор растворяет некротическую ткань, расщепляя белки на аминокислоты [27, 51]. В исследованиях *D. Ricucci* установлено, что применение 0.5-1% гипохлорида натрия имеет такую же эффективность, как и дозировка в 5%. К тому же высокая концентрация NaOCl способствует коллапсу коллагеновых волокон дентина, что приводит к его ослаблению. В исследовании *J. Wang* выявлено влияние гипохлорида натрия и этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА) в разных концентрациях на ткани дентина [63, 64]. Данное исследование было проведено на удаленных зубах с последующей ирригацией корневых каналов 2%, 3%, 5% гипохлоридом натрия. Там, где применялась высокая концентрация ирриганта, была обнаружена эрозия дентина в корневых каналах. При этом эффективность удаления органического матрикса в сравниваемых группах оказалась равноценной. Таким образом, было доказано, что гистологическая активность гипохлорида натрия зависит не от концентрации, а от постоянного обновления, активации и объема раствора [11, 48, 61]. Вопрос способов повышения эффективности этого ирриганта, не оказывающего в то же время токсического воздействия на окружающие ткани, все еще остается актуальным.

Также следует упомянуть о значимости хлоргексидина — катионного бисбигуанидного антисептика с антибактериальной активностью широкого спектра действия. В зависимости от концентрации его действие может быть бактериостатическим или бактерицидным. Исследованиями *M. Torabinejad et al.* [59] доказано, что хлоргексидин является менее токсичным антисептиком по сравнению с перекисью водорода и гипохлоритом натрия. Механизм действия хлоргексидина объясняется абсорбцией его на стенки микроорганизмов, что вызывает эффект деструкции клетки. Как известно, клиническая эффективность хлоргексидина 2% выражается в том, что он обладает широким спектром антимикробной активности, субстантивностью, более низкой цитотоксичностью, чем NaOCl, при этом демонстрируя очевидную клиническую эффективность [19, 25, 27, 52, 46]. Хлоргексидин имеет свойства сохраняться в дентинных канальцах и поддерживать антимикробную активность до 12 недель [56]. Однако СНХ не хватает способности растворять

ткани, он менее эффективен в отношении грамотрицательных бактерий по сравнению с грамположительными и не удаляет смазанный слой, а также микробную биопленку. Данный препарат можно использовать в качестве дополнительного орошения после NaOCl и EDTA. При применении хлоргексидина в комбинации с гипохлоридом натрия образуется осадок, что со временем может окрасить зуб или оказать токсическое воздействие на перирадикулярный дентин [52, 45, 32]. С учетом всего вышесказанного следует констатировать, что гипохлорид натрия является наиболее эффективным ирригантом, хорошо удаляет органические вещества и бактериальную биопленку, однако не удаляет неорганические ткани. Следовательно, возникает необходимость использования гипохлорид натрия в сочетании с хелатирующими агентами [25, 45, 46], активность которых направлена на удаление смазанного слоя.

Следует также упомянуть о 17% этилендиаминтетрауксусной кислоте (ЭДТА), которая активно удаляет неорганические вещества и смазанный слой. В комбинации с гипохлоридом натрия она хорошо борется с микробной пленкой [5, 15, 19]. Однако доказано, что использование ЭДТА более одной минуты может вызвать эрозию перитубулярного дентина [16, 46, 58].

Лимонная кислота доказала свою эффективность в удалении смазанного слоя, органического вещества [15, 14]. Ирригация лимонной кислотой может снизить микротвердость дентина и вызвать декальцинацию и эрозию, особенно при использовании ее перед NaOCl [39, 45, 46]. Выход за апекс хелата приводит к возникновению постпломбировочных болей и даже некроза. Однако 10-процентная лимонная кислота эффективна в качестве окончательного ирриганта для высвобождения TGF- $\beta$ 1, она способствует активизации процесса регенерации [17, 52].

У малеиновой кислоты в качестве хелатора показатели намного ниже, чем у ЭДТА [15, 54]. К тому же лимонная и малеиновая кислоты быстро нейтрализуют негативные свойства гипохлорида [11, 15]. Однако в исследованиях Kuruvilla A. et al. доказано, что при орошении 7%-ной малеиновой кислотой эффект более выражен, чем при использовании 17%-ной ЭДТА и 18%-ной этидроновой кислоты при удалении смазанного слоя с апикальной трети корневого канала [32].

MTAD – это комбинированный ирригант, который содержит в себе лимонную кислоту, тетрациклин. В исследованиях S. Shabahang et al. отмечена эффективность хелатора в уничтожении *e. faecalis*, он может применяться в качестве окончательного ирриганта для удаления смазанного слоя [54], при этом он не растворяет органические ткани, биосовместим с дентином, не изменяет его физические свойства [55]. Однако есть исследования, где доказывается обратное [35]. Применение данного хелатора в комбинации с гипохлоридом натрия менее эффективно по сравнению с ЭДТА и NaOCl [57].

HEBP — гидроксэтилиден дифосфонат, его также называют этидроновой кислотой, или HEDP – точнее, соли этидроновой кислоты. Это еще один

хелатирующий агент, который можно использовать в сочетании с NaOCl одновременно, так как соли этидроновой кислоты не снижают активность гипохлорида натрия, что приводит к сокращению времени медикаментозной обработки корневого канала, и возможно, одновременное удаление смазанного слоя способствует уменьшению риска повышения натяжения, что снижает риски поломки инструмента прямо в канале. В исследованиях A. Morago et al. [38] доказано, что 9% этидроновая кислота также эффективно удаляет смазанный слой, при этом она менее агрессивна, чем ЭДТА [57]. Вместе с тем в качестве финального ирриганта гидроксэтилиден дифосфонат неэффективен [36, 66, 67, 68].

Qmix содержит в себе смесь бисбигаунидного противомикробного агента, хелатирующего кальция, полиаминокарбоновой кислоты и имеет антибактериальные свойства, удаляет смазанный слой и столь же эффективен, как и ЭДТА, однако для растворения тканей требуется предварительно сформировать канал с использованием NaOCl [43]. Практически нет данных о его влиянии на клинический исход, хотя по способности удаления смазанного слоя он аналогичен 17% ЭДТА и обладает антимикробным эффектом [63, 53]. При этом в исследованиях R. Ordinola-Zapata ирриганты, содержащие противомикробные препараты, такие как (Qmix), малеиновая кислота 7%, соединения йода или антибиотики (MTAD), не обладали эффективной антибактериальной активностью и показали худший результат, чем ирригант 2,5-5,25% гипохлорит натрия, который значительно снижает количество живых бактерий в биопленках, обеспечивая более чистую поверхность дентина [43].

В исследованиях L. Shi [56] установлено, что Qmix и ЭДТА превосходили MTAD в удалении смазанного слоя, особенно при ультразвуковой активации ирриганта, и это оказывало отрицательное воздействие на микротвердость дентинных канальцев, что, в свою очередь, приводило к образованию коллапса волокон.

Ирригация или медикаментозная обработка корневых каналов является ключевым моментом успешного лечения хронического апикального периодонтита, ведь с ее помощью достигается снижение микробной обсемененности в необработанных механическими инструментами участках корневого канала. На сегодняшний день поиск универсальных и высокоэффективных, соответствующих всем требованиям и бюджетных ирригантов все еще является актуальной проблемой.

**Заключение:** Таким образом, понимание закономерностей процесса формирования апикального периодонтита наряду с тщательным изучением морфологии корневого канала с помощью КЛКТ и совершенствованием каждого этапа лечения должно значительно повысить эффективность лечения ХАП и его осложнений. Изучение всех возможных вариаций дополнительных каналов в зависимости от этнической принадлежности зуба поможет усовершенствовать методы лечения пациентов с ХАП. Исследование морфологии корневых каналов остается недостаточно изученным в нашей стране в казахской популяции

населения, нет данных по контингенту, распространенности и вариациям дополнительных каналов у многокорневых зубов. Также до настоящего времени не появилось ирриганта, который соответствовал бы всем требованиям при удалении смазанного слоя, биопленки и при этом не оказывал бы токсического влияния на дентин корня и окружающие ткани, что является основанием для дальнейшего поиска эффективных препаратов для медикаментозной обработки корневых каналов.

#### Вклад авторов:

**Копбаева М.Т.** - научное руководство, концептуализация и критический анализ проведенного поиска, оформление.

**Тулгенова И.М., Алтынбеков К.Д.** - описательная часть, формальный анализ, менеджмент ресурсов исследования.

**Ризаев Ж.А., Омарова Б.А.** – формирование базы данных.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

**Финансирование:** при проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представителями.

**Сведения о публикации:** результаты данного исследования не были опубликованы ранее в других журналах и не находятся на рассмотрении в других издательствах.

#### Литература:

1. Бекжанова О.Е., Абдулхакова Н.Р., Астанакулова М.М. Особенности медикаментозной обработки корневых каналов // Актуальные проблемы стоматологии детского возраста и ортодонтии, 2022. С. 13-15.
2. Гахва С.И., Заплутанова Д.А., Еремеев А.Ф. Проблема коморбидных заболеваний в стоматологии // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 6. С. 91.
3. Иорданишвили А., Салманов И. Диагностика осложнений кариеса зубов: ремарки к выполнению стандарта оказания специализированной медицинской помощи // Эндодонтия Today. 2015. 13(3):28-30.
4. Бекжанова О., Копбаева М., Абдулхакова Н. Особенности медикаментозной обработки системы корневых каналов у пациентов с гранулематозной формой ХАП // Актуальные проблемы стоматологии и челюстно-лицевой хирургии 2022. 4, 1(01), 89–90. <https://inlibrary.uz/index.php/problems-dentistry/article/view/>
5. Мельниченко Ю.М., Кабак С.Л., Саврасова Н.А., Мехтиев С.А. Морфология корней и корневых каналов первых и вторых постоянных нижних моляров // Известия Национальной академии наук Беларуси. 2014. № 2. С. 28-32.
6. Соломонов М.Е. Биопленка как эндодонтическая инфекция // Клиническая эндодонтия. 2008. № 3-4. С. 31-34.
7. Abella F., Teixidó L.M., Patel S., Sosa F., Duran-Sindreu F., Roig M. Cone-beam Computed Tomography Analysis of the Root Canal Morphology of Maxillary First and Second Premolars in a Spanish Population // J Endod. 2015 Aug. 41(8):1241-7. doi: 10.1016/j.joen.2015.03.026. Epub 2015 May 5. PMID: 25956606.
8. Alfawaz H., Alqedairi A., Alkhayyal A.K., Almobarak A.A., Alhusain M.F., Martins J.N.R. Prevalence

of C-shaped canal system in mandibular first and second molars in a Saudi population assessed via cone beam computed tomography: a retrospective study // Clin Oral Investig. 2019 Jan. 23(1):107-112. doi: 10.1007/s00784-018-2415-0. Epub 2018 Mar 13. PMID: 29536188.

9. Alhujhuj R.R., Jouhar R., Ahmed M.A., Almujihim A.A., Albutayh M.T., Adanir N. Evaluation of Root Canal Configuration of Maxillary and Mandibular First Molar by CBCT: A Retrospective Cross-Sectional Study // Diagnostics (Basel). 2022 Aug 31. 12(9):2121. doi: 10.3390/diagnostics12092121. PMID: 36140523; PMCID: PMC9497805.

10. Al Omari T., AlKhader M., Ateş A.A., Wahjuningrum D.A., Dkmak A., Khaled W., Alzenate H. A CBCT based cross sectional study on the prevalence and anatomical feature of C shaped molar among Jordanian. Sci Rep. 2022 Oct 13. 12(1):17137. doi: 10.1038/s41598-022-20921-1. PMID: 36229628. PMCID: PMC9561530

11. Alfawaz H., Alqedairi A., Alkhayyal A.K., Almobarak A.A., Alhusain M.F., Martins J.N.R. Prevalence of C-shaped canal system in mandibular first and second molars in a Saudi population assessed via cone beam computed tomography: a retrospective study // Clin Oral Investig. 2019 Jan. 23(1):107-112. doi: 10.1007/s00784-018-2415-0. Epub 2018 Mar 13. PMID: 29536188.

12. Ahmed H.M.A., Versiani M.A., De-Deus G., Dummer P.M.H. A new system for classifying root and root canal morphology // Int Endod J. 2017 Aug. 50(8):761-770. doi: 10.1111/iej.12685. Epub 2016 Oct 17. Erratum in: Int Endod J. 2018 Oct. 51(10):1184. PMID: 27578418.

13. Ahmed H.M.A., Ibrahim N., Mohamad N.S., Nambiar P., Muhammad R.F., Yusoff M., Dummer P.M.H. Application of a new system for classifying root and canal anatomy in studies involving micro-computed tomography and cone beam computed tomography: Explanation and elaboration // Int Endod J. 2021 Jul. 54(7):1056-1082. doi: 10.1111/iej.13486. Epub 2021 Apr 18. PMID: 33527452.

14. Ballal N.V., Kandian S., Mala K., Bhat K.S., Acharya S. Comparison of the efficacy of maleic acid and ethylenediaminetetraacetic acid in smear layer removal from instrumented human root canal: a scanning electron microscopic study // J Endod. 2009 Nov. 35(11):1573-6. doi: 10.1016/j.joen.2009.07.021. Epub 2009 Sep 20. PMID: 19840650.

15. Berutti E., Marina R. A scanning electronic microscopic evaluation of the debridement capability of sodium hypochlorite solutions at different temperatures // J Endod. 1996. 22(9):467.

16. Boutsoukis C. Internal root anatomy and root canal irrigation. In Versiani M.A., Basrani B., Sousa Neto MD, editors. The root canal anatomy in permanent dentition, ed Switzerland. – 2018. Springer International Publishing, pp 303-322.

17. Blomlöf J., Jansson L., Blomlöf L., Lindskog S. Root surface etching at neutral pH promotes periodontal healing // J Clin Periodontol. 1996. Jan. 3(1):50-5. doi: 10.1111/j.1600-051x.1996.tb00504.x. PMID: 8636457.

18. Bürklein S., Heck R., Schäfer E. Evaluation of the Root Canal Anatomy of Maxillary and Mandibular Premolars in a Selected German Population Using Cone-beam Computed Tomographic Data // J Endod. 2017 Sep.

43(9):1448-1452. doi: 10.1016/j.joen.2017.03.044. Epub 2017 Jul 22. PMID: 28743430.

19. *Chae Y., Yang M., Kim J.* Release of TGF- $\beta$ 1 into root canals with various final irrigants in regenerative endodontics: an in vitro analysis // *Int Endod J.* 2018 Dec. 51(12):1389-1397. doi: 10.1111/iej.12951. Epub 2018 Jun 9. PMID: 29774548.

20. *Calt S., Serper A.* Time-dependent effects of EDTA on dentin structures // *J Endod.* 2002 Jan. 28(1):17-9. doi: 10.1097/00004770-200201000-00004. PMID: 11806642.

21. *Chubb D.W.R.* A review of the prognostic value of irrigation on root canal treatment success // *Aust Endod J.* 2019 Apr. 45(1):5-11. doi: 10.1111/aej.12348. PMID: 30980478.

22. *Ee J., Fayad M.I., Johnson B.R.* Comparison of endodontic diagnosis and treatment planning using cone-beam volumetric tomography versus periapical radiography // *J Endod.* 2008. 40:910-916.

23. *Fernandes M., de Ataide I., Wagle R.* C-shaped root canal configuration: A review of literature // *J Conserv Dent.* 2014 Jul. 17(4):312-9. doi: 10.4103/0972-0707.136437. PMID: 25125841; PMCID: PMC4127687.

24. *Gómez-Delgado M., Camps-Font O., Luz L., Sanz D., Mercade M.* Update on citric acid use in endodontic treatment: a systematic review // *Odontology.* 2023 Jan. 111(1):1-19. doi: 10.1007/s10266-022-00744-2. Epub 2022 Oct 11. PMID: 36220913.

25. *Gomes B.P., Herrera D.R.* Etiologic role of root canal infection in apical periodontitis and its relationship with clinical symptomatology // *Braz Oral Res.* 2018 Oct 18. 32 (suppl 1):e69. doi: 10.1590/1807-3107bor-2018.vol32.0069. PMID: 30365610.

26. *Gomes B.P., Vianna M.E., Zaia A.A., Almeida J.F., Souza-Filho F.J., Ferraz C.C.* Chlorhexidine in endodontics // *Braz Dent J.* 2013. 24(2):89-102. doi: 10.1590/0103-6440201302188. PMID: 23780357.

27. *Ghobashy A.M., Nagy M.M., Bayoumi A.A.* Evaluation of Root and Canal Morphology of Maxillary Permanent Molars in an Egyptian Population by Cone-beam Computed Tomography // *J Endod.* 2017 Jul. 43(7):1089-1092. doi: 10.1016/j.joen.2017.02.014. Epub 2017 May 2. PMID: 28476465.

28. *Haupt F., Meinel M., Gunawardana A., Hülsmann M.* Effectiveness of different activated irrigation techniques on debris and smear layer removal from curved root canals: a SEM evaluation // *Aust Endod J.* 2020 Apr. 46(1):40-46. doi: 10.1111/aej.12342. Epub 2019 Mar 25. PMID: 30907051.

29. *Jin G.C., Lee S.J., Roh B.D.* Anatomical study of c shaped canals in mandibular second molars by analysis of computed tomography // *J Endod.* 2006. 32(1):10-13.

30. *Kim Y., Lee S.J., Woo J.* Morphology of maxillary first and second molars analyzed by cone-beam computed tomography in a korean population: variations in the number of roots and canals and the incidence of fusion // *J Endod.* 2012 Aug. 38(8):1063-8. doi: 10.1016/j.joen.2012.04.025. Epub 2012 Jun 20. PMID: 22794206.

31. *Kuruville A., Jaganath B.M., Krishnegowda S.C., Ramachandra P.K., Johns D.A., Abraham A.* A comparative evaluation of smear layer removal by using edta, etidronic

acid, and maleic acid as root canal irrigants: An in vitro scanning electron microscopic study // *J Conserv Dent.* 2015 May-Jun. 18(3):247-51. doi: 10.4103/0972-0707.157266. PMID: 26069414, PMCID: PMC4450534.

32. *Karobari M.I., Iqbal A., Syed J., Batul R., Adil A.H., Khawaji S.A., Howait M., Khattak O., Noorani T.Y.* Evaluation of root and canal morphology of mandibular premolar amongst Saudi subpopulation using the new system of classification: a CBCT study // *BMC Oral Health.* 2023 May 15. 23(1):291. doi: 10.1186/s12903-023-03002-1. PMID: 37189077, PMCID: PMC10184334.

33. *Mantovani V.O., Gabriel A.E.S., Silva R.G., Savioli R.N., Sousa-Neto M.D., Cruz-Filho A.M.* Analysis of the mandibular molars root canals morphology. Study by computed tomography // *Braz Dent J.* 2022 Sep-Oct. 33(5):1-8. doi: 10.1590/0103-6440202205105. PMID: 36287490, PMCID: PMC9645170.

34. *Mai S., Kim Y.K., Arola D.D. et al.* Differential aggressiveness of ethylenediamine tetraacetic acid in causing canal wall erosion in the presence of sodium hypochloride // *J Dent.* 2010. 38(3):201.

35. *Malkhassian G., Manzur A.J., Legner M., Fillery E.D., Manek S., Basrani B.R., Friedman S.* Antibacterial efficacy of MTAD final rinse and two percent chlorhexidine gel medication in teeth with apical periodontitis: a randomized double-blinded clinical trial // *J Endod.* 2009 Nov. 35(11):1483-90. doi: 10.1016/j.joen.2009.08.003. Epub 2009 Sep 18. PMID: 19840635.

36. *Magnucki G., Miellling S.V.K.* Four-Rooted Maxillary First Molars: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Int J Dent.* 2021 Jan 20. 2021:8845442. doi: 10.1155/2021/8845442. PMID: 33542735, PMCID: PMC7843171.

37. *Mohammadi Z., Shalavi S., Yaripour S., Kinoshita J.I., Manabe A., Kobayashi M., Giardino L., Palazzi F., Sharifi F., Jafarzadeh H.* Smear Layer Removing Ability of Root Canal Irrigation Solutions: A Review // *J Contemp Dent Pract.* 2019 Mar 1. 20(3):395-402. PMID: 31204334.

38. *Morago A., Ordinola-Zapata R., Ferrer-Luque C.M., Baca P., Ruiz-Linares M., Arias-Moliz M.T.* Influence of Smear Layer on the Antimicrobial Activity of a Sodium Hypochlorite / Etidronic Acid Irrigating Solution in Infected Dentin // *J Endod.* 2016 Nov. 42(11):1647-1650. doi: 10.1016/j.joen.2016.07.023. Epub 2016 Sep 8. PMID: 27616541.

39. *Natanasabapathy V., Arul B., Srinivasan V., Santosh S.S., Vasudevan A., Arockiam S., Namasivayam A., Deivanayagam K., Srinivasan M.R.* Removal of accumulated hard tissue debris from mesial root of mandibular molars evaluated using micro-CT - a systematic review and network meta-analysis // *Evid Based Dent.* 2021 Nov 17. doi: 10.1038/s41432-021-0207-x. Epub ahead of print. Erratum in: *Evid Based Dent.* 2022 Mar. 23(1):5. PMID: 34795397.

40. *Nikkerdar N., Asnaashari M., Karimi A., Araghi S., Seifitabar S., Golshah A.* Root and Canal Morphology of Maxillary Teeth in an Iranian Subpopulation Residing in Western Iran Using Cone-Beam Computed Tomography // *Iran Endod J.* 2020 Winter. 15(1):31-37. doi: 10.22037/iej.v15i1.25386. PMID: 36704317, PMCID: PMC9723211.

41. *Oncag O., Hosgor M., Hilmioglu S. et al.* Comparison of antibacterial and toxic effects of various root canal irrigants // *Int Endod J.* 2003. 36(6):423.
42. *Olczak K., Pawlicka H.* The morphology of maxillary first and second molars analyzed by cone-beam computed tomography in a polish population // *BMC Med Imaging.* 2017. Dec 29.17(1):68. doi: 10.1186/s12880-017-0243-3. PMID: 29284426, PMCID: PMC5747175.
43. *Ordinola-Zapata R., Bramante C.M., Garcia R.B., de Andrade F.B., Bernardineli N., de Moraes I.G., Duarte M.A.* The antimicrobial effect of new and conventional endodontic irrigants on intra-orally infected dentin // *Acta Odontol Scand.* 2013 May-Jul. 71(3-4):424-31. doi: 10.3109/00016357.2012.690531. Epub 2012 May 21. PMID: 22607322.
44. *Ok E., Altunsoy M., Nur B.G., Aglarci O.S., Çolak M., Güngör E.* A cone-beam computed tomography study of root canal morphology of maxillary and mandibular premolars in a Turkish population // *Acta Odontol Scand.* 2014 Nov. 72(8):701-6. doi: 10.3109/00016357.2014.898091. Epub 2014 May 15. PMID: 24832561.
45. *Pérez-Heredia M., Ferrer-Luque C.M., Bravo M., Castelo-Baz P., Ruiz-Piñón M., Baca P.* Cone-beam Computed Tomographic Study of Root Anatomy and Canal Configuration of Molars in a Spanish Population // *J Endod.* 2017 Sep. 43(9):1511-1516. doi: 10.1016/j.joen.2017.03.026. Epub 2017 Jul 20. PMID: 28735786.
46. *Rosenfeld E.F., James G.A., Burch B.S.* Vital pulp response to sodium hypochlorite // *J Endod.* 1978. 4(5):140.
47. *Rossi-Fedele G., Doğramaci E.J., Guastalli A.R., Steier L., de Figueiredo J.A.* Antagonistic interactions between sodium hypochlorite, chlorhexidine, EDTA, and citric acid. *J Endod.* 2012 Apr;38(4):426-31. doi: 10.1016/j.joen.2012.01.006. Epub 2012 Feb 1. PMID: 22414823.
48. *Ratanajirasut R., Panichuttra A., Panmekiate S.* A Cone-beam Computed Tomographic Study of Root and Canal Morphology of Maxillary First and Second Permanent Molars in a Thai Population // *J Endod.* 2018 Jan. 44(1):56-61. doi: 10.1016/j.joen.2017.08.020. Epub 2017 Oct 20. PMID: 29061352.
49. *Sakko M., Tjäderhane L., Rautemaa-Richardson R.* Microbiology of Root Canal Infections // *Prim Dent J.* 2016 May 1. 5(2):84-89. doi: 10.1308/205016816819304231. PMID: 28826437.
50. *Saber S.E., Ahmed M., Obeid M., Ahmed H.* Root and canal morphology of maxillary premolar teeth in an Egyptian subpopulation using two classification systems: a cone beam computed tomography study // *Int Endod J.* 2019 Mar. 52(3):267-278. doi: 10.1111/iej.13016. Epub 2018 Nov 8. PMID: 30225932.
51. *Silva E.J., Nejaim Y., Silva A.I., Haiter-Neto F., Zaia A.A., Cohenca N.* Evaluation of root canal configuration of maxillary molars in a Brazilian population using cone-beam computed tomographic imaging: an in vivo study // *J Endod.* 2014 Feb. 40(2):173-6. doi: 10.1016/j.joen.2013.10.002. Epub 2013 Nov 9. PMID: 24461399.
52. *Smadi L., Khraisat A.* Root canal morphology of the mesiobuccal root in maxillary first molars of a Jordanian population // *Gen dent.* 2006. 54(6):413-416.
53. *Stojcic S., Shen Y., Qian W., Johnson B., Haapasalo M.* Antibacterial and smear layer removal ability of a novel irrigant, QMiX // *Int Endod J.* 2012 Apr.45(4):363-71. doi: 10.1111/j.1365-2591.2011.01985.x. Epub 2011 Nov 16. PMID: 23134158.
54. *Shabahang S., Pouresmail M., Torabinejad M.* In vitro antimicrobial efficacy of MTAD and sodium hypochlorite // *J Endod.* 2003 Jul. 29(7):450-2. doi: 10.1097/00004770-200307000-00006. PMID: 12877261.
55. *Shabahang S., Torabinejad M.* Effect of MTAD on *Enterococcus faecalis*-contaminated root canals of extracted human teeth // *J Endod.* 2003 Sep. 29(9):576-9. doi: 10.1097/00004770-200309000-00008. PMID: 14503830.
56. *Shi L., Wan J., Yang Y., Yao Y., Yang R., Xie W.* Evolution of the combined effect of different irrigation solutions and activation techniques on the removal of smear layer and dentin microhardness in oval-shaped root canal: An in-vitro study // *Biomol Biomed.* 2023 Feb 1. 23(1):126-136. doi: 10.17305/bjbm.2022.7440. PMID: 35880401, PMCID: PMC9901903.
57. *Singla M.G., Garg A., Gupta S.* MTAD in endodontics: an update review // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2011 Sep. 112(3):e70-6. doi: 10.1016/j.tripleo.2011.02.015. Epub 2011 May 5. PMID: 21546282.
58. *Svec T.A., Harrison J.W.* Chemomechanical removal of pulpal and dentinal debris with sodium hypochlorite and hydrogen peroxide vs normal saline solution // *J Endod.* 1977. 3(2):49.
59. *Torabinejad M., Handysides R., Khademi A.A., Bakland L.K.* Clinical implications of the smayer layer in endodontics: a review // *Oral Surg Oral Med Pathol Oral Radiol Endod.* 2002. 94(6):658.
60. *Versiani M.A., Martins J.N., Basrani B.* 3 Dvisual glossary of terminology in root and root canal anatomy ed 1 Switzerland. - 2018. Springer International Publishing – pp. 391-422.
61. *Vertucci F.J.* Root canal morphology and its relationship to endodontic procedures // *Endod Topic.* 2005. 10(1):3.
62. *Versiani M.A., Ordinola-Zapata R., Keleş A., Alcın H., Bramante C.M., Pécora J.D., Sousa-Neto M.D.* Middle mesial canals in mandibular first molars: A micro-CT study in different populations // *Arch Oral Biol.* 2016 Jan. 61:130-7. doi: 10.1016/j.archoralbio.2015.10.020. Epub 2015 Nov 4. PMID: 26556548.
63. *Wang Z., Maezono H., Shen Y., Haapasalo M.* Evaluation of Root Canal Dentin Erosion after Different Irrigation Methods Using Energy-dispersive X-ray Spectroscopy // *J Endod.* 2016 Dec. 42(12):1834-1839. doi: 10.1016/j.joen.2016.07.024. Epub 2016 Oct 18. PMID: 27769680.
64. *Wang Z., Shen Y., Haapasalo M.* Effectiveness of endodontic disinfecting solutions against young and old *Enterococcus faecalis* biofilms in dentin canals // *J Endod.* 2012 Oct. 38(10):1376-9. doi: 10.1016/j.joen.2012.06.035. Epub 2012 Aug 11. PMID: 22980181.

65. Yang L., Chen X., Tian C., Han T., Wang Y. Use of cone-beam computed tomography to evaluate root canal morphology and locate root canal orifices of maxillary second premolars in a Chinese subpopulation // *J Endod.* 2014 May. 40(5):630-4. doi: 10.1016/j.joen.2014.01.007. Epub 2014 Mar 14. PMID: 24767555.

66. Zhang R., Wang H., Tian Y.Y., Yu X., Hu T., Dummer P.M. Use of cone-beam computed tomography to evaluate root and canal morphology of mandibular molars in Chinese individuals // *Int Endod J.* 2011 Nov. 44(11):990-9. doi: 10.1111/j.1365-2591.2011.01904.x. Epub 2011 Jun 10. PMID: 21658074.

67. Zehnder M., Schmidlin P., Sener B., Waltimo T. Chelation in root canal therapy reconsidered // *J Endod.* 2005 Nov. 31(11):817-20. doi: 10.1097/01.don.0000158233.59316.fe. PMID: 16249726.

68. Zand V., Lotfi M., Rahimi S., Mokhtari H., Kazemi A., Sakhamanesh V. A comparative scanning electron microscopic investigation of the smear layer after the use of sodium hypochlorite gel and solution forms as root canal irrigants // *J Endod.* 2010 Jul. 36(7):1234-7. doi: 10.1016/j.joen.2010.02.033. Epub 2010 Apr 10. PMID: 20630306.

#### References: [1-6]

1. Bekzhanova O.E., Abdulhakova N.R., Astanakulova M.M. Osobennosti medikamentoznoi obrabotki kornevykh kanalov [Features of medicinal treatment of root canals.] *Aktual'nye problemy stomatologii detskogo vozrasta i ortodontii* [Current problems in pediatric dentistry and orthodontics]. 2022. pp. 13-15. [in Russian]

2. Gazhva S.I., Zaplutanova D.A., Ereemeev A.F. Problema komorbidnykh zaboolevaniy v stomatologii [The problem of comorbid diseases in dentistry] *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern problems of science and education]. 2015. № 6. pp. 91. [in Russian]

3. Iordanishvili A., Salmanov I. Diagnostika oslozhenii kariessa zubov: remarki k vypolneniyu standartnaya okazaniya spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshhi [Diagnosis of complications of dental caries: remarks on the implementation of the standard of specialized medical care]. *Endodontiya segodnya* [Endodontiya Today]. 2015. 13(3):28-30. [in Russian]

4. Bekzhanova, O., Kopbaeva, M., & Abdulhakova, N. (2022). Osobennosti medikamentoznoj obrabotki sistemy kornevykh kanalov u pacientov s granulematoznoj formoj HAP. [Features of medical treatment of the root canal system in patients with granulomatous form of CAP]. *Aktual'nye problemy stomatologii i chelyustno-lichevoj hirurgii* [Current problems in dentistry and maxillofacial surgery] 4, 1(01), 89–90. izvlecheno ot <https://inlibrary.uz/index.php/problems-dentistry/article/view/14825>.

5. Mel'nichenko Ju.M., Kabak S.L., Savrasova N.A., Mehtiev S.A. Morfologiya kornei i kornevykh kanalov pervykh i vtorykh postoyannykh nizhnikh molyarov [Morphology of roots and root canals of first and second permanent lower molars]. *Izvestiya Natsional'noi akademii nauk Belarusi* [News of the National Academy of Sciences of Belarus.]. 2014. №2. pp. 28-32. [in Russian]

6. Solomonov M.E. Bioplenka kak endodonticheskaya infektsiya [Biofilm as an endodontic infection]. *Klinicheskaya endodontiya*. [Clinical endodontics]. 2008. №3-4. pp. 31-34. [in Russian].

#### Контактная информация:

**Тулегенова Индира Маратовна** – докторант второго года обучения по специальности «Медицина», Ассистент кафедры ортопедической стоматологии, НАО «Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, Республика Казахстан.

**Почтовый адрес:** Республика Казахстан, 050000, г. Алматы, ул.Абая 109 А, кв 32.

**E-mail:** indi83@list.ru

**Телефон:** +7 707 987 55 05



Получена: 04 Мая 2023 / Принята: 29 Октября 2023 / Опубликовано online: 28 декабря 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.6.027

УДК 725.51:664.768:64.066.8

## **ВОПРОСЫ ОРГАНИЗАЦИИ БЕЗОПАСНОГО ОБРАЩЕНИЯ С ОТХОДАМИ ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.**

**Назерке З. Хайруллаева<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-8037-2677>

**Шолпан Е. Токанова<sup>1</sup>**, <http://orcid.org/0000-0003-0304-4976>

**Едиль Д. Омарбеков<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-5736-4866>

**Ерлан А. Оспанов<sup>1</sup>**, <http://orcid.org/0000-0002-1344-5477>

**Мамыр С. Төребекова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0009-0009-5871-7155>

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

### **Резюме**

**Актуальность.** Обзор литературы посвящен вопросам организации безопасного обращения с медицинскими отходами лечебно-профилактических учреждений.

В современных условиях в связи с развитием и использованием в медицине новых методов диагностики, применения для лечения новейших лекарственных форм (химических, бактериологических и т.д.), одноразовых шприцев, систем, индивидуальных пакетов, низкорadioактивных изотопов, освоением новых хирургических методов лечения в лечебных учреждениях образуются в большом количестве отходы, которые из-за своей специфичности требуют к себе особого внимания и немедленного решения вопросы по их сбору, хранению и утилизации, как источника загрязнения окружающей среды, имеющий гигиеническое, эпидемиологическое и социальное значение.

**Целью** настоящего исследования является изучение и анализ источников литературы об организации безопасного обращения с медицинскими отходами лечебно-профилактических учреждений.

**Стратегия поиска.** Поиск научных публикаций был произведен в следующих базах данных: PubMed, Medline, eLibrary, при помощи научной поисковой системы Google Scholar. Глубина поиска - 5 лет. Всего было найдено 263 литературных источников, из которых для последующего анализа были отобраны 71 публикации. *Критерии включения публикаций в обзор:* публикации на русском и английском языках; публикации, включенные в базы PubMed, Medline, e-Library; постановления и приказы по биобезопасности медицинских отходов за последние 5 лет. *Критерии исключения:* публикации без четкого формулирования результатов и выводов; статьи, тезисы, имеющие платный доступ.

**Результаты и выводы.** Медицинские организации сталкиваются с проблемой низкой практики сортировки, сбора, хранения, транспортировки и утилизации отходов, что может привести к профессиональным рискам. Уровень знаний и информированности в отношении надлежащего обращения с отходами остается на низком уровне в силу недостаточной подготовки медицинского персонала.

**Ключевые слова.** Инфекционные отходы, медицинские отходы, клинические отходы, образование отходов.

### **Abstract**

## **ISSUES OF ORGANIZING SAFE MANAGEMENT OF WASTE FROM HEALTHCARE INSTITUTIONS. REVIEW.**

**Nazerke Z. Khairullayeva<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-8037-2677>

**Sholpan E. Tokanova<sup>1</sup>**, <http://orcid.org/0000-0003-0304-4976>

**Yedil D. Omarbekov<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-5736-4866>

**Erlan A. Ospanov<sup>1</sup>**, <http://orcid.org/0000-0002-1344-5477>

**Mamyr S. Torebekova<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0009-0009-5871-7155>

<sup>1</sup> NCJSC «Semei Medical University», Semei, Republic of Kazakhstan.

**Relevance:** The review of the literature is devoted to the issues of organizing the safe handling of medical waste in medical institutions.

In modern conditions, in connection with the development and use in medicine of new diagnostic methods, the use of the latest dosage forms (chemical, bacteriological, etc.), disposable syringes, systems, individual packages, low-radioactive isotopes for the treatment, the development of new surgical methods of treatment in medical institutions generate a large amount of waste, which, due to its specificity, requires special attention and immediate resolution of issues related to their collection, storage and disposal, as a source of environmental pollution, which has hygienic, epidemiological and social significance.

**Aim:** Study and analysis of literature sources on the organization of safe handling of medical waste in medical institutions.

**Search Strategy:** Scientific publications were searched in the following databases: PubMed, Medline, eLibrary, using the scientific search engine Google Scholar. Search depth - 5 years. A total of 263 literature sources were found, of which 46 publications were selected for further analysis. Criteria for inclusion of publications in the literature review: publications in Russian and English; publications included in the PubMed, Medline, e-Library databases; resolutions and orders on the biosafety of medical waste for the last 5 years. Exclusion criteria: publications without a clear formulation of the results and conclusions; articles, abstracts with paid access.

**Results and conclusions.** Medical organizations face the problem of low practices in sorting, collecting, storing, transporting and disposing of waste, which can lead to occupational risks. The level of knowledge and awareness regarding proper waste management remains low due to insufficient training of medical personnel.

**Keywords:** *Infectious waste, clinical waste, medical waste, waste generation.*

Түйіндеме

## **ЕМДЕУ-АЛДЫН АЛУ МЕКЕМЕЛЕРІНІҢ ҚАЛДЫҚТАРЫМЕН ҚАУІПСІЗ ЖҰМЫС ІСТЕУДІ ҰЙЫМДАСТЫРУ МӘСЕЛЕЛЕРІ. ӘДЕБИЕТТІК ШОЛУ**

**Назерке З. Хайруллаева<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8037-2677>**

**Шолпан Е. Токанова<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-0304-4976>**

**Едиль Д. Омарбеков<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5736-4866>**

**Ерлан А. Оспанов<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-1344-5477>**

**Мамыр С. Төребекова<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0009-5871-7155>**

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

**Өзектілігі:** Әдебиеттерге шолу медициналық мекемелерде медициналық қалдықтармен қауіпсіз жұмыс істеуді ұйымдастыру мәселелеріне арналған.

Заманауи жағдайларда медицинада жаңа диагностикалық әдістердің енгізілуімен және соңғы дәрілік формаларды (химиялық, бактериологиялық және т.б.), бір реттік шприцтерді, жүйелерді, жеке пакеттерді, емдеу үшін радиоактивтілігі төмен изотоптарды қолданумен, медициналық мекемелерде емдеудің жаңа хирургиялық әдістерінің дамуымен байланысты көп мөлшерде медициналық қалдық түзілуде, медициналық қалдықтар өзінің ерекшелігіне байланысты қоршаған ортаны ластау көзі ретінде ерекше назар аударуды және оларды жинау, сақтау және кәдеге жарату мәселелерін тез арада шешуді қажет ететін гигиеналық, эпидемиологиялық және әлеуметтік маңызы бар мәселе болып табылады.

**Зерттеу мақсаты:** Медициналық мекемелердегі медициналық қалдықтарды қауіпсіз басқаруды ұйымдастыру бойынша әдебиет көздерін зерттеу және талдау болып табылады.

**Іздеу стратегиясы.** Ғылыми басылымдар келесі мәліметтер базасында іздестірілді: PubMed, Medline, eLibrary, Google Scholar ғылыми іздеу жүйесі арқылы. Іздеу тереңдігі – 5 жыл. Барлығы 263 әдебиет көзі табылды, оның ішінде 46 басылым әрі қарай талдау үшін таңдалды. Әдебиеттік шолуға жарияланымдарды енгізу критерийлері: орыс және ағылшын тілдеріндегі басылымдар; PubMed, Medline, e-Library дерекқорларына енгізілген басылымдар; соңғы 5 жылдағы медициналық қалдықтардың биоқауіпсіздігі туралы қаулылар мен бұйрықтар. Алып тастау критерийлері: нәтижелері мен қорытындылары нақты тұжырымдалмаған жарияланымдар; ақылы мақалалар, тезистер.

**Нәтижелер мен қорытындылар.** Медициналық ұйымдарда кәсіптік қауіп-қатерге әкелетін қалдықтарды сұрыптау, жинау, сақтау, тасымалдау және кәдеге жарату тәжірибесінің төмендігі мәселесі тұр. Медициналық персоналдың дайындығы жеткіліксіз болғандықтан, қалдықтарды дұрыс басқару бойынша білім мен хабардарлық деңгейі төмен болып қалуда.

**Түйінді сөздер:** *инфекциялық қалдықтар, клиникалық қалдықтар, медициналық қалдықтар, қалдықтардың түзілуі.*

### **Библиографияческая ссылка:**

Хайруллаева Н.З., Токанова Ш.Е., Омарбеков Е.Д., Оспанов Е.А., Төребекова М.С. Вопросы организации безопасного обращения с отходами лечебно-профилактических учреждений. Обзор литературы // Наука и Здоровоохранение. 2023. 6(Т.25). С. 246-259. DOI 10.34689/SH.2023.25.6.027

Khayrullaeva N.Z., Tokanova Sh.E., Omarbekov Ye.D., Ospanov E.A., Torebekova M.S. Issues of organizing safe management of waste from healthcare institutions. Review // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 6, pp. 246-259. DOI 10.34689/SH.2023.25.6.027

Хайруллаева Н.З., Токанова Ш.Е., Омарбеков Е.Д., Оспанов Е.А., Төребекова М.С. Емдеу-алдын алу мекемелерінің қалдықтарымен қауіпсіз жұмыс істеуді ұйымдастыру мәселелері. Әдебиеттік шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2023. 6 (Т.25). Б. 246-259. DOI 10.34689/SH.2023.25.6.027

**Актуальность.**

В последние годы все больше внимания уделяется проблеме медицинских отходов. В лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ) в ходе осуществления лечебно-диагностической деятельности образуются различные по своему составу и степени опасности медицинские отходы (МО), поэтому управление системой обращения медицинскими отходами на всех этапах становится не только санитарно-эпидемиологической, но и экологической, социальной проблемой [5,15,30,37].

**Целью** настоящего исследования является изучение и анализ источников литературы об организации безопасного обращения с медицинскими отходами лечебно-профилактических учреждений.

**Стратегия поиска.** Поиск научных публикаций был произведен в следующих базах данных: PubMed, Medline, eLibrary, при помощи научной поисковой системы Google Scholar. Глубина поиска - 5 лет. Всего было найдено 263 литературных источников, из которых для последующего анализа были отобраны 46 публикаций. Критерии включения публикаций в литературный обзор: публикации на русском и английском языках; публикации, включенные в базы PubMed, Medline, e-Library; постановления и приказы по биобезопасности медицинских отходов за последние 5 лет. Критерии исключения: публикации без четкого формулирования результатов и выводов; статьи, тезисы, имеющие платный.

**Результаты и обсуждение**

Эпидемиологическая опасность медицинских отходов связана с наличием в них микроорганизмов, которые могут быть опасными для персонала и пациентов больниц и населения в целом. Проблема организаций безопасного обращения с медицинскими отходами одна из самых серьезных проблем не только в Казахстане, но и во всем мире.

Актуальность данной проблемы постоянно возрастает, потому что в связи с ростом количества медицинских организаций, широким применением одноразовых материалов и активным внедрением современных методов клинических исследований объем медицинских отходов с каждым годом увеличивается. Также, пандемия коронавируса привела к резкому росту медицинских отходов [Доклад ВОЗ Глобальный анализ медицинских отходов в контексте COVID-19: положение дел, последствия и рекомендации. 1 февраля 2022г. Женева]. Как отмечается в докладе ВОЗ, десятки тысяч тонн дополнительных медицинских отходов, образовавшихся в результате мер реагирования на пандемию COVID-19, создали огромную нагрузку на системы утилизации медицинских отходов во всем мире, угрожают здоровью людей и окружающей среде и указывают на острую необходимость повысить эффективность систем удаления отходов. Пандемия COVID-19 создала проблему медицинских отходов.

Биологически загрязненный мусор и материалы становятся серьезной проблемой для больниц. Использованные средства защиты накапливаются, а их утилизация требует особого подхода.

К медицинским отходам приравниваются любые вещи и предметы, с которыми контактировал пациент с COVID-19. В настоящее время нет достаточных мощностей, чтобы утилизировать такой объем медицинских отходов. Медицинские отходы могут быть инфицированы, и неправильное проведение их утилизации может привести к резкому ухудшению эпидемиологической ситуации.

Медицинские отходы – это отходы, которые возникают в процессе предоставления медицинских услуг, такие как использованные шприцы, перчатки, маски, лекарства и другие материалы, содержащие инфекционные вещества или токсичные вещества.

Медицинские отходы подразделяются на классы опасности.

Таблица 1.

**Классификация медицинских отходов, виды опасных отходов, цветовая маркировка и символы биологической опасности.**

(Table 1. Classification of medical waste, types of hazardous waste, color coding and biohazard symbols).

| Виды отходов                                       | Цветовая маркировка | Описания и примеры   |
|--|---------------------|--|
| 1  | 2                   | 3  |
| Отходы класса «А» (неопасные МО, подобные ТБО)     | Черный              | Отходы, не представляющие особой биологической, химической, физической или радиоактивной опасности (нетоксичные материалы, такие как пищевые отходы из всех отделений, кроме инфекционных, неинфицированную бумагу, строительный мусор, оргтехнику, бытовую технику, инвентарь, мебель и другие предметы).   |
| Отходы класса «Б» (опасные (эпидемиологически) МО) | Желтый              | Острые отходы: использованные или неиспользованные острые предметы/инструменты, загрязненные кровью или другими биологическими жидкостями, например иглы для внутривенных, подкожных или других инъекций, шприцы с прикрепленными иглами, саморазрушающиеся шприцы, инфузионные наборы, скальпели, ножи, лезвия, пипетки, осколки стекла и флаконы.<br>Патологоанатомические отходы, органические операционные отходы, например: органы, ткани, биологические жидкости, части тела, плоды, плаценты, неиспользованные продукты крови.<br>Пищевые отходы из инфекционных отделений.<br>Отходы из микробиологических, клинико-диагностических лабораторий, фармацевтических, иммунобиологических производств, работающих с микроорганизмами III-IV групп патогенности. Биологические отходы вивариев.<br>Живые вакцины, непригодные к использованию. |

Продолжение таблицы 1.

| 1   | 2              | 3  |
|---|----------------|--|
| Отходы класса «В» (чрезвычайно (эпидемиологически) опасные МО)                    | Красный        | Отходы лабораторий, фармацевтических и иммунобиологических производств, работающих с микроорганизмами I-II групп патогенности.<br>Отходы от пациентов с анаэробной инфекцией и от больных туберкулезом.<br>Отходы микробиологических лабораторий, осуществляющих работу с возбудителями туберкулеза)   |
| Отходы класса «Г» (токсикологически опасные МО по составу близкие к промышленным) | Белый          | Токсикологически опасные медицинские отходы (лекарственные, в том числе цитостатики, диагностические, дезинфицирующие средства, не подлежащие использованию.<br>Ртутьсодержащие предметы, приборы и оборудования.<br>Отходы сырья и продукции фармацевтических производств. Отходы от эксплуатации оборудования, транспорта, систем освещения) |
| Отходы класса «Д» (радиоактивные МО)  | Нет маркировки | Радиоактивные медицинские отходы (содержащие радиоактивные вещества в количестве и концентрации, которые превышают регламентированные для радиоактивных веществ значения, установленные законодательством Республики Казахстан в области использования атомной энергии)  |

По сведениям Всемирной организации здравоохранения из всего количества отходов, производимых в результате деятельности медицинских учреждений, примерно 80% являются отходами ТБО. Оставшиеся 20% считаются опасными материалами, которые могут быть инфекционными, токсичными или радиоактивными. Инфекционные и паталогические отходы составляют до 15% от общих отходов медицинских учреждений. Острые предметы представляют около 1% всех отходов, но они являются основным источником передачи инфекции в случае ненадлежащего обращения и утилизации данных медицинских отходов. На химические вещества и лекарственные препараты приходится примерно 3% отходов медицинских учреждений, в то время как на генотоксичные отходы и материалы, содержащие радиоактивные вещества и тяжелые металлы, приходится около 1% общих отходов медицинских учреждений. Данные по медицинским отходам в мире могут варьироваться в зависимости от страны, региона и типа медицинского учреждения [30][68][53].

По данным ВОЗ, образование медицинских отходов в мире возрастает с 0,5 кг до 2,27 кг на человека в день. В развивающихся странах медицинские отходы образуются в два-три раза больше, чем в развитых странах. Около 20% медицинских отходов образуются в больницах, 15% - в лабораториях, 35% - в домах престарелых, а 30% - в клиниках первой помощи и других учреждениях здравоохранения. Во всем мире, около 75-90% отходов, являются неопасными, а 10-25% могут быть опасными и требуют специальной обработки и утилизации. Однако, несмотря на это, ВОЗ также отмечает, что отсутствие правильного управления медицинскими отходами может привести к серьезным экологическим проблемам, таким как загрязнение воды и почвы токсичными веществами и распространение инфекционных болезней [6][58][27].

Агентство по охране окружающей среды США (EPA), также приводят аналогичные оценки [46]. Однако важно отметить, что точный процент может варьироваться в зависимости от характера и деятельности медицинского учреждения, а также местных норм и правил, регулирующих обращение с медицинскими отходами.

В настоящее время во многих странах принимаются меры по регулированию и управлению медицинскими отходами, включая законодательство, стандарты и руководства.

В странах с низким и средним уровнем дохода утилизация медицинских отходов представляет собой серьезную проблему, а неправильная утилизация медицинских отходов может привести к серьезным рискам для здоровья и загрязнению окружающей среды [65][28]. Согласно отчету Всемирного банка, до 70% медицинских отходов в странах с низким уровнем дохода утилизируется небезопасным способом [61][48].

В странах с высоким уровнем дохода обращение с медицинскими отходами, как правило, более регламентировано и контролируется, там действуют строгие инструкции и правила, обеспечивающие безопасное обращение с медицинскими отходами и их утилизацию. Однако даже в этих странах по-прежнему существуют опасения по поводу воздействия медицинских отходов на окружающую среду и потенциального риска для здоровья работников, занимающихся их утилизацией [61][39].

В Европе образование медицинских отходов зависит от многих факторов, таких как население, здоровье населения, структура здравоохранения и т.д. В целом, образование медицинских отходов в Европе составляет около 5 миллионов тонн в год [64]. Однако, у разных стран Европы есть различия в объеме и структуре медицинских отходов, а также в подходах к их управлению.

Согласно данным Европейской комиссии, объем медицинских отходов в Европе составляет около 5 миллионов тонн в год. Некоторые из стран Европы с наибольшей генерацией медицинских отходов – Германия, Великобритания, Италия, Франция и Испания. Вместе эти страны генерируют около 70% всех медицинских отходов в Европе [67][64].

Структура медицинских отходов также различается в разных странах. Например, в Германии наибольшую долю составляют медицинские отходы категории Б (отходы, которые могут содержать инфекционные агенты) и Г (отходы, содержащие цитотоксические вещества), в то время как в Швеции преобладают

медицинские отходы категории В (отходы, содержащие инфекционные агенты) [68].

Отдельно стоит отметить, что Европейская комиссия ведет работу по сокращению объемов медицинских отходов и повышению их утилизации в Европе. В рамках этой работы разработаны стратегии и рекомендации для государств-членов ЕС, направленные на улучшение управления медицинскими отходами и снижение негативного воздействия на окружающую среду [64].

Управление медицинскими отходами в разных странах может отличаться в зависимости от законодательства и медицинских стандартов. Однако, в целом, медицинские отходы должны быть обработаны и утилизированы таким образом, чтобы предотвратить распространение инфекционных заболеваний и защитить окружающую среду от токсичных веществ.

Некоторые страны имеют строгие правила по обработке медицинских отходов, включая специальные установки для их обработки и утилизации. В других странах, где нет специализированных установок, медицинские отходы могут быть смешаны с другими видами отходов и обрабатываться вместе с ними [42][39].

Одним из важных аспектов управления медицинскими отходами является обучение персонала здравоохранения по безопасной обработке и утилизации медицинских отходов. Это может включать правила обезвреживания, хранения и перевозки медицинских отходов, а также использование средств индивидуальной защиты, чтобы предотвратить контакт с потенциально опасными отходами [69][59].

Безопасное обращение и утилизация медицинских отходов играют важную роль в профилактике внутрибольничных инфекций (ВБИ). ВБИ – это инфекции, которыми пациенты заражаются во время получения медицинской помощи в больницах или других медицинских учреждениях, и они могут быть вызваны различными микроорганизмами, включая бактерии, вирусы и грибки [60][20].

Неправильное обращение с медицинскими отходами и их утилизация могут привести к распространению ВБИ, поскольку являются питательной средой для инфекционных агентов, распространяются через медицинских работников и пациентов, а также загрязняют окружающую среду. Поэтому надлежащие эпидемиологические аспекты организации безопасного обращения с отходами лечебно-профилактических учреждений имеют важное значение для предотвращения распространения ВБИ [18][57].

Эпидемиологические аспекты включают изучение распространения и детерминант заболеваний в популяциях, в том числе выявление факторов риска и разработку стратегий профилактики и контроля заболеваний. В контексте управления медицинскими отходами эпидемиологические аспекты сосредоточены на определении типов отходов, образующихся в медицинских учреждениях, источников инфекции и путей передачи.

Эффективные эпидемиологические аспекты организации безопасного обращения с медицинскими отходами включают следующее:

1. Сегрегация отходов: Медицинские отходы должны быть разделены на различные категории в зависимости от их потенциального риска заражения и типа требуемой обработки. Такая сегрегация должна проводиться в месте образования отходов, а все отходы должны быть надлежащим образом промаркированы.

2. Безопасный сбор и транспортировка: Медицинские отходы следует собирать и транспортировать в герметичных, устойчивых к проколам контейнерах, которые соответствующим образом маркированы и защищены. Транспортировка медицинских отходов должна соответствовать местным нормам, и отходы должны своевременно доставляться в лечебное учреждение, чтобы свести к минимуму риск загрязнения.

3. Безопасная обработка и утилизация: Медицинские отходы должны обрабатываться и утилизироваться безопасно, чтобы свести к минимуму риск заражения и распространения инфекций. Методы обработки могут включать сжигание, автоклавирование или химическую обработку. Окончательная утилизация должна соответствовать местным нормам, а отходы должны быть утилизированы экологически ответственным способом.

4. Мониторинг и оценка: Безопасное обращение с медицинскими отходами должно регулярно контролироваться и оцениваться, чтобы убедиться, что отходы обрабатываются и утилизируются безопасно и эффективно. Такой мониторинг должен включать регулярные проверки системы обращения с отходами, обучение медицинских работников и оценку влияния практики обращения с отходами на частоту возникновения ВБИ.

5. Образование и информированность: Медицинские работники должны быть обучены и осведомлены о важности правильного обращения с медицинскими отходами для предотвращения ВБИ. Такое обучение должно включать подготовку по вопросам сортировки, обработки и удаления отходов, а также рисков, связанных с неправильным обращением с отходами.

6. Осуществление мер по профилактике инфекций и контролю: Применение мер профилактики и контроля инфекций, включая гигиену рук, использование средств индивидуальной защиты (СИЗ) и уборку окружающей среды, может помочь свести к минимуму риск заражения и распространения инфекций.

7. Регулярное наблюдение и отчетность: Регулярное наблюдение и отчетность о ВБИ и связанных с ними вспышках могут помочь определить источники инфекции и эффективность методов управления отходами. Такое наблюдение должно включать отслеживание типов и количества образующихся медицинских отходов, а также частоты случаев ВБИ.

Таким образом, эффективные эпидемиологические аспекты организации безопасного обращения с отходами лечебно-профилактических учреждений могут помочь предотвратить распространение ВБИ и защитить здоровье населения. Важно, чтобы медицинские учреждения придерживались местных

правил и рекомендаций по обращению с медицинскими отходами и уделяли приоритетное внимание безопасному обращению и утилизации медицинских отходов в своей повседневной деятельности.

Кроме того, внедрение эффективных методов утилизации отходов также может оказать положительное влияние на окружающую среду и здоровье населения. Неправильно утилизированные медицинские отходы могут загрязнять воздух, воду и почву, что приводит к неблагоприятным последствиям для здоровья местного населения. Поэтому правильное обращение с медицинскими отходами важно не только для предотвращения ВБИ, но и для защиты окружающей среды и укрепления здоровья населения [52][40].

Важно отметить, что надлежащее обращение с медицинскими отходами требует междисциплинарного подхода с участием медицинских учреждений, компаний по утилизации отходов, регулирующих органов и местных сообществ. Сотрудничество и коммуникация между этими заинтересованными сторонами необходимы для разработки эффективных стратегий управления отходами и обеспечения безопасного и устойчивого удаления медицинских отходов [41][47].

В целом, безопасное обращение и утилизация медицинских отходов имеют решающее значение для профилактики ВБИ и охраны здоровья населения. Эффективные эпидемиологические аспекты организации безопасного обращения с отходами лечебно-профилактических учреждений включают надлежащую сортировку, сбор, транспортировку, обработку и утилизацию медицинских отходов, а также регулярный мониторинг и оценку, просвещение и информирование, внедрение мер профилактики инфекций и контроля, а также регулярное наблюдение и отчетность.

Уделяя первоочередное внимание безопасному и устойчивому обращению с медицинскими отходами, медицинские учреждения могут не только снизить частоту случаев ВБИ, но и способствовать экологической устойчивости и охране здоровья населения. Важно, чтобы все заинтересованные стороны работали вместе над разработкой эффективных стратегий управления отходами и обеспечением надлежащего обращения и утилизации медицинских отходов для минимизации риска заражения и содействия охране здоровья населения и экологической устойчивости [26].

По данным Министерства здравоохранения Республики Казахстан, в 2021 году в медицинских организациях было собрано и утилизировано около 16 тысяч тонн медицинских отходов класса Б, более 1,5 млн. тонн – класса В. Всего в стране насчитывается более 5 тысяч медицинских организаций, включая больницы, поликлиники, аптеки и другие учреждения здравоохранения [3].

В Казахстане действуют Санитарные правила «Санитарно-эпидемиологические требования к сбору, использованию, применению, обезвреживанию, транспортировке, хранению и захоронению отходов производства и потребления», утвержденные приказом и.о. Министра здравоохранения Республики Казахстан

от 25 декабря 2020 года № ҚР ДСМ-331/2020, также действуют Санитарные правила «Санитарно-эпидемиологические требования к объектам здравоохранения», утвержденные приказом Министра здравоохранения Республики Казахстан от 11 августа 2020 года № ҚР ДСМ -96/2020 [11][10]. Они определяют порядок сбора, хранения, транспортировки, обезвреживания и утилизации медицинских отходов, а также обязанности медицинских организаций по обеспечению безопасности и защите окружающей среды. Также существует система государственного контроля за обращением с медицинскими отходами [8][4].

В рамках национальной программы «Зеленый Казахстан», которая реализуется в стране с 2021 года, ведется работа по сбору и утилизации медицинских отходов, а также повышению экологической осведомленности населения [7].

#### **Современное состояние вопроса формирования отходов лечебно-профилактических учреждений.**

В современном мире проблема формирования отходов лечебно-профилактических учреждений является важной экологической проблемой. ЛПУ производят большое количество отходов, включая медицинские отходы, опасные химические вещества, пластиковые отходы, бумажные отходы и т.д.

Один из основных способов решения этой проблемы - использование инновационных технологий в области управления отходами. Например, в некоторых странах применяются автоматизированные системы управления отходами, которые позволяют контролировать объемы и состав отходов, а также максимально эффективно использовать ресурсы и минимизировать негативное влияние на окружающую среду [56][31].

Важным аспектом является также разделение отходов на категории и правильное их утилизация. Например, медицинские отходы должны быть утилизированы в соответствии с медицинскими стандартами и безопасностью. Некоторые материалы могут быть переработаны и использованы повторно, что снизит объем отходов.

Для успешного решения проблемы формирования отходов в ЛПУ также необходимо учитывать различные факторы, такие как объем медицинской помощи, количество пациентов, типы процедур и лечения, используемые материалы и многие другие.

В некоторых странах существуют специальные нормативно-правовые акты, которые регулируют процесс формирования и утилизации отходов в ЛПУ. Например, в Европейском Союзе существует Директива ЕС об управлении отходами медицинских учреждений, которая устанавливает минимальные требования к сбору, транспортировке и утилизации медицинских отходов [55].

Кроме того, существуют также инновационные технологии в области утилизации отходов, такие как биотехнологии, позволяющие перерабатывать органические отходы в биогаз или удобрения. Также есть технологии для переработки пластиковых отходов в топливо или для использования в производстве [54][43][44].

Важным аспектом является также информационное просвещение населения по вопросам правильной сортировки и утилизации отходов [51]. Чем больше люди знают об экологической проблеме и о том, как правильно утилизировать отходы, тем эффективнее будет решение проблемы формирования отходов в ЛПУ и в целом [22].

Кроме того, для эффективного управления отходами в ЛПУ необходимо проводить регулярный мониторинг и анализ отходов, чтобы определить наиболее эффективные методы их утилизации и предотвращения их образования.

Важно также обратить внимание на использование экологически чистых и перерабатываемых материалов в ЛПУ, таких как биоразлагаемые пластиковые изделия, которые разлагаются под воздействием окружающей среды, не нанося при этом ущерба окружающей среде.

Кроме того, стоит отметить, что эффективное управление отходами в ЛПУ не только способствует улучшению экологической ситуации, но также может снизить затраты на утилизацию отходов и повысить эффективность работы ЛПУ [31]. Например, использование инновационных технологий в области утилизации отходов может снизить затраты на их утилизацию, а использование экологически чистых материалов в ЛПУ может сократить расходы на покупку новых материалов и оборудования для утилизации отходов [35].

Кроме того, внедрение системы экологического сертификата может способствовать повышению привлекательности ЛПУ для пациентов и повышению уровня доверия к медицинскому учреждению. Наконец, эффективное управление отходами в ЛПУ также может включать в себя введение системы экологического сертификата для медицинских учреждений, которая будет стимулировать ЛПУ к сокращению объема отходов и повышению их утилизации [15].

Для того чтобы эффективно управлять отходами в ЛПУ, необходимо учитывать особенности работы каждого отделения, например, операционных блоков, палат, лабораторий и других мест, где образуются отходы [24]. В операционных блоках, например, необходимо использовать максимально эффективные методы утилизации отходов, так как в этих отделениях образуется много опасных отходов, таких как медицинские инструменты, ампулы, шприцы, маски и другие материалы, которые могут содержать инфекции и опасные химические вещества.

В палатах и других отделениях, где образуются бытовые отходы, необходимо проводить обучение персонала по правильному сортированию отходов и использованию перерабатываемых материалов, таких как бумага, пластик и металл. Кроме того, необходимо проводить регулярные обследования и проверки на соответствие санитарно-гигиеническим нормам и правилам по управлению отходами [19].

Важно также проводить информационную работу с пациентами и населением о правильной утилизации медицинских отходов и перерабатываемых материалов, чтобы улучшить экологическую ситуацию в местах, где образуются отходы [21].

Также стоит отметить, что существует ряд международных и национальных стандартов и

рекомендаций, регулирующих управление отходами в ЛПУ. Например, Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) разработала руководство по управлению отходами в ЛПУ, в котором описаны рекомендации по сортировке, упаковке, транспортировке и утилизации отходов [6].

В соответствии с Экологическим кодексом Республики Казахстан по вопросам отходов производства и потребления, ЛПУ обязаны разрабатывать план управления отходами и утилизировать их в соответствии с требованиями законодательства [17]. Кроме того, существуют проекты и программы, направленные на совершенствование системы управления отходами в ЛПУ [13].

Согласно докладу Европейской агентства по окружающей среде (ЕЕА) за 2019 год, в большинстве стран ЕС управление медицинскими отходами находится на достаточно высоком уровне. Большинство стран оснащены современными установками по обработке медицинских отходов, а также имеют развитую инфраструктуру по сбору и переработке отходов. Однако, в некоторых странах ЕС все еще существуют проблемы с неадекватным управлением медицинскими отходами. В частности, это относится к странам с более слабой инфраструктурой и менее развитыми системами здравоохранения [34].

В рамках усилий по улучшению управления медицинскими отходами в Евросоюзе была принята ряд законодательных актов и директив, направленных на укрепление правил по утилизации медицинских отходов. Например, Директива Европейского парламента и Совета Европейского союза 2010/75/ЕС от 24 ноября 2010 года устанавливает требования к промышленным установкам по утилизации опасных отходов, включая медицинские [33].

Кроме того, Евросоюз также финансирует ряд программ и проектов, направленных на поддержку стран-членов в разработке и внедрении современных систем управления медицинскими отходами [49]. Например, программы «Лифт» и «Хоризонт 2020» финансируют проекты по разработке и внедрению новых технологий и методов обработки медицинских отходов [38].

Одной из основных целей управления медицинскими отходами в ЛПУ является минимизация рисков для здоровья персонала, пациентов и окружающей среды. Для этого необходимо следовать определенным правилам и стандартам по обработке и утилизации медицинских отходов. Например, инфекционные отходы должны собираться в специальных контейнерах с желтым и красным цветом, а химические отходы - в контейнерах с белым цветом. Кроме того, необходимо обеспечить правильную маркировку и хранение отходов до их обработки и утилизации [6].

Существует несколько методов обработки и утилизации медицинских отходов, включая инкубацию, автоклавирование, механическую и химическую обработку, а также сжигание. Выбор метода зависит от типа и объема отходов, доступности технологий и оборудования, а также экологических требований и стандартов. Одним из наиболее эффективных методов



утилизации медицинских отходов является сжигание в специальных установках, которое позволяет полностью уничтожить опасные компоненты и получить теплоэнергию [62][23][50].

Количественный и морфологический состав медицинских отходов в ЛПУ может существенно различаться в зависимости от типа учреждения, его масштабов и специализации. Так, например, больницы, специализирующиеся на онкологии, могут генерировать больше опасных отходов, связанных с лечением рака, чем общие больницы. Аналогично, психиатрические больницы могут производить больше медицинских отходов, связанных с использованием лекарственных препаратов и инъекционных материалов [70][66][25].

Важно отметить, что эффективное управление медицинскими отходами в ЛПУ является не только вопросом безопасности для здоровья пациентов и персонала, но также имеет значительное экологическое значение. Неправильная утилизация медицинских отходов может приводить к загрязнению почвы и воды, а также к возникновению опасных заболеваний у населения.

Таким образом, для эффективного управления медицинскими отходами в ЛПУ необходимо проводить комплексный подход, включающий в себя мониторинг и анализ состава отходов, обучение персонала, использование современных технологий и оборудования для их обработки и утилизации, а также соблюдение экологических норм и требований безопасности.

**Стратегия утилизации медицинских отходов включает в себя несколько этапов [32][45]:**

**1. Мониторинг и классификация медицинских отходов:** необходимо провести анализ состава медицинских отходов, их количества и свойств, а также классифицировать их в соответствии с местом происхождения и опасностью. Эта информация позволит разработать эффективную стратегию управления медицинскими отходами.

**2. Сбор и хранение медицинских отходов:** собранные медицинские отходы должны храниться в соответствии с требованиями безопасности и экологических норм, чтобы минимизировать риск распространения инфекций и загрязнения окружающей среды.

**3. Обработка медицинских отходов:** в зависимости от их классификации и опасности, медицинские отходы могут быть обработаны с помощью различных методов, таких как стерилизация, инактивация, измельчение и сжигание. Важно использовать современные технологии и оборудование, чтобы обеспечить безопасность для персонала и окружающей среды.

**4. Утилизация медицинских отходов:** после обработки медицинские отходы должны быть утилизированы с помощью соответствующих методов. Это может быть их сжигание в специальных установках, закапывание в грунт или вывоз на специальные полигоны для утилизации.

**5. Мониторинг и контроль:** необходимо проводить мониторинг и контроль за всеми этапами управления медицинскими отходами, чтобы обеспечить

соответствие экологическим нормам и требованиям безопасности.

В целом, эффективная стратегия утилизации медицинских отходов должна быть комплексной и включать в себя мониторинг и анализ, обучение персонала, использование современных технологий и оборудования для обработки и утилизации отходов, а также соблюдение экологических норм и требований безопасности.

**Современное состояние проблемы сбора, хранения и утилизации медицинских отходов**

Сбор, хранение и утилизация медицинских отходов может быть сложной задачей из-за нескольких факторов. К числу распространенных проблем, связанных с утилизацией медицинских отходов, относятся:

- **Отсутствие надлежащей инфраструктуры:** Медицинские отходы требуют специализированной инфраструктуры для их утилизации, включая соответствующие хранилища, транспортные средства и очистные сооружения. Однако во многих частях мира отсутствует надлежащая инфраструктура для обращения с медицинскими отходами [6].

- **Недостаточная подготовка и осведомленность:** Многие медицинские работники и лица, занимающиеся утилизацией отходов, не имеют достаточной подготовки по вопросам надлежащего обращения и утилизации медицинских отходов, что приводит к неправильному обращению с отходами и повышению риска заражения.

- **Неправильная сегрегация и маркировка:** Для обеспечения безопасного обращения и утилизации медицинские отходы должны быть разделены в соответствии с их классификацией и надлежащим образом маркированы. Однако во многих случаях отсутствует надлежащая сортировка и маркировка отходов, что приводит к путанице и повышению риска несчастных случаев и инфекций.

- **Неадекватная нормативно-правовая база:** В некоторых частях мира отсутствует надлежащая нормативная база для управления медицинскими отходами, что приводит к ненадлежащей утилизации отходов.

- **Недостаточное финансирование:** Надлежащее управление медицинскими отходами требует значительных инвестиций в инфраструктуру, обучение и оборудование. Однако во многих случаях на управление медицинскими отходами не хватает финансирования.

- **Ограниченный доступ к лечебным учреждениям:** В некоторых районах существует ограниченное количество очистных сооружений для медицинских отходов, что может привести к накоплению отходов и повышению риска инфекций.

- **Недостаточная информированность населения:** Существует недостаточная осведомленность населения об опасности медицинских отходов и важности надлежащего обращения с ними. Это может привести к неправильной утилизации отходов населением, что еще больше усугубляет проблему.

В целом, для надлежащего обращения с медицинскими отходами необходима надлежащая инфраструктура, соответствующее обучение и

информированность, надлежащая сортировка и маркировка, надлежащая нормативно-правовая база, достаточное финансирование, доступ к очистным сооружениям и информированность населения. Решение этих проблем требует многостороннего подхода с участием правительства, медицинских работников, обработчиков отходов и общественности.

Для преодоления этих проблем во всем мире были предприняты различные инициативы по улучшению сбора, хранения и утилизации медицинских отходов. Эти инициативы включают:

- **Разработка руководящих принципов и правил:** Правительства и международные организации разработали руководящие принципы и правила для надлежащего обращения с медицинскими отходами. Эти руководства содержат стандарты по сегрегации, маркировке и утилизации отходов и помогают обеспечить надлежащее управление.

- **Программы обучения и повышения осведомленности:** Медицинские работники и обработчики отходов должны быть надлежащим образом обучены правильному обращению с медицинскими отходами и их утилизации. Для обучения медицинских работников и обработчиков отходов рискам, связанным с медицинскими отходами, и важности надлежащего обращения с ними были инициированы различные программы обучения и повышения осведомленности.

- **Создание очистных сооружений:** Создание очистных сооружений для медицинских отходов может помочь уменьшить накопление отходов и снизить риски заражения. Существуют различные технологии обработки, включая сжигание, автоклавирование и химическую обработку.

- **Кампании по информированию общественности:** Кампании по информированию общественности могут помочь просветить население об опасности медицинских отходов и важности надлежащего обращения с ними. Эти кампании могут помочь снизить количество случаев неправильного удаления медицинских отходов населением.

- **Инвестиции в инфраструктуру:** Для надлежащего обращения с медицинскими отходами необходима соответствующая инфраструктура. Правительствам и частным организациям необходимо инвестировать в инфраструктуру для сбора, хранения и утилизации медицинских отходов.

В заключение следует отметить, что надлежащее обращение с медицинскими отходами имеет решающее значение для защиты здоровья населения и окружающей среды. Проблемы, связанные с утилизацией медицинских отходов, требуют многостороннего подхода с участием правительства, медицинских работников, переработчиков отходов и общественности. Глобальные инициативы по улучшению сбора, хранения и утилизации медицинских отходов - это шаги в правильном направлении, но для обеспечения надлежащего обращения с медицинскими отходами необходимо сделать еще больше.

Важно отметить, что проблемы, связанные с утилизацией медицинских отходов, характерны не только для развивающихся стран. Даже развитые страны

сталкиваются с проблемами, связанными со сбором, хранением и утилизацией медицинских отходов. Одной из таких проблем является увеличение объема медицинских отходов в связи со старением населения и ростом заболеваемости хроническими болезнями.

Кроме того, пандемия COVID-19 еще больше подчеркнула необходимость надлежащего обращения с медицинскими отходами. Пандемия привела к резкому увеличению объемов производства медицинских отходов, включая средства индивидуальной защиты, маски и перчатки. Безопасное обращение и утилизация этих отходов имеют решающее значение для предотвращения передачи вируса и защиты здоровья населения.

Для решения этих проблем правительствам и медицинским организациям необходимо уделять первоочередное внимание надлежащему обращению с медицинскими отходами. Это включает в себя разработку надежных нормативных актов и руководящих принципов, инвестиции в инфраструктуру, а также программы обучения и повышения осведомленности медицинских работников и лиц, занимающихся утилизацией отходов. Также необходимы скоординированные усилия различных заинтересованных сторон для обеспечения безопасного и надлежащего обращения с медицинскими отходами.

Следует отметить, что надлежащее обращение с медицинскими отходами является важнейшим компонентом оказания медицинской помощи и охраны здоровья населения. Проблемы, связанные с утилизацией медицинских отходов, требуют согласованных усилий всех заинтересованных сторон для обеспечения надлежащего обращения, хранения и удаления медицинских отходов в целях защиты здоровья населения и окружающей среды.

Сбор, хранение и утилизация медицинских отходов являются одной из актуальных проблем экологической безопасности в Республике Казахстан. Организация данного процесса регулируется законодательством, однако, вопросы сбора, хранения и утилизации медицинских отходов в ряде случаев остаются нерешенными.

В настоящее время в Республике Казахстан существуют специализированные организации, занимающиеся управлением медицинскими отходами, которые осуществляют их сбор, транспортировку, временное хранение, обработку и утилизацию. Однако, не все медицинские учреждения соблюдают правила обращения с медицинскими отходами, что приводит к негативным последствиям для окружающей среды и здоровья людей.

Среди основных проблем можно выделить:

Недостаточное количество специализированных организаций, осуществляющих управление медицинскими отходами, особенно в регионах.

Низкий уровень осведомленности и неправильное обращение с медицинскими отходами со стороны медицинского персонала.

Недостаточная разработка мер по повышению экологической осведомленности населения и контроля за правильным обращением с медицинскими отходами.

Отсутствие четкого механизма контроля за процессом обращения с медицинскими отходами со стороны органов государственного надзора.

Отсутствие эффективных методов утилизации определенных типов медицинских отходов, включая отходы с высокой степенью инфекционности.

В целом, ситуация в области сбора, хранения и утилизации медицинских отходов в Республике Казахстан требует улучшения. Для этого необходимо проводить более эффективную работу по информированию и обучению медицинских работников, а также населения в целом, о правильной сортировке и утилизации медицинских отходов, а также разработать эффективные правовые механизмы для контроля за сбором, хранением и утилизацией медицинских отходов.

#### **Регламентирующие документы по сбору, хранению и утилизации медицинских отходов и охране окружающей среды от загрязнения**

Нормативные документы по сбору, хранению и утилизации медицинских отходов и защите окружающей среды от загрязнения могут различаться в разных странах и регионах. Однако некоторые общие нормативные документы и руководства включают:

**Базельская конвенция:** Базельская конвенция - это международный договор, целью которого является сокращение трансграничных перевозок опасных отходов и содействие экологически обоснованному управлению опасными отходами. Она распространяется на медицинские отходы и содержит рекомендации по обращению, транспортировке и удалению опасных отходов [16].

**Руководящие принципы Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ):** ВОЗ предоставляет рекомендации по безопасному обращению с отходами здравоохранения, включая медицинские отходы. Эти рекомендации охватывают сортировку, маркировку и хранение отходов, а также методы утилизации и обращения с отходами инфекционных пациентов [1][6].

**Рамочная директива Европейского союза по отходам:** Рамочная директива по отходам - это директива Европейского союза, которая обеспечивает правовую основу для управления отходами. Она включает положения по обработке и удалению опасных отходов, включая медицинские отходы [63].

**Положения Агентства по охране окружающей среды США (EPA):** EPA устанавливает правила обращения, транспортировки и удаления опасных отходов в Соединенных Штатах. Эти правила включают положения по обращению с медицинскими отходами, включая маркировку, хранение и утилизацию [37].

**Национальные нормативы и руководства:** Во многих странах существуют собственные национальные правила и рекомендации по обращению, хранению и утилизации медицинских отходов. Эти правила могут включать требования по обработке медицинских отходов, например, сжигание или автоклавирование.

В дополнение к этим нормативным документам могут также существовать местные рекомендации и правила, которым должны следовать медицинские организации и лица, занимающиеся утилизацией отходов. Для организаций здравоохранения важно постоянно обновлять соответствующие нормативные документы и рекомендации, чтобы обеспечить их соблюдение и защитить здоровье населения и

окружающую среду от вредного воздействия медицинских отходов.

Одним из основных документов является Кодекс Республики Казахстан от 7 июля 2020 года № 360-VI ЗРК. – «О здоровье народа и системе здравоохранения», в котором содержатся общие положения о порядке обращения с медицинскими отходами [12].

Также существует Приказ и.о. Министра здравоохранения Республики Казахстан от 25 декабря 2020 года № ҚР ДСМ-331/2020. – «Об утверждении Санитарных правил «Санитарно-эпидемиологические требования к сбору, использованию, применению, обезвреживанию, транспортировке, хранению и захоронению отходов производства и потребления», который устанавливает правила сбора, хранения, транспортировки и утилизации медицинских отходов, а также требования к упаковке и маркировке контейнеров для медицинских отходов.

В дополнение к этим документам существуют региональные и местные нормативные акты, устанавливающие порядок и требования к сбору, хранению и утилизации медицинских отходов. Кроме того, организации, занимающиеся обращением с медицинскими отходами, должны соответствовать требованиям экологического законодательства Республики Казахстан, в частности, по охране окружающей среды от загрязнения.

В Республике Казахстан основным нормативно-правовым актом, регулирующим сбор, хранение и утилизацию медицинских отходов, является Кодекс Республики Казахстан от 2 января 2021 года № 400-VI ЗРК. – «Экологический Кодекс Республики Казахстан» [17].

Кроме того, для регулирования данной сферы существует ряд приказов и нормативных документов:

Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 11 августа 2020 года № ҚР ДСМ -96/2020. «Об утверждении Санитарных правил «Санитарно-эпидемиологические требования к объектам здравоохранения» [9].

Таким образом, в Республике Казахстан есть ряд регламентирующих документов на государственном и региональном уровнях, которые регулируют сбор, хранение и утилизацию медицинских отходов и охрану окружающей среды от загрязнения.

**Заключение.** На основании вышеизложенного, можно сделать следующее заключение: общее количество медицинских отходов возрастает во всем мире, причиной этого являются увеличение количества медицинских учреждений, больных людей и применение одноразовых шприцев, предметов ухода за больными, бактериологических методов исследования и разнообразия диагностических приемов. В связи с этим проблема утилизации медицинских отходов особо актуальна. Также можно отметить, что управление медицинскими отходами сопряжено со множеством проблем. Это выражается в острой необходимости оценки и расширения местной инфраструктуры здравоохранения. В отсутствие финансовых и технологических ресурсов такие меры предосторожности, как сортировка отходов по

источникам, могут помочь уменьшить экологический ущерб, наносимый медицинскими отходами, а также снизить затраты на их утилизацию. В решении этой задачи может помочь регулярное обучение медицинского персонала безопасному управлению отходами. Аналогичным образом, деятельность по хранению, транспортировке и утилизации отходов может быть систематизирована путем разработки информационной системы управления.

**Вклад авторов:** Все авторы в равной мере принимали участие в поиске, проведении анализа и написании статьи.

**Конфликт интересов:** не заявлено.

**Финансирование:** это исследование не получило внешнего финансирования.

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. Безопасное управление отходами медико-санитарной деятельности. Краткая информация.
2. Глобальный анализ медицинских отходов в контексте COVID-19: положение дел, последствия и рекомендации. Доклад ВОЗ от 1 февраля 2022г. Женева
3. ЕИС ООС [Электронный ресурс]. URL: <https://oos.ecogeo.gov.kz/#> (дата обращения: 01.05.2023).
4. ЕЭП [Электронный ресурс]. URL: <https://ecportal.kz/> (дата обращения: 02.05.2023).
5. Киёк О.В., Полуанова Н.В., Черняева Н.О., Напримерова Л.В., Енина Э.Ю. Обращение с медицинскими отходами в условиях современного здравоохранения — проблемы и пути решения // Кубанский научный медицинский вестник. 2022. 29(3):121-134.
6. Медицинские отходы [Электронный ресурс]. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/health-care-waste> (дата обращения: 16.04.2023).
7. Национальный проект «Зелёный Казахстан» - Официальный информационный ресурс Премьер-Министра Республики Казахстан [Электронный ресурс]. URL: <https://primeminister.kz/ru/nationalprojects/nacionalnyy-proekt-zelyonyy-kazahstan-159217> (дата обращения: 02.05.2023).
8. Об утверждении Классификатора отходов - ИПС «Әділет» [Электронный ресурс]. URL: <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2100023903> (дата обращения: 02.05.2023).
9. Об утверждении Санитарных правил «Санитарно-эпидемиологические требования к объектам здравоохранения» - ИПС «Әділет» [Электронный ресурс]. URL: <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2000021080> (дата обращения: 01.05.2023).
10. Об утверждении Санитарных правил «Санитарно-эпидемиологические требования к сбору, использованию, применению, обезвреживанию, транспортировке, хранению и захоронению отходов производства и потребления» - ИПС «Әділет» [Электронный ресурс]. URL: <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2000021934> (дата обращения: 01.05.2023).
11. О внесении изменений и дополнений в Закон Республики Казахстан «Об охране окружающей среды» по вопросам отходов производства и потребления - ИПС «Әділет» [Электронный ресурс]. URL: [https://adilet.zan.kz/rus/docs/Z040000008\\_](https://adilet.zan.kz/rus/docs/Z040000008_) (дата обращения: 02.05.2023).
12. О Здоровье народа и системе здравоохранения - ИПС «Әділет» [Электронный ресурс]. URL: <https://adilet.zan.kz/rus/docs/K2000000360> (дата обращения: 03.05.2023).
13. О Концепции по переходу Республики Казахстан к «зеленой экономике» - ИПС «Әділет» [Электронный ресурс]. URL: <https://adilet.zan.kz/rus/docs/U1300000577> (дата обращения: 02.05.2023).
14. Русаков Н.В., Щербо А.П., Мироненко О.В. Обращение с медицинскими отходами: идеология, гигиена и экология // Экология человека. 2018; 7: 4–10. DOI: 10.33396/1728-0869-2018-7-4-10 <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-3-121-134>
15. Сертификация ISO 14001 Системы экологического менеджмента | ТОО «КАЗЭКСПОАУДИТ» [Электронный ресурс]. URL: <http://www.certification.kz/services/ecology.html> (дата обращения: 02.05.2023).
16. Соблюдение Базельской конвенции об опасных отходах и других химических веществах - Цели в области устойчивого развития - Европейская экономическая комиссия ООН [Электронный ресурс]. URL: <https://w3.unece.org/SDG/ru/Indicator?id=55> (дата обращения: 17.05.2023).
17. Экологический кодекс Республики Казахстан - ИПС «Әділет» [Электронный ресурс]. URL: <https://adilet.zan.kz/rus/docs/K2100000400> (дата обращения: 17.05.2023).
18. Abalkhail A., Alslamah T. Institutional Factors Associated with Infection Prevention and Control Practices Globally during the Infectious Pandemics in Resource-Limited Settings. // Vaccines. 2022. № 11 (10). С. 1811–1811.
19. Afesi-Dei C. [et al.]. Healthcare Facility Water, Sanitation and Hygiene Service Status and Barriers in Ethiopia: It's Implication for COVID-19 pandemic and Healthcare Acquired Infection Prevention 2022.
20. Afesi-Dei C., Appiah-Brempong M., Awuah E. Health-care waste management practices: The case of Ho Teaching Hospital in Ghana // Heliyon. 2023. № 4 (9).
21. Aika I.N., Enato E. Health care systems administrators' perspectives on antimicrobial stewardship and infection prevention and control programs across three healthcare levels: a qualitative study // Antimicrobial Resistance and Infection Control. 2022. № 1 (11). С. 157–157.
22. Alshehri D., Banjar H. Increasing Awareness of Proper Disposal of Unused and Expired Medication Using a Knowledge-Based Disposal Management System // Journal of Environmental and Public Health. 2022. (2022). С. 1797440–1797440.
23. Andeobu L., Wibowo S., Grandhi S. Medical Waste from COVID-19 Pandemic. A Systematic Review of

- Management and Environmental Impacts in Australia // International Journal of Environmental Research and Public Health 2022, Vol. 19, Page 1381. 2022. № 3 (19). С. 1381.
24. Awodele O., Adewoye A.A., Oparah A.C. Assessment of medical waste management in seven hospitals in Lagos, Nigeria // BMC Public Health. 2016. № 1 (16). С. 1–11.
25. Bansod H.S., Deshmukh P. Biomedical Waste Management and Its Importance: A Systematic Review // Cureus. 2023. № 2 (15). С. e34589–e34589.
26. Bayleyegn B. [et al.]. Knowledge, Attitude and Practice on Hospital-Acquired Infection Prevention and Associated Factors Among Healthcare Workers at University of Gondar Comprehensive Specialized Hospital, Northwest Ethiopia // Infection and Drug Resistance. 2021. (14). С. 259–266.
27. Büyüközkan G., Göçer F., Karabulut Y. A new group decision making approach with IF AHP and IF VIKOR for selecting hazardous waste carriers // Measurement. 2019. (134). С. 66–82.
28. Celik S. [et al.]. Multi-criteria evaluation of medical waste management process under intuitionistic fuzzy environment: A case study on hospitals in Turkey // Socio-Economic Planning Sciences. 2022. 526 p.
29. Cesaro A., Belgiorio V. Sustainability of Medical Waste Management in Different Sized Health Care Facilities. Waste and Biomass Valorization. 2017; 8(5): 1819–1827. Doi: 10.1007/s12649-016-9730-y
30. Cheng Y.W. [et al.]. Medical waste production at hospitals and associated factors // Waste Management (New York, N.Y.). 2008. № 1 (29). С. 440–444.
31. Chew X.Y. [u др.]. Circular economy of medical waste: novel intelligent medical waste management framework based on extension linear Diophantine fuzzy FDOSM and neural network approach // Environmental Science and Pollution Research International. 2023. (1). С. 33–40.
32. Dehal A., Vaidya A.N., Kumar A.R. Biomedical waste generation and management during COVID-19 pandemic in India: challenges and possible management strategies // Environmental Science and Pollution Research. 2022. № 10 (29). С. 14830–14845.
33. Directive 2010/75/EU of the European Parliament and of the Council of 24 November 2010 on industrial emissions (integrated pollution prevention and control) — European Environment Agency [Электронный ресурс]. <https://www.eea.europa.eu/policy-documents/directive-2010-75-eu-of> (дата обращения: 02.05.2023).
34. Diversion of waste from landfill in Europe [Электронный ресурс]. URL: <https://www.eea.europa.eu/ims/diversion-of-waste-from-landfill> (дата обращения: 02.05.2023).
35. Duong D. Improper disposal of medical waste costs health systems and the environment // CMAJ: Canadian Medical Association Journal = Journal de L'association Medicale Canadienne. 2023. № 14 (195). С. E518–E519.
36. Eren E., Tuzkaya U.R. Occupational health and safety-oriented medical waste management: A case study of Istanbul // Waste Manag. Res. 2019. 37(9): 876–884. DOI: 10.1177/0734242X19857802
37. Hazardous Waste Transportation | US EPA [Электронный ресурс]. URL: <https://www.epa.gov/hw/hazardous-waste-transportation> (дата обращения: 17.05.2023).
38. Horizon 2020 [Электронный ресурс]. URL: [https://research-and-innovation.ec.europa.eu/funding/funding-opportunities/funding-programmes-and-open-calls/horizon-2020\\_en](https://research-and-innovation.ec.europa.eu/funding/funding-opportunities/funding-programmes-and-open-calls/horizon-2020_en) (дата обращения: 02.05.2023).
39. Ilyas S., Srivastava R.R., Kim H. Disinfection technology and strategies for COVID-19 hospital and biomedical waste management // Science of The Total Environment. 2020. (749). С. 141652.
40. Jacob S. [et al.]. Handling and treatment strategies of biomedical wastes and biosolids contaminated with SARS-CoV-2 in waste environment // Environmental and Health Management of Novel Coronavirus Disease (COVID-19). 2021. С. 207–232.
41. Kashyap S., Ramaprasad A. Geographical and temporal analysis of bio-medical waste management in India // Geojournal. 2023. С. 10–19.
42. Khan B.A. [et al.]. Healthcare waste management in Asian developing countries: A mini review // <https://doi.org/10.1177/0734242X19857470>. 2019. № 9 (37). С. 863–875.
43. Kibria M.G. [et al.]. Plastic Waste: Challenges and Opportunities to Mitigate Pollution and Effective Management // International Journal of Environmental Research. 2023. № 1 (17). С. 20–20.
44. Lin S.P. [et al.]. Applications of atmospheric cold plasma in agricultural, medical, and bioprocessing industries // Applied Microbiology and Biotechnology. 2022. № 23 (106). С. 7737–7750.
45. Nandy S., Fortunato E., Martins R. Green economy and waste management: An inevitable plan for materials science // Progress in Natural Science: Materials International. 2022. № 1 (32). С. 1–9.
46. National Overview: Facts and Figures on Materials, Wastes and Recycling | US EPA [Электронный ресурс]. <https://www.epa.gov/facts-and-figures-about-materials-waste-and-recycling/national-overview-facts-and-figures-materials> (дата обращения: 29.04.2023).
47. Optimization of reverse logistics network for medical waste recycling - Abstract - Europe PMC [Электронный ресурс]. <https://europepmc.org/article/PMC/PMC10134689> (дата обращения: 01.05.2023).
48. Perteghella A., Vaccari M. Organic waste valorization through composting process: A full-scale case study in maxixe, mozambique // Environmental Engineering and Management Journal. 2017. № 8 (16). С. 1819–1826.
49. Projects with Healthcare Waste Components - Green Healthcare Waste [Электронный ресурс]. URL: <https://greenhealthcarewaste.org/projects/> (дата обращения: 02.05.2023).
50. Puška A., Stević Ž., Pamučar D. Evaluation and selection of healthcare waste incinerators using extended sustainability criteria and multi-criteria analysis methods // Environment, Development and Sustainability. 2022. № 9 (24). С. 11195–11225.
51. Rogowska J., Zimmermann A. Household Pharmaceutical Waste Disposal as a Global Problem-A Review // International Journal of Environmental Research and Public Health. 2022. № 23 (19). С. 15798–15798.

52. Saha S. *et al.* Healthcare waste management in the Tamale Central Hospital, northern Ghana. An assessment before the emergence of the COVID-19 pandemic in Ghana // *Environmental Challenges* (Amsterdam, Netherlands). 2021. (5). С. 100320–100320.
53. Safe Management of Wastes from Health-care Activities - Google Книги [Электронный ресурс]. URL: [https://books.google.kz/books?hl=ru&lr=&id=qLEXDAAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=Chartier+Y.+Emmanuel+J.+Pier+U.+Pruss+A.+Rushbrook+P.+Stringer+R.+Safe+management+of+wastes+from+health-care+activities+2014+WHO+Geneva+&ots=JmE-wYb\\_JR&sig=zFCE7K9ByHqh1nObp9scAWtzUyw&redir\\_esc=y#v=onepage&q&f=false](https://books.google.kz/books?hl=ru&lr=&id=qLEXDAAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=Chartier+Y.+Emmanuel+J.+Pier+U.+Pruss+A.+Rushbrook+P.+Stringer+R.+Safe+management+of+wastes+from+health-care+activities+2014+WHO+Geneva+&ots=JmE-wYb_JR&sig=zFCE7K9ByHqh1nObp9scAWtzUyw&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false) (дата обращения: 01.05.2023).
54. Saha S., Chaki R. IoT Based Smart Waste Management System in Aspect of COVID-19 // *Journal of Open Innovation: Technology, Market, and Complexity*. 2023. (9). С. 100048.
55. Sustainable healthcare waste management in the EU Circular Economy model | European Circular Economy Stakeholder Platform [Электронный ресурс]. URL: <https://circulareconomy.europa.eu/platform/en/toolkits-guidelines/sustainable-healthcare-waste-management-eu-circular-economy-model> (дата обращения: 02.05.2023).
56. Steven J. Microplastics in soils during the COVID-19 pandemic: Sources, migration and transformations, and remediation technologies // *The Science of the Total Environment*. 2023.
57. Takunda S., Steven J. Medical solid waste management status in Zimbabwe. // *Journal of Material Cycles and Waste Management*. 2023. № 2 (25). С. 717–732.
58. The World Health Report 2000: Health Systems: Improving Performance - World Health Organization - Google Книги [Электронный ресурс]. URL: [https://books.google.kz/books?hl=ru&lr=&id=luqgKK2euxoC&oi=fnd&pg=PR7&dq=WHO+The+world+health+report:+health+systems:+improving+performance+2000+World+Health+Organization+&ots=sNp6-8cJUa&sig=MH7sWPAswZjJbm\\_k2ic1MEBcHpQ&redir\\_esc=y#v=onepage&q=WHO+The+world+health+report+%3A+health+systems+%3A+improving+performance+2000+World+Health+Organization&f=false](https://books.google.kz/books?hl=ru&lr=&id=luqgKK2euxoC&oi=fnd&pg=PR7&dq=WHO+The+world+health+report:+health+systems:+improving+performance+2000+World+Health+Organization+&ots=sNp6-8cJUa&sig=MH7sWPAswZjJbm_k2ic1MEBcHpQ&redir_esc=y#v=onepage&q=WHO+The+world+health+report+%3A+health+systems+%3A+improving+performance+2000+World+Health+Organization&f=false) (дата обращения: 01.05.2023).
59. Thirunavukkarasu A. *et al.* Knowledge, attitude and practice towards bio-medical waste management among healthcare workers: a northern Saudi study // *PeerJ*. 2022. (10). С. e13773–e13773.
60. Tilahun D. *et al.* Healthcare waste management practice and its predictors among health workers in private health facilities in Ilu Aba Bor Zone, Oromia region, South West Ethiopia: a community-based cross-sectional study. // *BMJ Open*. 2023. № 2 (13). С. e067752–e067752.
61. Vaccari M. *et al.* From mixed to separate collection of solid waste: Benefits for the town of Zavidovići (Bosnia and Herzegovina) // *Waste Management*. 2013. № 2 (33). С. 277–286.
62. Wassie B. *et al.* Healthcare Waste Management Practices and Associated Factors in Private Clinics in Addis Ababa, Ethiopia // *Environmental Health Insights*. (16). С. 1–10.
63. Waste Framework Directive [Электронный ресурс]. URL: [https://environment.ec.europa.eu/topics/waste-and-recycling/waste-framework-directive\\_en](https://environment.ec.europa.eu/topics/waste-and-recycling/waste-framework-directive_en) (дата обращения: 17.05.2023).
64. Waste statistics - Statistics Explained [Электронный ресурс]. URL: [https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Waste\\_statistics](https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Waste_statistics) (дата обращения: 01.05.2023).
65. Widyatmika M.A., Bolia N.B. Understanding citizens' perception of waste composting and segregation // *Journal of Material Cycles and Waste Management*. 2023.
66. Yoon C.W. *et al.* A Review of Medical Waste Management Systems in the Republic of Korea for Hospital and Medical Waste Generated from the COVID-19 Pandemic // *Sustainability* (Switzerland). 2022. № 6 (14). С. 3678.
67. You S., Sonne C., Ok Y.S. Covid-19's unsustainable waste management // *Science*. 2020. № 6498 (368). С. 1438.
68. Zamparas M. *et al.* Medical waste management and environmental assessment in the Rio University Hospital, Western Greece // *Sustainable Chemistry and Pharmacy*. 2019. (13). С. 100163.
69. Zhou H. *et al.* A deep learning approach for medical waste classification // *Scientific Reports* 2022 12:1. 2022. № 1 (12). С. 1–9.
70. Zlaugotne B. *et al.* Quantitative and Qualitative Assessment of Healthcare Waste and Resource Potential Assessment // *Environmental and Climate Technologies*. 2022. № 1 (26). С. 64–74.

#### References: [1-18]

1. Bezopasnoe upravlenie otkhodami mediko-sanitarnoi deyatel'nosti. *Kratkaya informatsiya*. [Safe management of health care waste Brief information]. [in Russian]
2. *Global'nyi analiz meditsinskikh otkhodov v kontekste COVID-19: polozhenie del, posledstviya i rekomendatsii*. [Global analysis of medical waste in the context of COVID-19: status, implications and recommendations]. [About the health of the people and the health care system] Doklad VOZ ot 1 fevralya 2022g. Zheneva WHO report of 1 February 2022 Geneva], (accessed: 02.05.2023[in Russian]
3. EIS OOS [UIS for environmental protection] [Elektronnyi resurs]. <https://oos.ecogeo.gov.kz/#> [About the health of the people and the health care system (Accessed: 01.05.2023). [in Russian]
4. EEP [Elektronnyi resurs]. [SEP [electronic resource] URL: <https://ecoportal.kz/> (accessed: 02.05.2023)] [in Russian]
5. Kiek O.V., Polupanova N.V., Chernyaeva N.O., Naprimerova L.V., Enina E.Yu. Obrashchenie s meditsinskimi otkhodami v usloviyakh sovremennogo zdravookhraneniya — problemy i puti resheniya [Medical waste management in modern healthcare - problems and solutions]. *Kubanskii nauchnyi meditsinskii vestnik* [Kuban Scientific Medical Bulletin. 2022. 29(3):121-134.] [in Russian]
6. *Meditsinskie otkhody* [Medical waste]. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/health-care-waste> (Accessed: 16.04.2023). [in Russian]
7. *Natsional'nyi proekt «Zelenyi Kazakhstan» - Otfitsial'nyi informatsionnyi resurs Prem'er-Ministra Respubliki Kazakhstan* [National project "Green

Kazakhstan" - Official information resource of the Prime Minister of the Republic of Kazakhstan]. <https://primeminister.kz/ru/nationalprojects/nacionalnyy-proekt-zelyonyy-kazakhstan-159217> (Accessed: 02.05.2023). [in Russian]

8. *Ob utverzhdenii Klassifikatora otkhodov* [On approval of the Waste Classifier] [Electronic resource] - IPS «Adilet» [Elektronnyi resurs]. URL: <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2100023903>. - (Accessed: 02.05.2023). [in Russian]

9. *Ob utverzhdenii Sanitarnykh pravil «Sanitarno-epidemiologicheskie trebovaniya k ob'ektam zdravookhraneniya»* - IPS «Adilet» [On the approval of the Sanitary Rules "Sanitary and epidemiological requirements for healthcare facilities"] [URL: <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2000021080> (Accessed: 01.05.2023). [in Russian]

10. *Ob utverzhdenii Sanitarnykh pravil «Sanitarno-epidemiologicheskie trebovaniya k sboru, ispol'zovaniyu, primeneniyu, obezvezhivaniyu, transportirovke, khraneniyu i zakhroneniyu otkhodov proizvodstva i potrebleniya* [National project "Green Kazakhstan" - Official information resource of the Prime Minister of the Republic of Kazakhstan] *On the approval of the Sanitary Rules "Sanitary and epidemiological requirements for the collection, use, application, disposal, transportation, storage and disposal of production and consumption waste"* - <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2000021934>. - IPS "Adilet" (Accessed: 01.05.2023) [in Russian]

11. *O vnesenii izmenenii i dopolnenii v Zakon Respubliki Kazakhstan «Ob okhrane okruzhayushchei sredy» po voprosam otkhodov proizvodstva i potrebleniya* - IPS «Adilet» [On the introduction of amendments and additions to the Law of the Republic of Kazakhstan "On Environmental Protection" on the issues of production and consumption waste]. ([IPS "Adilet" [Electronic resource]. <https://adilet.zan.kz/rus/docs/Z040000008> (Accessed: 02.05.2023).] [in Russian]

12. *O zdorov'e naroda i sisteme zdravookhraneniya* - IPS «Adilet» [[About the health of the people and the health care system] [Elektronnyi resurs]. URL: <https://adilet.zan.kz/rus/docs/K2000000360> (Accessed: 03.05.2023). [in Russian]

13. *O Kontseptsii po perekhodu Respubliki Kazakhstan k «zelenoi ekonomike»* [On the Concept for the transition of the Republic of Kazakhstan to a "green economy"] - IPS «Adilet» [Elektronnyi resurs]. URL: <https://adilet.zan.kz/rus/docs/U1300000577> (Accessed: 02.05.2023). [in Russian]

14. Rusakov N.V., Shcherbo A.P., Mironenko O.V. *Obrashchenie s meditsinskimi otkhodami: ideologiya, gigiena i ekologiya* [Medical waste management: ideology, hygiene and ecology]. *Ekologiya cheloveka* [Human ecology]. 2018; 7: 4–10. DOI: 10.33396/1728-0869-2018-7-4-10. (Accessed: 01.05.2015) [in Russian]

15. *Sertifikatsiya ISO 14001 Sistemy ekologicheskogo menedzhmenta | TOO «KAZEKSPAUDIT»* [ISO 14001 Certification of Environmental Management Systems | LLP "KAZEXPOAUDIT"] [Elektronnyi resurs]. URL: <http://www.certification.kz/services/ecology.html> (accessed: 02.05.2023). [in Russian]

16. *Soblyudenie Bazel'skoi konventsii ob opasnykh otkhodakh i drugikh khimicheskikh veshchestvakh* - *Tseli v oblasti ustoichivogo razvitiya* - *Evropeiskaya ekonomicheskaya komissiya OON* [Compliance with the Basel Convention on Hazardous Wastes and Other Chemicals - Sustainable Development Goals - United Nations Economic Commission for Europe] [Elektronnyi resurs]. URL: <https://w3.unece.org/SDG/ru/Indicator?id=55> (accessed: 17.05.2023). [Electronic resource] [in Russian]

17. *Ekologicheskii Kodeks Respubliki Kazakhstan* [Environmental code of the Republic of Kazakhstan] - IPS «Adilet» <https://adilet.zan.kz/rus/docs/K2100000400> (accessed: 17.05.2023). [in Russian]

#### Контактная информация:

**Хайруллаева Назерке Зеринбекқызы** - Магистр медицинских наук по специальности «Медико-профилактическое дело», НАО «Медицинский университет Семей», ассистент кафедры общественного здравоохранения НАО «КазНМУ им. С.Д.Асфендиярова» г.Алматы, Республика Казахстан.

**Почтовый адрес:** Республика Казахстан, 050004, г. Алматы, ул. Макатаева, дом 88.

**e-mail:** [nazerke2399@mail.ru](mailto:nazerke2399@mail.ru)

**Телефон:** 87772895364



Получена: 12 Ноября 2023 / Принята: 14 Декабря 2023 / Опубликовано online: 28 декабря 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.6.028

УДК 61:378:51-057.875

## АНАЛИЗ ИТОГОВОЙ ОЦЕНКИ ДИСЦИПЛИН ОБУЧАЮЩИХСЯ ШКОЛЫ МЕДИЦИНЫ В 2022-2023 УЧЕБНОМ ГОДУ

**Алтай А. Дюсупов<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-0875-1020>

**Жанаргуль К. Смаилова<sup>1</sup>**, <http://orcid.org/0000-0002-4513-4614>

**Салтанат Е. Узбекова<sup>1</sup>**, <http://orcid.org/0000-0002-3673-1169>

**Ынкар О. Кайрханова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-9533-1723>

**Сауле Б. Маукаева<sup>1</sup>**, <http://orcid.org/0000-0002-2679-6399>

**Айнаш С. Оразалина<sup>1</sup>**, <http://orcid.org/0000-0003-4594-0138>

**Сауле К. Кожанова<sup>1</sup>**, <http://orcid.org/0000-0003-3807-9765>

**Дархан Е. Узбеков<sup>2</sup>**, <http://orcid.org/0000-0003-4399-460X>

**Айгуль Б. Дюсенбаева<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0009-0000-7552-4763>

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

<sup>2</sup> НАО «Евразийский национальный университет», г. Астана, Республика Казахстан.

### Резюме

**Введение.** В Медицинском Университете Семей (МУС) основой процесса обучения является академическая честность, реализация которой обеспечивается соблюдением объективных стандартов Лиги Академической честности. Эффективное обучение в медицинском вузе определяется достижением конечных результатов обучения, которые оцениваются по Итоговой Оценке Дисциплины (ИОД). В 2022-2023гг. анализ результатов ИОД бакалавров Школы Медицины был проведен как по критериям Лиги Академической честности с заранее установленным пороговым уровнем, так и по кривым распределения выставленных им оценок в соответствии с нормальным распределением (Bell Curve).

**Цель исследования.** Целью исследования было проведение анализа результатов итоговой оценки дисциплины бакалавров Школы Медицины 1 курса по образовательной программе (ОП) «Медицина» и 2-5 курсов по ОП «Общая медицина» за 2022-2023гг.

**Материал и методы.** Была проанализирована ИОД 1645 обучающихся по ОП «Общая медицина» и «Медицина» за 2022-2023гг. в программе SPSS statistics 20.0. По результатам проверки нормальности распределения был определен показатель критерия Колмогорова-Смирнова и уровень его статистической значимости. Определялись следующие параметры: значение медианы, стандартного отклонения нормального распределения оценок, среднее значение и доверительный интервал, соответствие оценок обучающихся шкале нормального распределения Bell Curve.

Нами также было проведено сравнение средних значений летних экзаменационных сессий 2021-2022 и 2022-2023 учебных годов применялся t-критерий Стьюдента для независимых выборок с нормальным распределением.

**Результаты.** По результатам анализа ИОД обучающихся нормальное распределение оценок наблюдалось по дисциплинам «Клеточный метаболизм», «Химические, молекулярные и физические основы жизни», «Костно-мышечная система в норме», «Казахский/Русский язык», «Введение в научные исследования и в биостатистику» на 1 курсе, по дисциплинам «Кардиореспираторная система в норме», «Мочеполовая система в норме», «Нервная система и органы чувств в норме», «Биологические основы болезней», «Основы клинической эпидемиологии и биостатистики», «Санитарная микробиология» на 2 курсе, по дисциплинам «Общая патология», «Патология нервной системы и органов чувств», «Патология кардиореспираторной системы», «Патология костно-мышечной системы», «Доказательная медицина и применение методов статистического анализа», «Безопасное материнство» на 3 курсе, по дисциплинам «Детские болезни в клинике», «Мочеполовая система в клинике», «Кардиореспираторная система в клинике», «Костно-мышечная система в клинике», «Проведение научных исследований в медицине», «Топографическая анатомия», «Общие вопросы клинической фармакологии» на 4 курсе, по дисциплинам «Основы общей врачебной практики», «Нервная система и органы чувств в клинике», «Кровь и лимфа в клинике», «Неотложная медицина», «Инфекционные болезни» на 5 курсе.

**Выводы.** Полученные данные могут свидетельствовать о качественном преподавании на данных дисциплинах, об объективной оценке знаний студентов, о соответствии методов преподавания и оценки, о профессионализме преподавателей. Сравнительный анализ средних значений ИОД в 2021-2022гг. и 2022-2023гг. показал, что в 2022-2023гг. по 1,2,3,4 курсам наблюдалось статистически значимое повышение среднего значения ИОД по сравнению с 2021-2022гг. ( $p=0,0001$ ). По 5 курсу также наблюдалось повышение среднего значения ИОД, но оно являлось статистически не значимым ( $p=0,339$ ), что свидетельствует об объективности расчета ИОД.

**Ключевые слова.** Итоговая оценка дисциплины, Лига академической честности, Bell Curve.

## Abstract

**ANALYSIS OF THE FINAL ASSESSMENT OF DISCIPLINES  
OF STUDENTS OF THE SCHOOL OF MEDICINE  
IN 2022-2023 ACADEMIC YEAR**

**Altai A. Dyusupov**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0875-1020>  
**Zhanargul K. Smailova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4513-4614>  
**Saltanat Ye. Uzbekova**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-3673-1169>  
**Ynkar O. Kairkhanova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9533-1723>  
**Saule B. Maukayeva**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-2679-6399>  
**Ainash S. Orazalina**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-4594-0138>  
**Saule K. Kozhanova**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-3807-9765>  
**Darkhan Ye. Uzbekov**<sup>2</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-4399-460X>  
**Aigul B. Dyusenbayeva**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0000-7552-4763>

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

<sup>2</sup> NCJSC «Eurasian National University», Astana c., Republic of Kazakhstan.

**Introduction.** At Semey Medical University (SMU), the basis of the learning process is academic integrity, the implementation of which is ensured by compliance with the objective standards of the Academic Integrity League. Effective training at the medical university is determined by the achievement of the final learning outcomes, which are evaluated by the Final Assessment of the Discipline (FAD) distribution curves of the grades assigned to them in accordance with the normal distribution (Bell Curve).

**Aim and purposes.** The purpose of the study was to analyze the results of the final assessment of the discipline of bachelors of the School of Medicine of the 1st year in the educational program (EP) «Medicine» and 2-5 courses in the EP «General Medicine» for 2022-2023.

**Material and methods.** The FAD of 1645 students in the EP «General Medicine» and «Medicine» for 2022-2023 was analyzed in the SPSS statistics 20.0 program. According to the results of checking the normality of the distribution, the Kolmogorov-Smirnov criterion indicator and the level of its statistical significance were determined. The following parameters were determined: the median value, the standard deviation of the normal distribution of grades, the average value and the confidence interval, and the correspondence of students' grades to the Bell Curve normal distribution scale.

We also compared the average values of the summer exam sessions for the 2021-2022 and 2022-2023 academic years using the Student t-test for independent samples with a normal distribution.

**Results.** According to the results of the analysis of the students' FAD, a normal distribution of grades was observed in the disciplines "Cellular metabolism", "Chemical, molecular and physical foundations of life", "Musculoskeletal system is normal", "Kazakh/Russian language", "Introduction to scientific research and biostatistics" in the 1st year, in the disciplines "Cardiorespiratory system is normal", "Genitourinary system is normal", "Nervous system and sensory organs are normal", "Biological foundations of diseases", "Fundamentals of clinical epidemiology and biostatistics", "Sanitary microbiology" in the 2nd year, in the disciplines of "General pathology", "Pathology of the nervous system and sensory organs", "Pathology of the cardiorespiratory system", "Pathology of the musculoskeletal system", "Evidence-based medicine and the use of statistical analysis methods", "Safe motherhood" in the 3rd year, in the disciplines "Childhood diseases in the clinic", "Genitourinary system in the clinic", "Cardiorespiratory system in the clinic", "Musculoskeletal system in the clinic", "Conducting scientific research in medicine", "Topographic anatomy", "General issues of clinical pharmacology" in the 4th year, in the disciplines "Fundamentals of general medical practice", "Nervous system and sensory organs in the clinic", "Blood and lymph in the clinic", "Emergency medicine", "Infectious diseases" in the 5th year.

**Conclusion.** The data obtained may indicate high-quality teaching in these disciplines, an objective assessment of students' knowledge, the conformity of teaching and evaluation methods, and the professionalism of teachers.

A comparative analysis of the average values of FAD in 2021-2022 and 2022-2023 was also carried out according to the Student's t-criterion. In 2022-2023, 1,2,3,4 courses showed a statistically significant increase in the average value of FAD compared to 2021-2022 ( $p=0.0001$ ). At the 5th course, an increase in the average value of FAD was also observed, but it was not statistically significant ( $p=0.339$ ). This may indicate the objectivity of the calculation of the FAD.

**Keywords:** *Final Assessment of the Discipline, Academic Integrity League, Bell Curve.*

Түйіндеме

**2022-2023 ОҚУ ЖЫЛЫНДАҒЫ МЕДИЦИНА МЕКТЕБІНІҢ БІЛІМ АЛУШЫЛАРЫНЫҢ ПӘНДЕРІН ҚОРЫТЫНДЫ БАҒАЛАУДЫ ТАЛДАУ****Алтай А. Дюсупов**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0875-1020>**Жанаргуль К. Смаилова**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-4513-4614>**Салтанат Е. Узебекова**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-3673-1169>**Ынкар О. Кайрханова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9533-1723>**Сауле Б. Маукаева**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-2679-6399>**Айнаш С. Оразалина**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-4594-0138>**Сауле К. Кожанова**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-3807-9765>**Дархан Е. Узебеков**<sup>2</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-4399-460X>**Айгуль Б. Дюсенбаева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0000-7552-4763><sup>1</sup> «Семей медицинский университеті» КЕАҚ, Семей қ., Қазақстан Республикасы;<sup>2</sup> «Еуразия ұлттық университеті» КЕАҚ, Астана қ., Қазақстан Республикасы.

**Кіріспе.** Семей медициналық университетінде (СМУ) оқу процесінің негізі Академиялық адалдық болып табылады, оны жүзеге асыру Академиялық адалдық лигасының объективті стандарттарын сақтаумен қамтамасыз етіледі. Медициналық ЖОО-да тиімді оқыту пәннің қорытынды бағасы (ПҚБ) бойынша бағаланатын оқытудың түпкілікті нәтижелеріне қол жеткізумен айқындалады. 2022-2023жж. Медицина мектебінің бакалавриат ПҚБ нәтижелерін талдау Академиялық адалдық лигасының критерийлері бойынша, алдын-ала белгіленген шекті деңгеймен және қалыпты үлестірімге (Bell Curve) сәйкес қойылған бағаларды бөлу қисықтарымен жүргізілді.

**Зерттеудің мақсаты.** 2022-2023 жылдарға арналған Медицина мектебінің "Медицина" білім беру бағдарламасы (ББ) бойынша 1 курс және «Жалпы медицина» ББ 2-5 курс бакалаврларының пәннің қорытынды бағалау нәтижелерін талдау.

**Материалдар мен әдістер.** SPSS statistics 20.0 бағдарламасында 2022-2023 жылдарға арналған "Жалпы медицина" және "Медицина" ББ бойынша 1645 білім алушының ПҚБ талданды. Бөлудің қалыпты жағдайын тексеру нәтижелері бойынша Колмогоров-Смирновтың өлшем көрсеткіші және оның статистикалық маңыздылығы анықталды. Келесі параметрлер анықталды: медиана мәні, бағалаудың қалыпты таралуының стандартты ауытқуы, орташа мән және сенімділік аралығы, білім алушылардың бағаларының Bell Curve қалыпты таралу шкаласына сәйкестігі.

Сондай-ақ, 2021-2022 және 2022-2023 оқу жылдарындағы жазғы емтихан сессияларының орташа мәндерін салыстыру мақсатында қалыпты таралумен тәуелсіз іріктеулер үшін Стьюденттің t-критерийі қолданылды.

**Нәтижелер.** Білім алушылардың ПҚБ талдау нәтижелері бойынша бағалардың қалыпты бөлінуі "жасушалық метаболизм", "өмірдің химиялық, молекулалық және физикалық негіздері", "қалыпты жағдайда тірек-қимыл жүйесі", "қазақ/орыс тілі", "Ғылыми зерттеулерге және биостатистикаға кіріспе" пәндері бойынша 1 курста, "кардиореспираторлық жүйе" пәндері бойынша байқалды қалыпты, "несеп-жыныс жүйесі қалыпты", "жүйке жүйесі және сезім мүшелері қалыпты", "аурулардың биологиялық негіздері", "клиникалық эпидемиология және биостатистика негіздері", "санитарлық микробиология" 2 курста, "жалпы патология" пәндері бойынша, "Жүйке жүйесі мен сезім мүшелерінің патологиясы", "кардиореспираторлық жүйенің патологиясы", "тірек - қимыл жүйесінің патологиясы", "дәлелді медицина және статистикалық талдау әдістерін қолдану", "Қауіпсіз ана болу" 3 курста, "клиникадағы балалар аурулары", "клиникадағы несеп-жыныс жүйесі", "кардиореспираторлық жүйе" пәндері бойынша клиникада, "клиникадағы тірек-қимыл жүйесі", "медицинада ғылыми зерттеулер жүргізу", "топографиялық анатомия", "клиникалық фармакологияның жалпы мәселелері" 4 курста, "жалпы дәрігерлік практика негіздері" пәндері бойынша, "Клиникадағы жүйке жүйесі мен сезім мүшелері", "клиникадағы Қан мен лимфа", "шұғыл медицина", "жұқпалы аурулар" 5-курста.

**Қорытындылар.** Алынған мәліметтер осы пәндер бойынша сапалы оқытуды, студенттердің білімін объективті бағалауды, оқыту мен бағалау әдістерінің сәйкестігін, оқытушылардың кәсібилігін көрсете алады.

Сондай-ақ студенттің t-критерийі бойынша 2021-2022жж. және 2022-2023жж. ПҚБ орташа мәндеріне салыстырмалы талдау жүргізілді. 2022-2023 жылдары 1,2,3,4 курс бойынша 2021-2022 жылдармен салыстырғанда ПҚБ орташа мәнінің статистикалық маңызды өсуі байқалды ( $p=0,0001$ ). 5-курс бойынша ПҚБ орташа мәнінің жоғарылауы байқалды, бірақ ол статистикалық тұрғыдан маңызды емес ( $p=0,339$ ). Бұл ПҚБ есептеудің объективтілігін көрсетуі мүмкін.

**Түйінді сөздер.** Пәннің қорытынды бағасы, Академиялық адалдық лигасының, Bell Curve.

**Библиографическая ссылка:**

Dyusupov A.A., Smailova Zh.K., Uzbekova S.Ye., Kairkhanova Y.O., Maukayeva S.B., Orazalina A.S., Kozhanova S.K., Uzbekov D.Ye., Dyusenbayeva A.B. Analysis of the final assessment of disciplines of students of the School of Medicine in 2022-2023 academic year // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 6, pp. 260-270. DOI 10.34689/SH.2023.25.6.028

Дюсупов А.А., Смаилова Ж.К., Узбекова С.Е., Кайрханова Ы.О., Маукаева С.Б., Оразалина А.С., Кожанова С.К., Узбеков Д.Е., Дюсенбаева А.Б. Анализ итоговой оценки дисциплин обучающихся Школы Медицины в 2022-2023 учебном году // *Наука и Здравоохранение*. 2023. 6(Т.25). С. 260-270. DOI 10.34689/SH.2023.25.6.028

Дюсупов А.А., Смаилова Ж.К., Узбекова С.Е., Кайрханова Ы.О., Маукаева С.Б., Оразалина А.С., Кожанова С.К., Узбеков Д.Е., Дюсенбаева А.Б. 2022-2023 Оқу жылындағы Медицина Мектебінің білім алушыларының пәндерін қорытынды бағалауды талдау // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2023. 6 (Т.25). Б. 260-270. DOI 10.34689/SH.2023.25.6.028

**Актуальность**

Одним из этапов в развитии образовательной системы государства является обретение самостоятельности вузов, для развития которой необходимо создание и укрепление саморегулирования высших учебных заведений. В международной практике это понимание привело к созданию американской Лиги плюща и британской группы "Рассел", являющимися локомотивами повышения качества образования, а вузы, вошедшие в них, – одними из самых престижных в мире. Опыт этих стран показал необходимость учреждения ассоциации университетов, целью которой является объединение усилий ведущих высших учебных заведений страны для повышения качества образования. В Казахстане такой ассоциацией стала образованная в 2018 году «Лига академической честности», основной целью которой является повышение качества образования посредством внедрения принципов академической честности и нетерпимости к ее нарушениям. Лигой разработаны Стандарты по оценке результатов обучения студентов, оценке журналов, рекомендуемых Лигой для публикации результатов исследований на основе общих критериев Лиги, по процедуре мониторинга и скрининга высших учебных заведений и по организации учебного процесса по кредитной технологии обучения [3,5,6,7].

В Медицинском Университете Семей (МУС) основой процесса обучения является академическая честность, реализация которой обеспечивается соблюдением объективных стандартов Лиги Академической честности. Эффективное обучение в медицинском вузе определяется достижением конечных результатов обучения [1,2,4,8]. О достижении конечных результатов обучения по дисциплинам судят по Итоговой Оценке Дисциплины (ИОД). В 2022-2023гг. анализ результатов итоговой оценки дисциплины обучающихся Школы Медицины был проведен как по критериям Лиги Академической честности с заранее установленным пороговым уровнем, так и по кривым распределения выставленных им оценок в соответствии с нормальным распределением (Bell Curve).

**Цель исследования.** Провести анализ результатов итоговой оценки дисциплины бакалавров Школы Медицины 1 курса по образовательной программе (ОП) «Медицина» и 2-5 курсов по ОП «Общая медицина» за 2022-2023гг.

**Материал и методы исследования.**

Была проанализирована ИОД 1645 обучающихся по ОП «Общая медицина» и «Медицина» за 2022-2023гг. в программе SPSS statistics 20.0. По результатам проверки нормальности распределения был определен показатель критерия Колмогорова-Смирнова и уровень его статистической значимости. Определялись следующие параметры: значение медианы, стандартного отклонения нормального распределения оценок, среднее значение и доверительный интервал, соответствие оценок обучающихся шкале нормального распределения Bell Curve. Bell Curve (кривая распределения оценок) – диаграмма распределения оценок обучающихся в соответствии с нормальным распределением, где 10% - доля обучающихся, получивших оценку «отлично» (90-100%), 25% - доля обучающихся, получивших оценку «хорошо» (70-89%), 30% - доля обучающихся, получивших оценку «удовлетворительно» (60-69%), 25% - доля обучающихся, получивших оценку «удовлетворительно» (50-59%), 10% - доля обучающихся, получивших оценку «неудовлетворительно» (0-49%).

Нами также было проведено сравнение средних значений летних экзаменационных сессий 2021-2022 и 2022-2023 учебных годов применялся t-критерий Стьюдента для независимых выборок с нормальным распределением.

Итоговая оценка дисциплины рассчитывается из двух компонентов: формативного оценивания (ФО) и суммативного оценивания (СО) и утверждается решением Академического Комитета. На всех уровнях обучения, в том числе в бакалавриате ИОД рассчитывается по формуле ИОД = ФО x 0,6 + СО x 0,4, то есть, формативное оценивание составляет 60%, а суммативное оценивание составляет 40% итоговой оценки дисциплины. Формативное оценивание включает среднюю текущую оценку - оценку подготовки студента (80%) и среднюю формативную оценку рубежного контроля (20%). Суммативное оценивание включает 2 этапа: 1 этап – экзамен по освоению практической части дисциплины (50%); 2 этап – промежуточный контроль в виде письменного/устного экзамена или тестового контроля (50%).

**Результаты исследования.**

Анализ ИОД в 2022-2023гг. по образовательным программам (ОП) «Общая медицина» и «Медицина» проводился у 1645 обучающихся. Контингент студентов представлен в таблице 1.

Таблица 1.

Контингент обучающихся ОП «Общая медицина», «Медицина». (Table 1. Contingent of "General Medicine", "Medicine" Educational programs students).

| Курс         | Грант      | Грант Акима | На платной основе |
|--------------|------------|-------------|-------------------|
| 1 курс       | 141        | 75          | 162               |
| 2 курс       | 134        | 51          | 90                |
| 3 курс       | 177        | 39          | 69                |
| 4 курс       | 224        | 57          | 57                |
| 5 курс       | 272        | 63          | 34                |
| <b>Всего</b> | <b>948</b> | <b>285</b>  | <b>412</b>        |

Обучающиеся 1 курса сдавали экзамены по дисциплинам: «Информационно-коммуникационные технологии», «Иностранный язык», «Казахский/Русский язык», «Клеточный метаболизм», «Наследственность и

ткани», «Введение в научные исследования и в биостатистику», «Химические, молекулярные и физические основы жизни», «Костно-мышечная система в норме», «Общественное здоровье», «История Казахстана», «Физическая культура». Критерии ИОД студентов 1 курса представлены в таблице 2.

Как видно из таблицы 2 нормальное распределение данных наблюдается по дисциплинам «Казахский / Русский язык», «Клеточный метаболизм», «Введение в научные исследования и в биостатистику», «Химические, молекулярные и физические основы жизни» и «Костно-мышечная система в норме». Причем, значение критерия нормальности Колмогорова-Смирнова по дисциплине «Костно-мышечная система в норме» составляет 0,212, а по остальным четырем дисциплинам – 0,200.

Таблица 2.

Критерии итоговой оценки дисциплины студентов 1 курса.

(Table 2. Criteria for the final assessment of the discipline of 1<sup>st</sup> year students).

| Дисциплина   | Среднее | 95% доверительный интервал для среднего | Стандартное отклонение | Критерий нормальности-Колмогорова-Смирнова |
|--|---------|---|------------------------|--|
| Информационно-коммуникационные технологии          | 85,395  | 84,411-86,378                           | 9,7524                 | 0,000                                      |
| Иностранный язык                                   | 80,068  | 78,718-81,419                           | 13,3883                | 0,000                                      |
| Казахский/ Русский язык                            | 84,068  | 83,180-84,957                           | 8,8049                 | 0,200                                      |
| Клеточный метаболизм                               | 76,68   | 75,78-77,98                             | 10,908                 | 0,200                                      |
| Наследственность и ткани                           | 77,476  | 76,317-78,635                           | 11,5214                | 0,000                                      |
| Введение в научные исследования и в биостатистику  | 76,858  | 75,918-77,798                           | 9,3202                 | 0,200                                      |
| Химические, молекулярные и физические основы жизни | 71,30   | 70,08-72,52                             | 12,144                 | 0,200                                      |
| Костно-мышечная система в норме                    | 72,51   | 71,17-73,85                             | 13,304                 | 0,212                                      |
| Общественное здоровье                              | 77,79   | 77,02-78,55                             | 7,635                  | 0,002                                      |
| История Казахстана                                 | 82,784  | 82,021-83,547                           | 7,5626                 | 0,000                                      |
| Физическая культура                                | 86,99   | 86,26-87,71                             | 7,178                  | 0,000                                      |

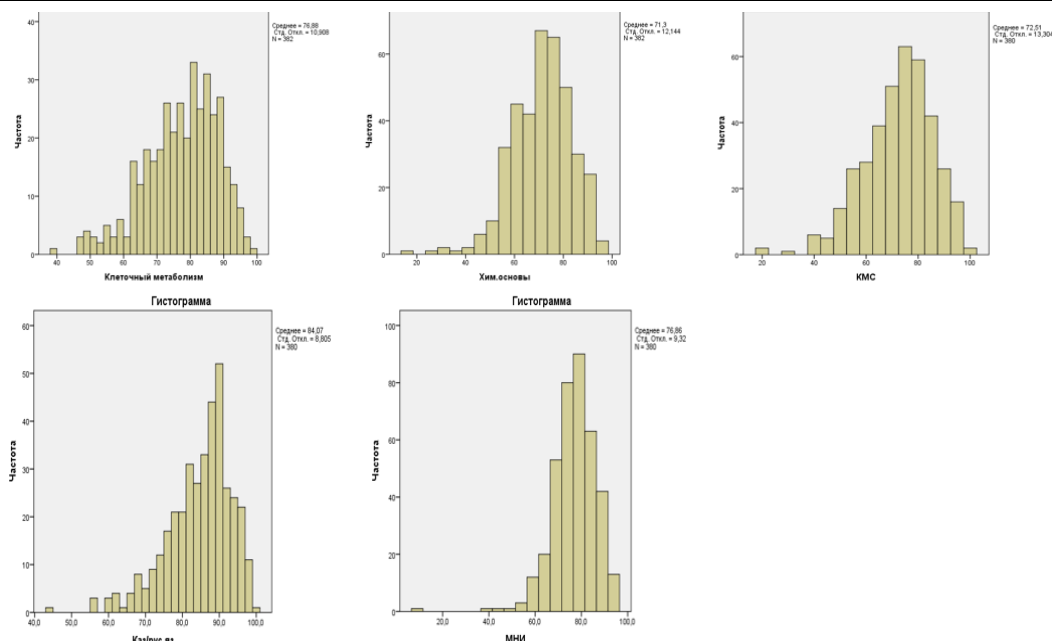


Рисунок 1. Гистограммы распределения оценок дисциплин «Клеточный метаболизм», «Химические, молекулярные и физические основы жизни», «Костно-мышечная система в норме», «Казахский/русский язык» и «Введение в научные исследования и в биостатистику».

(Figure 1. Histograms of distribution of grades in the "Cellular Metabolism" disciplines, "Chemical, molecular and physical foundations of life", "The musculoskeletal system is normal", "Kazakh/Russian language" and "Introduction to scientific research and biostatistics").

На рисунке 1 представлено графическое изображение распределения оценок дисциплин «Клеточный метаболизм», «Химические, молекулярные и физические основы жизни», «Костно-мышечная система в норме», «Казахский/русский язык» и «Введение в научные исследования и в биостатистику» в соответствии со шкалой нормального распределения Bell Curve.

По результатам ИОД обучающихся 1 курса: по дисциплинам «Клеточный метаболизм», «Химические, молекулярные и физические основы жизни», «Костно-мышечная система в норме», «Казахский/Русский язык», «Введение в научные исследования и в биостатистику» как значения критерия нормальности

Колмогорова-Смирнова, так и их графические изображения максимально соответствуют нормальному распределению оценок Bell Curve.

Обучающиеся 2 курса сдавали экзамены по дисциплинам: «Кардиореспираторная система в норме», «Мочеполовая система в норме», «Биологические основы болезней», «Кровь и лимфа в норме», «Пищеварительная и эндокринная система в норме», «Нервная система и органы чувств в норме», «Основы клинической эпидемиологии и биостатистики», «Санитарная микробиология», «Философия», «Модуль социально-политических дисциплин», «Основы бизнеса и предпринимательства», «Физическая культура». В Таблице 3 приведены критерии ИОД студентов 2 курса.

Таблица 3.

**Критерии итоговой оценки дисциплины студентов 2 курса.**

(Table 3. Criteria for the final assessment of the discipline of 2nd year students).

| Дисциплина                                       | Среднее | 95% доверительный интервал для среднего | Стандартное отклонение | Критерий нормальности-Колмогорова-Смирнова |
|--|---------|---|------------------------|--|
| Кардиореспираторная система в норме              | 70,70   | 69,46-71,95                             | 10,464                 | 0,200                                      |
| Мочеполовая система в норме                      | 76,71   | 75,63-77,79                             | 9,068                  | 0,105                                      |
| Биологические основы болезней                    | 75,83   | 75,07-76,59                             | 6,405                  | 0,081                                      |
| Кровь и лимфа в норме                            | 75,39   | 74,51-76,26                             | 7,368                  | 0,022                                      |
| Пищеварительная и эндокринная система в норме    | 72,91   | 71,72-74,1                              | 9,972                  | 0,002                                      |
| Нервная система и органы чувств в норме          | 72,67   | 71,55-73,78                             | 9,371                  | 0,201                                      |
| Основы клинической эпидемиологии и биостатистики | 73,99   | 73,07-74,86                             | 7,526                  | 0,200                                      |
| Санитарная микробиология                         | 82,69   | 81,67-83,72                             | 5,632                  | 0,200                                      |
| Философия  | 89,50   | 88,78-90,22                             | 6,071                  | 0,000                                      |
| Модуль социально-политических дисциплин          | 88,41   | 87,91-88,91                             | 4,204                  | 0,000                                      |
| Основы бизнеса и предпринимательства             | 81,57   | 80,45-82,70                             | 7,111                  | 0,000                                      |
| Физическая культура                              | 86,90   | 85,89-87,90                             | 8,465                  | 0,000                                      |

Как видно из таблицы 3 нормальное распределение данных наблюдается по дисциплинам «Кардиореспираторная система в норме», «Мочеполовая система в норме», «Нервная система и органы чувств в норме», «Биологические основы болезней», «Основы клинической эпидемиологии и биостатистики» и «Санитарная микробиология». Значение критерия нормальности Колмогорова-Смирнова по дисциплинам «Кардиореспираторная система в норме», «Основы клинической эпидемиологии и биостатистики» и «Санитарная микробиология» составляет 0,200, по дисциплине «Нервная система и органы чувств в норме» - 0,201, по дисциплине «Биологические основы болезней» – 0,081, по дисциплине «Мочеполовая система в норме» - 0,105.

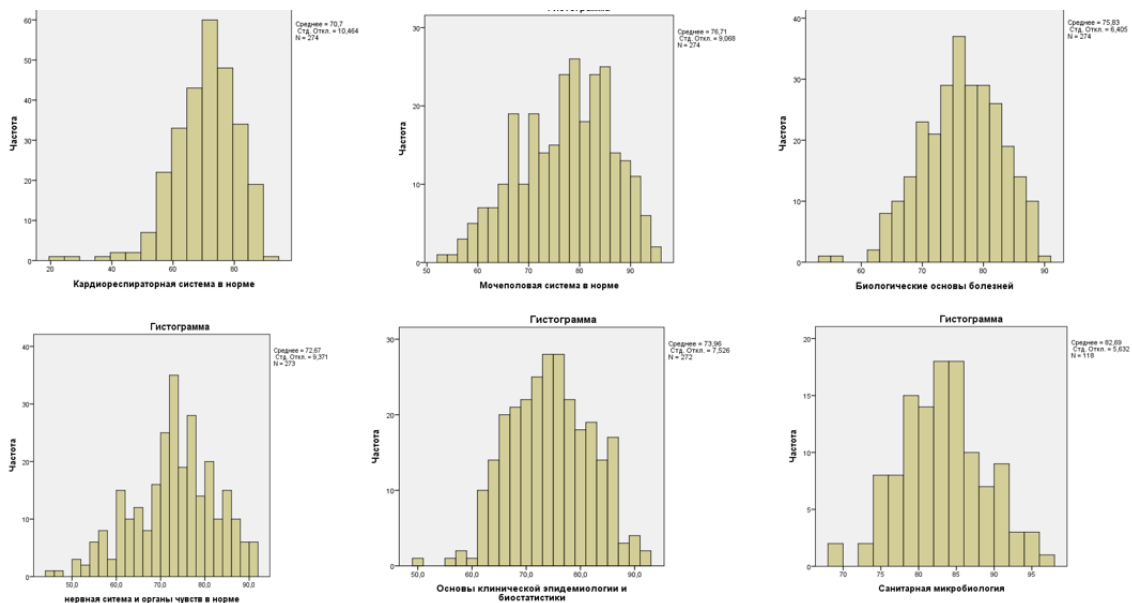
На рисунке 2 представлено графическое изображение распределения оценок дисциплин «Кардиореспираторная система в норме», «Мочеполовая система в норме», «Биологические основы болезней», «Нервная система и органы чувств в норме», «Основы клинической эпидемиологии и биостатистики» и «Санитарная микробиология» в соответствии со шкалой нормального распределения Bell Curve.

По результатам ИОД обучающихся 2 курса: по дисциплинам «Кардиореспираторная система в норме»,

«Мочеполовая система в норме», «Биологические основы болезней», «Нервная система и органы чувств в норме», «Основы клинической эпидемиологии и биостатистики» и «Санитарная микробиология» как значения критерия нормальности Колмогорова-Смирнова, так и их графические изображения максимально соответствуют нормальному распределению оценок Bell Curve.

Обучающиеся 3 курса сдавали экзамены по дисциплинам: «Общая патология», «Патология нервной системы и органов чувств», «Патология кардиореспираторной системы», «Патология кровеносно-лимфатической системы», «Патология костно-мышечной системы», «Патология мочеполовой системы», «Патология детского возраста», «Патология пищеварительной и эндокринной системы», «Микробиология», «Навыки эффективного общения с больным», «Доказательная медицина и применение методов статистического анализа», «Безопасное материнство», «Основы лабораторной диагностики», «Лучевая диагностика заболеваний МПС», «ЭКГ в пропедевтике внутренних болезней», «Современные методы диагностики заболеваний костно-мышечной системы», «Учебная практика».

В Таблице 4 приведены критерии ИОД студентов 3 курса.



**Рисунок 2. Гистограммы распределения оценок дисциплин «Кардиореспираторная система в норме», «Мочеполовая система в норме», «Биологические основы болезней», «Нервная система и органы чувств в норме», «Основы клинической эпидемиологии и биостатистики» и «Санитарная микробиология».**

(Figure 2. Histograms of the distribution of scores for the disciplines “Cardiorespiratory system is normal”, “The genitourinary system is normal”, “Biological basis of diseases”, “The nervous system and sensory organs are normal”, “Fundamentals of clinical epidemiology and biostatistics” and “Sanitary microbiology”).

Таблица 4.

**Критерии итоговой оценки дисциплины студентов 3 курса.**

(Table 4. Criteria for the final assessment of the discipline of 3<sup>rd</sup> year students).

| Дисциплина  | Среднее | 95% доверительный интервал для среднего | Стандартное отклонение | Критерий нормальности-Колмогорова-Смирнова |
|---|---------|---|------------------------|--|
| Общая патология   | 78,927  | 77,997-79,857                           | 8,0173                 | 0,066                                      |
| Патология кроветворно-лимфатической системы                         | 83,382  | 81,633-83,130                           | 6,4533                 | 0,005                                      |
| Патология костно-мышечной системы                                   | 74,249  | 73,306-75,180                           | 8,0808                 | 0,063                                      |
| Патология кардиореспираторной системы                               | 76,88   | 76,046-77,711                           | 7,174                  | 0,200                                      |
| Патология мочеполовой системы                                       | 78,97   | 78,340-79,604                           | 5,451                  | 0,000                                      |
| Патология нервной системы и органов чувств                          | 78,01   | 77,052-78,876                           | 7,431                  | 0,203                                      |
| Патология детского возраста   | 81,9    | 81,133-82,666                           | 6,609                  | 0,001                                      |
| Патология пищеварительной и эндокринной системы                     | 80      | 80,061-81,474                           | 6,091                  | 0,000                                      |
| Микробиология   | 75,99   | 75,122-76,864                           | 7,512                  | 0,000                                      |
| Навыки эффективного общения с больным                               | 91,31   | 90,960-91,665                           | 3,036                  | 0,000                                      |
| Доказательная медицина и применение методов статистического анализа | 78,35   | 77,42-79,27                             | 8,038                  | 0,068                                      |
| Безопасное материнство  | 82,14   | 80,323-83,949                           | 5,963                  | 0,200                                      |
| Лучевая диагностика заболеваний МПС                                 | 77,06   | 75,209-78,909                           | 5,303                  | 0,029                                      |
| Основы лабораторной диагностики                                     | 86,89   | 85,862-87,913                           | 5,115                  | 0,000                                      |
| Современные методы диагностики заболеваний КМС                      | 86,30   | 84,49-88,10                             | 6,154                  | 0,000                                      |
| ЭКГ в пропедевтике внутренних болезней                              | 76,62   | 74,044-79,198                           | 10,482                 | 0,024                                      |
| Учебная практика  | 95,08   | 94,610-95,543                           | 4,024                  | 0,000                                      |

Как видно из таблицы 4 нормальное распределение данных наблюдается по дисциплинам «Общая патология», «Патология нервной системы и органов чувств», «Патология кардиореспираторной системы», «Патология костно-мышечной системы», «Доказательная медицина и применение методов статистического анализа» и «Безопасное материнство». Значение критерия нормальности Колмогорова-Смирнова по дисциплинам «Патология кардиореспираторной систе-

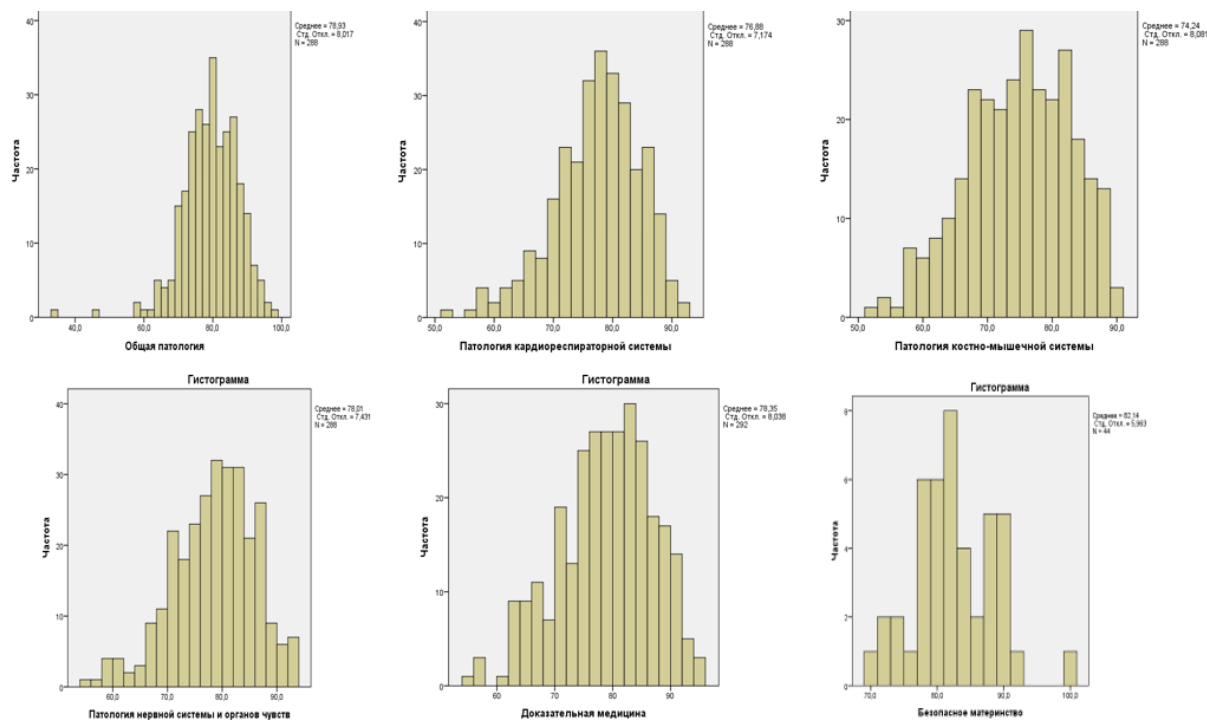
мы» и «Безопасное материнство» составляет 0,200, по дисциплине «Общая патология» - 0,066, по дисциплине «Патология костно-мышечной системы» - 0,063, по дисциплине «Патология нервной системы и органов чувств» - 0,203, по дисциплине «Доказательная медицина и применение методов статистического анализа» - 0,068.

На рисунке 3 представлено графическое изображение распределения оценок дисциплин «Общая патология»,



«Патология нервной системы и органов чувств», «Патология кардиореспираторной системы», «Патология костно-мышечной системы», «Доказательная медицина и

применение методов статистического анализа» и «Безопасное материнство» в соответствии со шкалой нормального распределения Bell Curve.



**Рисунок 3. Гистограммы распределения оценок дисциплин «Общая патология», «Патология нервной системы и органов чувств», «Патология кардиореспираторной системы», «Патология костно-мышечной системы», «Доказательная медицина и применение методов статистического анализа» и «Безопасное материнство».**

(Figure 3. Histograms of the distribution of scores in the disciplines "General pathology", "Pathology of the nervous system and sensory organs", "Pathology of the cardiorespiratory system", "Pathology of the musculoskeletal system", "Evidence-based medicine and the use of statistical analysis methods" and "Safe motherhood").

По результатам ИОД обучающихся 3 курса: по дисциплинам «Общая патология», «Патология нервной системы и органов чувств», «Патология кардиореспираторной системы», «Патология костно-мышечной системы», «Доказательная медицина и применение методов статистического анализа» и «Безопасное материнство» как значения критерия нормальности Колмогорова-Смирнова, так и их графические изображения максимально соответствуют нормальному распределению оценок Bell Curve.

Обучающиеся 4 курса сдавали экзамены по дисциплинам «Детские болезни в клинике», «Костно-мышечная система в клинике», «Мочеполовая система в клинике», «Кардиореспираторная система в клинике», «Инфекционный контроль», «Топографическая анатомия», «Общие вопросы клинической фармакологии», «Периоперационный период в хирургии», «Проведение научных исследований в медицине». В Таблице 5 приведены критерии ИОД студентов 4 курса.

Таблица 5.

**Критерии итоговой оценки дисциплины студентов 4 курса.**

(Table 5. Criteria for the final assessment of the discipline of 4<sup>th</sup> year students).

| Дисциплина                                 | Среднее | 95% доверительный интервал для среднего | Стандартное отклонение | Критерий нормальности-Колмогорова-Смирнова |
|--|---------|---|------------------------|--|
| Детские болезни в клинике                  | 81,22   | 80,589-81,847                           | 5,807                  | 0,200                                      |
| Мочеполовая система в клинике              | 84,29   | 83,75-84,84                             | 5,03                   | 0,200                                      |
| Костно-мышечная система в клинике          | 78,37   | 77,637-79,111                           | 6,879                  | 0,212                                      |
| Кардиореспираторная система в клинике      | 81,4    | 80,81-81,98                             | 5,455                  | 0,200                                      |
| Проведение научных исследований в медицине | 81,59   | 81,06-82,11                             | 4,945                  | 0,068                                      |
| Общие вопросы клинической фармакологии     | 83,88   | 83,195-84,575                           | 6,449                  | 0,320                                      |
| Периоперационный период в хирургии         | 90,31   | 89,97-90,66                             | 3,206                  | 0,000                                      |
| Топографическая анатомия                   | 77,76   | 77,07-78,46                             | 6,451                  | 0,312                                      |
| Инфекционный контроль                      | 80,73   | 80,136-81,319                           | 5,464                  | 0,002                                      |

Как видно из таблицы 5 нормальное распределение данных наблюдается по дисциплинам «Детские болезни в клинике», «Мочеполовая система в клинике»,

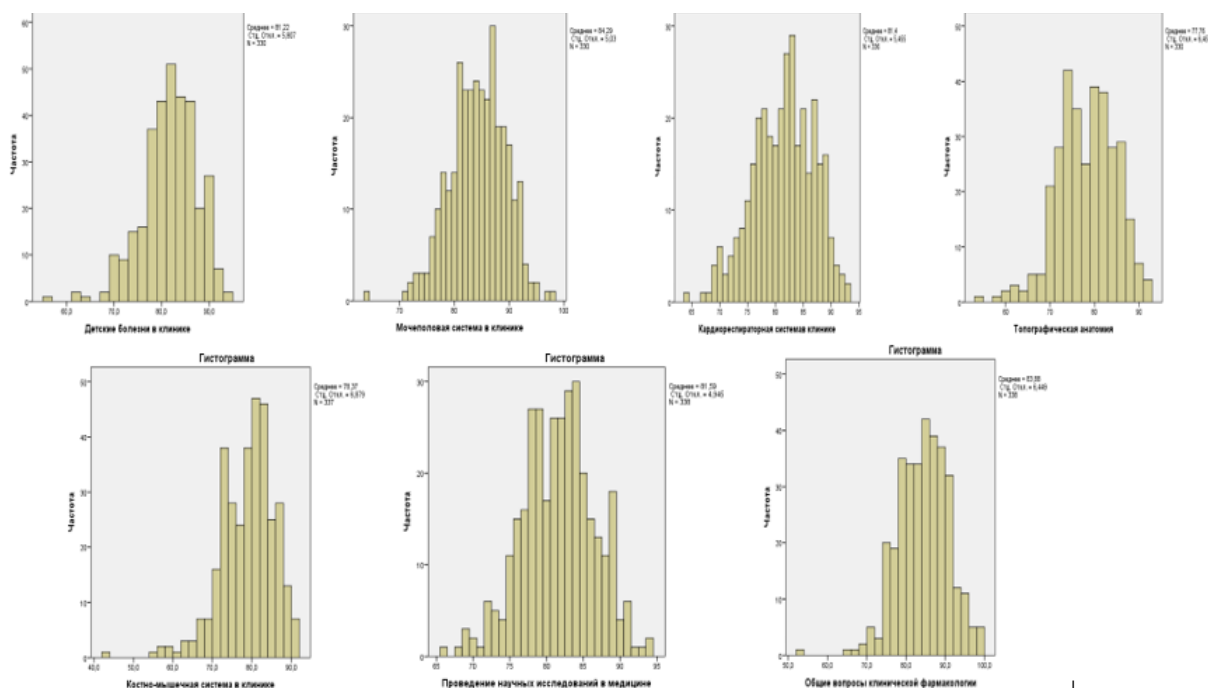
«Кардиореспираторная система в клинике», «Костно-мышечная система в клинике», «Проведение научных исследований в медицине», «Топографическая

анатомия», «Общие вопросы клинической фармакологии». Значение критерия нормальности Колмогорова-Смирнова по дисциплинам «Детские болезни в клинике», «Мочеполовая система в клинике», «Кардиореспираторная система в клинике» составляет 0,200, по дисциплине «Костно-мышечная система в клинике» - 0,212, по дисциплине «Проведение научных исследований в медицине» - 0,068, по дисциплине «Общие вопросы клинической фармакологии» - 0,320, по дисциплине «Топографическая анатомия» - 0,312.

На рисунке 4 представлено графическое изображение распределения оценок дисциплин «Детские болезни в клинике», «Мочеполовая система в клинике», «Кардиореспираторная система в клинике», «Костно-

мышечная система в клинике», «Проведение научных исследований в медицине», «Топографическая анатомия», «Общие вопросы клинической фармакологии» в соответствии со шкалой нормального распределения Bell Curve.

По результатам ИОД обучающихся 4 курса: по дисциплинам «Детские болезни в клинике», «Мочеполовая система в клинике», «Кардиореспираторная система в клинике», «Костно-мышечная система в клинике», «Проведение научных исследований в медицине», «Топографическая анатомия», «Общие вопросы клинической фармакологии» как значения критерия нормальности Колмогорова-Смирнова, так и их графические изображения максимально соответствуют нормальному распределению оценок Bell Curve.



**Рисунок 4. Гистограммы распределения оценок дисциплин «Детские болезни в клинике», «Мочеполовая система в клинике», «Кардиореспираторная система в клинике», «Костно-мышечная система в клинике», «Проведение научных исследований в медицине», «Топографическая анатомия», «Общие вопросы клинической фармакологии».**

(Figure 4. Histograms of the distribution of assessments in the disciplines “Childhood diseases in the clinic”, “Genitourinary system in the clinic”, “Cardiorespiratory system in the clinic”, “Musculoskeletal system in the clinic”, “Conducting scientific research in medicine”, “Topographic anatomy”, “General issues of clinical pharmacology”).

Обучающиеся 5 курса сдавали экзамены по дисциплинам «Основы общей врачебной практики», «Нервная система и органы чувств в клинике», «Кровь и лимфа в клинике», «Анестезиология и реаниматология», «Судебная

медицина», «Неотложная медицина», «Инфекционные болезни», «Организация системы здравоохранения». В Таблице 6 приведены критерии ИОД студентов 5 курса.

Таблица 6.

**Критерии итоговой оценки дисциплины студентов 5 курса.**

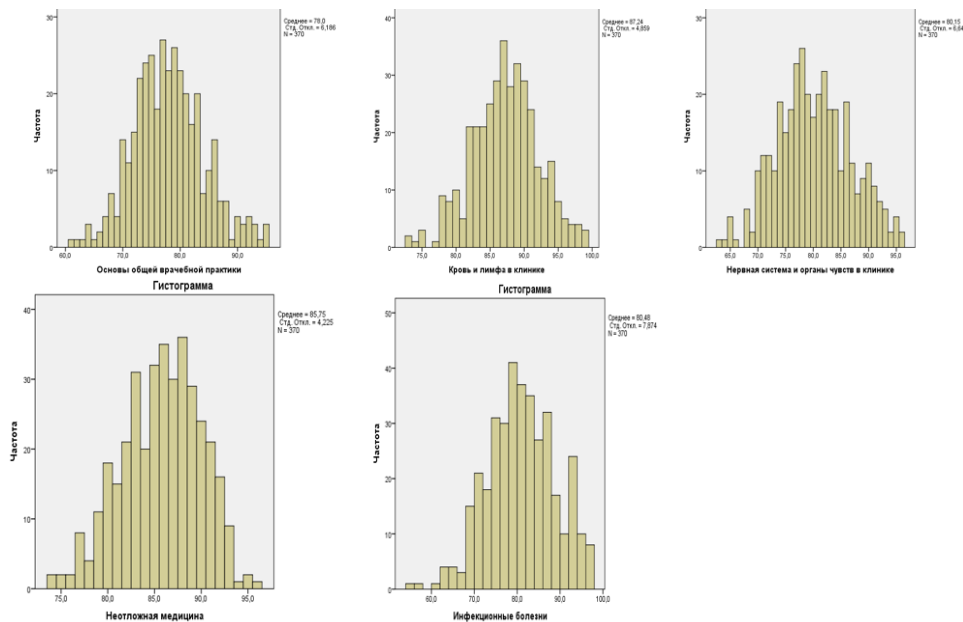
(Table 5. Criteria for the final assessment of the discipline of 5<sup>th</sup> year students).

| Дисциплина                                | Среднее | 95% доверительный интервал для среднего | Стандартное отклонение | Критерий нормальности-Колмогорова-Смирнова |
|---|---------|---|------------------------|--|
| Основы общей врачебной практики           | 78,00   | 77,37-78,63                             | 6,186                  | 0,210                                      |
| Нервная система и органы чувств в клинике | 80,15   | 79,48-80,83                             | 6,647                  | 0,132                                      |
| Кровь и лимфа в клинике                   | 87,24   | 86,74-87,74                             | 4,859                  | 0,064                                      |
| Анестезиология и реаниматология           | 85,47   | 85,00-85,97                             | 4,717                  | 0,010                                      |
| Судебная медицина                         | 87,47   | 86,97-87,96                             | 4,842                  | 0,000                                      |
| Неотложная медицина                       | 85,75   | 85,31-86,18                             | 4,225                  | 0,100                                      |
| Инфекционные болезни                      | 80,48   | 79,68-81,29                             | 7,874                  | 0,175                                      |
| Организация системы здравоохранения       | 87,54   | 87,01-88,07                             | 5,221                  | 0,000                                      |

Как видно из таблицы 6 нормальное распределение данных наблюдается по дисциплинам «Основы общей врачебной практики», «Нервная система и органы чувств в клинике», «Кровь и лимфа в клинике», «Анестезиология и реаниматология», «Судебная медицина», «Неотложная медицина», «Инфекционные болезни», «Организация системы здравоохранения». Значение критерия нормальности Колмогорова-Смирнова по дисциплине «Основы общей врачебной практики» составляет 0,210, по дисциплине «Нервная система и органы чувств в клинике»

- 0,132, по дисциплине «Кровь и лимфа в клинике» - 0,064, по дисциплине «Неотложная медицина» - 0,100, по дисциплине «Инфекционные болезни» - 0,175.

На рисунке 5 представлено графическое изображение распределения оценок дисциплин «Основы общей врачебной практики», «Нервная система и органы чувств в клинике», «Кровь и лимфа в клинике», «Неотложная медицина», «Инфекционные болезни» в соответствии со шкалой нормального распределения Bell Curve.



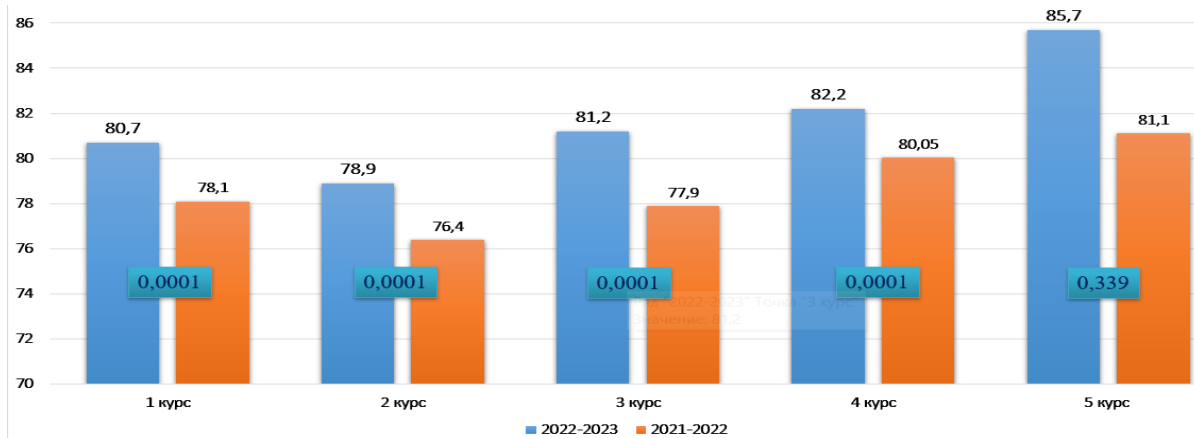
**Рисунок 5. Гистограммы распределения оценок дисциплин «Основы общей врачебной практики», «Нервная система и органы чувств в клинике», «Кровь и лимфа в клинике», «Неотложная медицина», «Инфекционные болезни».**

(Figure 5. Histograms of the distribution of assessments for the disciplines “Fundamentals of general medical practice”, “Nervous system and sensory organs in the clinic”, “Blood and lymph in the clinic”, “Emergency medicine”, “Infectious diseases”).

По результатам ИОД обучающихся 5 курса: по дисциплинам «Основы общей врачебной практики», «Нервная система и органы чувств в клинике», «Кровь и лимфа в клинике», «Неотложная медицина», «Инфекционные болезни» как значения критерия нормальности Колмогорова-Смирнова, так и их графические изображения максимально соответствуют нормальному распределению оценок Bell Curve.

**Обсуждение.**

В 2022-2023гг. в МУС был изменен расчет ИОД, который рассчитывался по формуле (ФО x 0,6 + СО x 0,4) в отличие от расчета ИОД в 2021-2022гг. (ФО x 0,3 + СО x 0,7). Для оценки объективности расчета ИОД был проведен сравнительный анализ средних значений ИОД в 2021-2022гг. и 2022-2023гг. по t-критерию Стьюдента (рисунок 6).



**Рисунок 6. Сравнительный анализ средних значений итоговой оценки дисциплины в 2021-2022гг. и 2022-2023гг.**

(Figure 6. Comparative analysis of the average values of the final grade of the discipline in 2021-2022 and 2022-2023).

Как видно из рисунка 6 в 2022-2023гг. по 1,2,3,4 курсам наблюдалось статистически значимое повышение среднего значения ИОД по сравнению с 2021-2022гг. ( $p=0,0001$ ). По 5 курсу также наблюдалось повышение среднего значения ИОД, но оно являлось статистически не значимым ( $p=0,339$ ).

#### Выводы

По результатам анализа ИОД обучающихся нормальное распределение оценок (10% - доля обучающихся, получивших оценку «отлично», 25% - доля обучающихся, получивших оценку «хорошо», 30% - доля обучающихся, получивших оценку «удовлетворительно», 25% - доля обучающихся, получивших оценку «удовлетворительно», 10% - доля обучающихся, получивших оценку «неудовлетворительно») наблюдалось по дисциплинам «Клеточный метаболизм», «Химические, молекулярные и физические основы жизни», «Костно-мышечная система в норме», «Казахский/Русский язык», «Введение в научные исследования и в биостатистику» на 1 курсе, по дисциплинам «Кардиореспираторная система в норме», «Мочеполовая система в норме», «Нервная система и органы чувств в норме», «Биологические основы болезней», «Основы клинической эпидемиологии и биостатистики», «Санитарная микробиология» на 2 курсе, по дисциплинам «Общая патология», «Патология нервной системы и органов чувств», «Патология кардиореспираторной системы», «Патология костно-мышечной системы», «Доказательная медицина и применение методов статистического анализа», «Безопасное материнство» на 3 курсе, по дисциплинам «Детские болезни в клинике», «Мочеполовая система в клинике», «Кардиореспираторная система в клинике», «Костно-мышечная система в клинике», «Проведение научных исследований в медицине», «Топографическая анатомия», «Общие вопросы клинической фармакологии» на 4 курсе, по дисциплинам «Основы общей врачебной практики», «Нервная система и органы чувств в клинике», «Кровь и лимфа в клинике», «Неотложная медицина», «Инфекционные болезни» на 5 курсе.

Полученные данные могут свидетельствовать о качественном преподавании на данных дисциплинах, об объективной оценке знаний студентов, о соответствии методов преподавания и оценки. Необходимо совершенствовать преподавание и методы оценки на других дисциплинах для повышения эффективности обучения в медицинском вузе и достижения конечных результатов обучения.

В динамике после изменения формулы расчета ИОД в 2022-2023гг. по сравнению с 2021-2022гг. в сторону увеличения доли формативного оценивания, а

именно доли оценивания подготовки студента, наблюдалось статистически значимое увеличение среднего значения ИОД, что может говорить о более объективной формуле расчета.

#### Литература:

1. Узбекова С.Е., Маукаева С.Б., Оразалина А.С., Узбеков Д.Е., Жунусов Е.Т. Опыт внедрения интегрированной образовательной программы и оценка эффективности дистанционной формы обучения на 1 курсе // Наука и Здравоохранение. 2020. 3(Т.22). С. 127-133. doi 10.34689/SH.2020.22.3.016
2. Costello E., Corcoran M., Barnett J. et al. Information and communication technology to facilitate learning for students in the health professions: current uses, gaps and future directions // Online learning: Official Journal of the Online Learning Consortium. 2014. 18(4):1-18.
3. MIT Procedures for Dealing with Academic Misconduct and Dishonesty. <https://policies.mit.edu/policies-procedures> (Accessed 28 February 2019).
4. Richard E. Hawkins, Catherine M. Welcher, Eric S. Holmboe, Lynne M. Kirk, John J. Norcini, Kenneth B. Simons, Susan E. Skochelak. Implementation of Competency-Based Medical Education: Are We Addressing the Concerns and Challenges? // Med Educ. 2015 Nov;49(11):1086-102. doi: 10.1111/medu.12831.
5. Standards and Guidelines for Quality Assurance in the European Higher Education Area [https://enqa.eu/wp-content/uploads/2015/11/ESG\\_2015.pdf](https://enqa.eu/wp-content/uploads/2015/11/ESG_2015.pdf) (Accessed 27 February 2019).
6. Statutes and Ordinances of the University of Cambridge <https://www.admin.cam.ac.uk/univ/so/2018/chapter02-section19.html> (Accessed 28 February 2019).
7. Student code of conduct of Nazarbayev University. <https://nu.edu.kz/wpcontent/uploads/2017/11/NU-Student-Code-of-Conduct.pdf> (Accessed 28 February 2019).
8. Tukmos: Expedition council in medicine creation of training standards and definition systems. 04.06.2013'den itibaren geçerlidir // Tukmos, göğüs hastalıkları çekirdek müfredatı, v.2.0

#### References: [1]

1. Uzbekova S.E., Maukaeva S.B., Orazalina A.S., Uzbekov D.E., Zhunusov E.T. Opyt vnedreniya integrirovannoi obrazovatel'noi programmy i otsenka effektivnosti distantsionnoi formy obucheniya na 1 kurse [Experience in implementing an integrated educational program and assessing the effectiveness of distance learning in the 1st year]. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2020. 3(Т.22). С. 127-133. doi 10.34689/SH.2020.22.3.016 [in Russian]

#### Контактная информация:

Узбекова Салтанат Есенгалиевна – к.м.н., декан школы медицины НАО «Медицинский университет Семей», г.Семей, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 071400, г.Семей, ул. Шакарима 54 – 158

E-mail: saltanat.uzbekova@smu.edu.kz

Телефон: 8 776 425 75 85

Получена: 20 сентября 2023 / Принята: 12 декабря 2023 / Опубликовано online: 28 декабря 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.6.028

УДК 616.72-002-085

## ВАРИАНТ ТЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ СТИЛЛА ВЗРОСЛЫХ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

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

**Гульжакан К. Капанова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6574-6581>

**Айнур С. Ботабаева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1391-8294>

**Анис К. Бекишева**<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> Университетский госпиталь НАО «Медицинский университет Семей», Кардио-ревматологическое отделение, г. Семей, Республика Казахстан.

### Резюме

В настоящее время болезнь Стилла взрослых представляет собой редкое, не имеющее специфических клинических симптомов заболевание неясной этиологии, с неодинаковыми патогенетическими механизмами развития патологического процесса различных возрастных группах, что формирует многообразие клинических вариантов течения данного заболевания. Вследствие этого, до сих пор, остаются не полностью решенными задачами выбор методов лекарственной терапии и прогнозирования течения болезни Стилла взрослых, не разработано каких-либо доказанных методов первичной профилактики в мировом масштабе.

В течение последних трех десятилетий в современной научной медицинской литературе описываются спорадические случаи данного заболевания с указанием различных эмпирически подобранных лекарственных средств, оказавших положительное действие, позволившее остановить болезнь или добиться ремиссии.

Изучение различных патогенетических и клинических аспектов болезни Стилла взрослых необходимо врачам многих специальностей, поскольку к настоящему времени накопился большой клинический материал, свидетельствующий об очень медленном, но все-таки росте распространенности этого заболевания во всем мире.

В представленной статье дается описание клинического случая болезни Стилла взрослых, при которой наряду с типичными критериями имели место редко встречающиеся симптомы, подчеркивающие особенность данной истории болезни, а также описан положительный лечебный эффект использования ингибиторов интерлейкина – 6 в качестве патогенетической терапии.

**Ключевые слова:** болезнь Стилла взрослых, клиника, диагностические критерии, тоцилизумаб.

### Summary

## VARIANT OF ADULT-ONSET STILL'S DISEASE: CASE REPORT

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

**Gulzhakan K. Kapanova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6574-6581>

**Ainur S. Botabaeva**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1391-8294>

**Anis K. Bekisheva**<sup>2</sup>

<sup>1</sup> NJSC "Semey Medical University", The department of internal medicine and rheumatology, Semey c., Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup> The University Hospital of the NJSC "Semey Medical University", Cardiorheumatological department, Semey c., Republic of Kazakhstan;

Currently, Still's disease in adults is a rare disease of unknown etiology that does not have specific clinical symptoms, with different pathogenetic mechanisms for the development of the pathological process in different age groups, which creates a variety of clinical options for the course of this disease; as a result, drug methods still remain an incompletely solved problem. Therapy and prediction of the course of Still's disease in adults, no proven methods of primary prevention have been developed on a global scale.

Over the past 3 decades, modern scientific medical literature has described sporadic cases of these diseases, indicating various empirically selected drugs that had a positive effect, stopping the disease or achieving remission.

The study of various pathogenetic and clinical aspects of Still's disease in adults is necessary for doctors of many specialties, since to date a large amount of clinical material has accumulated, indicating a very slow, but still increasing prevalence of this disease throughout the world.

The presented article describes a clinical case of Still's disease in adults, in which, along with typical criteria, there were rare symptoms that highlight the peculiarity of this case history, and also describes the positive therapeutic effect of using interleukin-6 inhibitors as pathogenetic therapy.

**Key words:** adult Still's disease, clinical picture, diagnostic criteria, tocilizumab.

Түйіндеме

**ЕРЕСЕКТЕРДЕГІ СТИЛЛ АУРУЫ АҒЫМЫНЫҢ НҰСҚАСЫ:  
КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙ****Алида Ш. Каскабаева<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-5184-214X>**Гульжакан К. Капанова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-6574-6581>**Айнур С. Ботабаева<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-1391-8294>**Анис К. Бекишева<sup>2</sup>**<sup>1</sup> «Семей медициналық университеті» КеАҚ, Ішкі аурулар мен ревматология кафедрасы, Семей қ., Қазақстан Республикасы;<sup>2</sup> «Семей медициналық университеті» КеАҚ Оқу ауруханасы, Кардиоревматология бөлімшесі, Семей қ., Қазақстан Республикасы.

Қазіргі уақытта ересектердегі Still ауруы - бұл аурудың ағымының әртүрлі клиникалық нұсқаларын жасайтын әртүрлі жас топтарындағы патологиялық процестің дамуының әртүрлі патогенетикалық механизмдері бар ерекше клиникалық белгілері жоқ, этиологиясы белгісіз сирек ауру. Нәтижесінде дәрілік әдістер әлі күнге дейін толық шешілмеген мәселе болып қала береді. Ересектердегі Стилл ауруының терапиясы мен ағымын болжау, әлемдік ауқымда бастапқы алдын алудың дәлелденген әдістері әзірленбеген.

Соңғы 3 онжылдықта қазіргі заманғы ғылыми медициналық әдебиеттерде бұл аурулардың спорадикалық жағдайлары сипатталды, бұл ауруды тоқтатуға немесе ремиссияға қол жеткізуге оң әсер еткен әртүрлі эмпирикалық таңдалған препараттарды көрсетеді.

Ересектердегі Still ауруының әртүрлі патогенетикалық және клиникалық аспектілерін зерттеу көптеген мамандықтардың дәрігерлері үшін қажет, өйткені бүгінгі күнге дейін бұл аурудың бүкіл әлемде өте баяу, бірақ әлі де өсіп келе жатқан таралуын көрсететін көптеген клиникалық материалдар жинақталған.

Ұсынылған мақалада ересектердегі Стилл ауруының клиникалық жағдайы сипатталған, онда типтік критерийлермен қатар осы жағдайдың тарихының ерекшелігін көрсететін сирек белгілер болған, сонымен қатар патогенетикалық терапия ретінде интерлейкин-6 тежегіштерін қолданудың оң емдік әсері сипатталған.

**Түйінді сөздер:** ересек Стилл ауруы, клиникалық көрініс, диагностикалық критерийлер, тоцилизумаб.

**Библиографическая ссылка:**

Каскабаева А.Ш., Капанова Г.К., Ботабаева А.С., Бекишева А.К. Вариант течения болезни Стилла взрослых: клинический случай // Наука и Здравоохранение. 2023. 6 (Т.24). С. 271-274. doi 10.34689/SH.2023.25.6.029

Kaskabayeva A.Sh., Kapanova G.K., Botabaeva A.S., Bekisheva A.K. Variant of adult-onset Still's disease: case report // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 6, pp. 271-274. doi 10.34689/SH.2023.25.6.029

Каскабаева А.Ш., Капанова Г.К., Ботабаева А.С., Бекишева А.К. Ересектердегі Стилл ауруы ағымының нұсқасы: клиникалық жағдай // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2023. 6 (Т.25). Б. 271-274. doi 10.34689/SH.2023.25.6.029

**Введение**

Современная медицинская наука за последние десятилетия шагнула далеко вперед в вопросах более глубокого изучения этиологии и патогенеза многих, казалось бы, давно известных заболеваний, что было достигнуто путем применения высокотехнологичных диагностических методов, приведших к существенному пересмотру сложившихся ранее представлений о механизмах формирования известных и часто встречающихся заболеваний человека. Кроме того, благодаря обнаружению точных механизмов повреждения нормального метаболизма тканей при том или ином патологическом процессе, были созданы новые лекарственные средства, значительно изменившие прогноз при многих тяжелых заболеваниях человека, которые ранее считались неизлечимыми. Однако, в настоящее время остается много нерешенных вопросов этиопатогенеза и лечения редко встречающихся в человеческой популяции заболеваний, что значительно затрудняет проведение масштабных фундаментальных научных исследований и, следовательно, значительно удлинняет их

диагностический поиск и негативно отражается на лечебной тактике, не имеющей четкой доказательной базы. В настоящее время к таким заболеваниям можно смело отнести болезнь Стилла взрослых, представляющую собой редкое аутовоспалительное заболевание, которое в отличие от других форм известных аутовоспалительных нозологий характеризуется полиморфными генетическими аномалиями, без выявления какого-то одного дефектного гена, что обуславливает значительную пестроту клинической картины заболевания.

К текущему моменту в доступной научной литературе описаны три различных клинических варианта течения болезни Стилла взрослых, которая, как подчеркивают многие авторы, является самостоятельным аутовоспалительным заболеванием в отличие от синдрома Стилла, являющегося вариантом течения ювенильного серонегативного ревматоидного артрита, что безусловно, свидетельствует о дополнительной аутоиммунной природе возникновения данного феномена наряду с определенной генетической предрасположенностью [3,4,5,6].



Таким образом, болезнь Стилла взрослых продолжает оставаться в настоящее время довольно загадочным заболеванием, для которого характерна ярко выраженная неспецифичность клинических симптомов с многочисленными дополнительными вариантами повреждения внутренних органов [1,2].

Следовательно, постановка правильного диагноза возможна при условии достаточно большого диагностического поиска с исключением всех, наиболее вероятных, распространенных заболеваний и, что не менее важно, информированности практических врачей о данной болезни и методах ее современного лечения.

**Клиническое наблюдение.**

Нами представлен клинический случай болезни Стилла взрослых, диагностированный в условиях кардиоревматологического отделения учебного госпиталя НАО «Медицинский университет Семей» с целью демонстрации сложного дифференциально-диагностического поиска у пациентки с лихорадкой неясного генеза, в результате которого была верифицирована болезнь Стилла взрослых, имевшей свои особенности клинического течения и лечебной тактики.

Пациентка К., 19 лет, поступила 18.04.2023 года в Городскую инфекционную больницу г. Семей с жалобами на повышение температуры тела до 38-40 градусов, озноб, ломоту во всем теле, кожные высыпания розового цвета по всему телу, общую слабость, жгучие боли и першение в горле, боли в шейном отделе позвоночника.

Из анамнеза заболевания установлено, что заболела остро, с 12.04.2023 года, когда на фоне полного здоровья появились вышеперечисленные симптомы, в связи с чем больная самостоятельно начала принимать внутрьамоксциллинаклавуланат, парацетамол, фарингосепт. На фоне этого лечения состояние больной не улучшалось: продолжали беспокоить эпизоды повышения температуры тела до 40 градусов, сопровождавшиеся усилением кожной сыпи с зудом и сильным ознобом, усилилась слабость, присоединилась головная боль, 18.04.2023 г больная была госпитализирована в городскую инфекционную больницу после осмотра врача скорой и неотложной помощи. В условиях инфекционного стационара были исключены острые инфекционные заболевания и начато комплексное обследование с целью выяснения причины лихорадки неясного генеза.

Были получены следующие данные:

- *Общий анализ крови:* Нв – 100 г/л, Лей-20,3x10<sup>9</sup>/л, нейтрофилы-92,8%, моноциты – 2%, Лимфоциты-6,2%, СОЭ -56 мм/час. В серии дополнительных общих анализов крови сохранялся лейкоцитоз с нейтрофиллезом, СОЭ в пределах 60-67 мм/час.

*Биохимические анализы крови:* СРБ-198 г/л, прокальцитонин – 0,46 нг/мл, ферритин -1247 мкг/л, АЛТ – 62,5 мг/л, общий белок – 50 г/л, общий билирубин – 16,4 мкмоль/л, Калий – 4,0 ммоль/л, натрий – 134 ммоль/л, креатинин – 86 мкмоль/л, мочевины – 6,4 ммоль/л, кальций – 1,9 ммоль/л, глюкоза сыворотки крови – 5,6 ммоль/л, ЛДГ на анализаторе – 506 ЕД/л, магний – 0,58 ммоль/л, ЛПНП – 1,03 ммоль/л, ЛПВП-

0,25 ммоль/л, триглицериды в сыворотке крови – 1,76 ммоль/л.

В динамике уровень прокальцитонина в крови находился в пределах 0,51-0,87 нг/мл, уровень ферритина крови колебался в пределах 1264-1457 мкг/л.

*Коагулограмма крови:* АЧТВ – 29,1 сек, фибриноген – 3,8 г/л, протромбиновое время - 13,2 сек, ПТИ – 66,3%, МНО-1,23, Д – димер (многократно) в плазме крови – 10 нг/мл.

Железо в сыворотке крови – 2,0 мкмоль/л, ОЖСС плазмы крови – 30 ммоль/л.

Антистрептолизин «О»- 22ЕД.

Кровь на ревмофактор – 39 МЕ/мл.

Кровь на LE – клетки – отрицательно.

Антитела к двуспиральной ДНК – 1:10 (низкий титр).

Антитела к нуклеарному фактору (АНФ) - отрицательно; ИЛ- 1 – Бетта 5нг/мл, ИЛ- 6-17pg/ml.

Антитела к DF-S70 - резкоположительно.

Общий иммуноглобулин Е (маркер аллергии IgE) – положительно, КП=219,0.

ПЦР на вирус Эпштейна-Барра – отрицательно.

ПЦР на вирус гепатита В, С – отрицательно.

Реакция Райта-Хеддльсона – отрицательно.

Антитела к описторхам – отрицательно, КП=0,09.

Covid- 19 – антитела IgM и IgG к N-белку SARS-CoV-2 – отрицательно.

Кровь на ВИЧ – отрицательно.

Антитела к трихомонадам IgG – отрицательно.

*УЗИ поверхностных лимфатических узлов:*

Признаки лимфаденопатии периферических лимфатических узлов (околоушных, шейных, подмышечных, паховых) реактивного характера, доброкачественной природы.

*Компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства:* данных за воспалительный, объемный процессы в брюшной полости и забрюшинном пространстве не найдено. Умеренная гепатомегалия.

*Компьютерная томография органов грудной клетки:* патологии не выявлено.

*ЭКГ:* Синусовая тахикардия, вертикальное положение ЭОС. Неполная блокада передней ветви левой ножки пучка Гисса.

*ЭхоКГ:* Полостные размеры сердца не расширены, дополнительная хорда в полости левого желудочка. Умеренное уплотнение створок митрального клапана, обнаружены мелкие вегетации до 2 мм, небольшая регургитация на митральном клапане, сепарация листков эпикарда и перикарда шириной 4 мм (около 60 мл). Сократительная способность миокарда левого желудочка удовлетворительная, ФВ=65%.

*УЗИ органов брюшной полости:* гепатоспленомегалия. Диффузные изменения паренхимы печени, поджелудочной железы, почек. Свободная жидкость в брюшной полости.

*МРТ головного мозга:* Признаки энцефалопатии, умеренной наружной гидроцефалии.

*МРТ органов малого таза:* Признаки асцита.

В период диагностического поиска пациентка была проконсультирована узкими специалистами:



гематологом, онкологом, дерматовенерологом, аллергологом, ревматологом, фтизиатром.

После получения выше указанных лабораторных и инструментальных данных был проведен консилиум с участием кардиологов. В связи с обнаружением лейкоцитоза с нейтрофилезом, диспротеинемии, анемии, вегетаций на митральном клапане на фоне продолжающейся лихорадки был поставлен клинический диагноз: Инфекционный эндокардит, острое течение, первичный, недостаточность митрального клапана I степени, N<sub>0</sub>- I. В связи с этим больная была переведена в больницу скорой медицинской помощи г. Семей, в кардиологическое отделение, где находилась с 28.04.23г по 12.05.23 года. Больной начата массивная антибактериальная терапия, вновь проведено динамическое лабораторное обследование. В результате повторного Эхо-КГ-наблюдения в динамике за состоянием пациентки, установления факта отсутствия какой – либо положительной динамики заболевания на фоне комплексного антибактериального и дезинтоксикационного лечения решением консилиума врачей БСМП диагноз инфекционного эндокардита был снят.

После повторного осмотра ревматолога пациентка была переведена в кардиоревматологическое отделение УГ МУС для уточнения диагноза и лечения.

На основании решения консилиума врачей-ревматологов больной был выставлен заключительный клинический диагноз: болезнь Стилла взрослых, моноциклическая форма.

После постановки данного диагноза пациентке была назначена пульс-терапия метилпреднизолоном №5 раз, на которую не было положительного ответа: сохранилась лихорадка, рецидивировала кожная сыпь, озноб.

Учитывая отсутствие в клинике болезни полиартрита, отсутствие положительного эффекта гормональной терапии, высокую вероятность развития синдрома активации макрофагов, консилиумом врачей было принято решение о применении ингибитора интерлейкина – 6 – тоцилизумаба («Акторма») по 162 мг п/к один раз в неделю.

На фоне применения тоцилизумаба произошло значительное улучшение состояния больной: ликвидирована лихорадка, исчезла кожная сыпь, появился аппетит, нормализовалось общее состояние. После 2-х инъекций препарата больная была выписана на амбулаторное лечение.

Период наблюдения за пациенткой в амбулаторных условиях составляет 4 месяца. На фоне поддерживающей терапии тоцилизумабом состояние пациентки удовлетворительное, жалоб нет.

**Заключение:** Описанное нами клиническое течение болезни Стилла взрослых вновь свидетельствует о

сложности диагностики данного заболевания и еще раз подтверждает мнение врачей всех специальностей о том, что этот патологический процесс является диагнозом исключения. Особенностью данного клинического случая является наличие у пациентки редко встречающихся симптомов, а именно:

1) поражение эндокарда с формированием на клапанах сердца вегетаций, обусловленных развитием неинфекционного тромбоэндокардита, а также

2) асептический перитонеальный синдром, сопровождавшийся развитием асцита. Остальные клинико-лабораторные синдромы соответствовали большинству критериям предложенным в 1992 году М. Yamaguchi et al (7).

Кроме того, проведенный нами анализ лечения в описываемом клиническом случае подтвердил тот факт, что не во всех случаях болезни Стилла взрослых есть положительный лечебный эффект глюкокортикоидов, что связано с особенностями патогенеза заболевания. С другой стороны, данный клинический случай продемонстрировал высокую эффективность ингибитора гиперлейкина – 6 тоцилизумаба в стандартных дозах, который может быть использован практичными врачами при рефрактерной форме болезни Стилла взрослых, не купируемой базисными противовоспалительными препаратами.

#### **Литература:**

1. Asherson R., Pascoe Z. Adult onset Still's disease: response to Enbrel *Ann Rheum Dis.* 2002. 61:28:452-454.
2. Fautrel B., Zing E., Golmard J., et al. Proposal for a New set of classification criteria for adult onset Still's disease // *Medicine*, 2002. 81:194-200.
3. Hoshino T., Ohta A., Yang D., et al. Elevated serum interleukin-6, interferon – and tumor necrosis factor – a levels in patients with adult onset Still's disease // *J. Rheumatol.*, 1998. 25:396-398.
4. Koizumi R., Tsurada Y, et al. Treatment of adult Still's disease with dexametazone, an alternative to prednisolone // *Scand J. Rheumatol* 2000. 29:396-398.
5. Mok C., Lan C., Wong R. Clinical characteristics? Treatment and outcome of adult onset Still's disease in Southern Chinese // *J. Rheumatol.*, 1998. 25:2345-2351.
6. Pouchot J., Sampalis J., Beadet F., et al. Adult Still's disease: Manifestations, disease course, and outcome in 62 patients // *Medicine*, 1991. 70:118-136/
7. Yamaguchi M., Ohta A., et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease // *J. Rheumatol.*, 1992. 19:424-430.
8. Yoroyama M., Suna A., Shinozawa T. et al. A case of adult onset Still's disease complicated with adult respiratory distress syndrome and disseminated intravascular coagulation // *Jpn J. Clin Immunol.*, 1995. 18:207-214.

#### **Контактная информация**

**Капанова Гульжакан Кабылкадыровна** – к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней и ревматологии НАО «Медицинский университет Семей», г.Семей, Республика Казахстан.

**Почтовый адрес:** Республика Казахстан, 071400, г.Семей, ул. Кабанбай батыра 48-45.

**E-mail:** gul.kapanova@mail.ru

**Телефон:** 8-778-985-27-32

Получена: 05 сентября 2023 / Принята: 12 Декабря 2023 / Опубликовано online: 28 Декабря 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.6.030

УДК 616-002.77:616.13/.14-002.4

## ГРАНУЛЕМАТОЗНЫЙ ПОЛИАНГИИТ (ГРАНУЛЕМАТОЗ ВЕГЕНЕРА) В ПРАКТИКЕ РЕВМАТОЛОГА

Майя В. Горемыкина<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5433-7771>

Мерей М. Ешмухамет<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3816-4305>

Жанар А. Ильяс<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3816-4305>

Айгуль М. Берекенова<sup>2</sup>, Багдат Б. Жандарбекова<sup>2</sup>

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

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

### Аннотация

В данной публикации приводится описание пациента с диагнозом Гранулематозный полиангиит (гранулематоз Вегенера), который длительное время наблюдался и лечился у врачей разных специальностей. В виду неэффективности многолетней терапии заболевания был проведен тщательный комплексный анализ клинико-лабораторных и инструментальных данных с целью верификации диагноза. Данные, приведенные в статье, будут полезны представителям практического здравоохранения, ревматологам, врачам визуальной диагностики и врачам общей практики.

*Ключевые слова:* Гранулематозный полиангиит, васкулит, дифференциальная диагностика.

### Summary

## GRANULOMATOUS POLYANGITIS (WEGENER'S GRANULOMATOSIS) IN THE PRACTICE OF A RHEUMATOLOGIST

Maya V. Goremykina<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5433-7771>

Merey M. Yeshmukhamet<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3816-4305>

Zhanar A. Ilyas<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3816-4305>

Aigul M. Berekenova<sup>2</sup>, Bagdat B. Zhandarbekova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> NJSC "Semey Medical University", The department of internal medicine and rheumatology, Semey, Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup> The University Hospital of the NJSC "Semey Medical University", Semey, Republic of Kazakhstan.

This publication describes a patient diagnosed with Granulomatous polyangiitis (Wegener's granulomatosis), who was observed and treated for a long time by doctors of different specialties. Due to the ineffectiveness of long-term therapy for the disease, a thorough comprehensive analysis of clinical, laboratory and instrumental data was carried out in order to verify the diagnosis. The data presented in the article will be useful to representatives of practical healthcare, rheumatologists, visual diagnostic doctors and general practitioners.

*Key words:* Granulomatous polyangiitis, vasculitis, differential diagnosis.

### Түйіндеме

## РЕВМАТОЛОГ ТӘЖІРИБЕСІНДЕГІ ГРАНУЛЕМАТОЗДЫ ПОЛИАНГИИТ (ГРАНУЛЕМАТОЗ ВЕГЕНЕРА)

Майя В. Горемыкина<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5433-7771>

Мерей М. Ешмухамет<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3816-4305>

Жанар А. Ильяс<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3816-4305>

Айгуль М. Берекенова<sup>2</sup>, Багдат Б. Жандарбекова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> «Семей медициналық университеті» КеАҚ, Ішкі аурулар мен ревматология кафедрасы, Семей қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup> «Семей медициналық университеті» КеАҚ, Университеттік госпиталь, Семей қ., Қазақстан Республикасы.

Бұл басылымда гранулематозды полиангиит (Вегенер гранулематозы) диагнозы қойылған науқасты әртүрлі мамандықтағы дәрігерлер ұзақ уақыт бойы бақылап, емдеген. Аурудың ұзақ мерзімді терапиясының тиімсіздігіне байланысты диагнозды нақтылау мақсатында клиникалық, зертханалық және аспаптық мәліметтерге жан-жақты талдау жүргізілді. Мақалада келтірілген деректер практикалық денсаулық сақтау өкілдеріне, ревматологтарға, визуалды диагностикалық дәрігерлерге және жалпы тәжірибелік дәрігерлерге пайдалы болады.

*Түйінді сөздер:* Гранулематозды полиангиит, васкулит, дифференциальды диагностика.

**Библиографическая ссылка:**

Горемыкина М.В., Ешмухамет М.М., Ильяс Ж.А., Берекенова А.М., Жандарбекова Б.Б. Гранулематозный Полиангиит (Гранулематоз Вегенера) в практике ревматолога // Наука и Здравоохранение. 2023. 6 (Т.24). С. 275-279. doi 10.34689/SH.2023.25.6.030

Goremykina M.V., Yeshmukhamet M.M., Ilyas Zh.A., Berekenova A.M., Zhandarbekova B.B. Granulomatous Polyangitis (Wegener's Granulomatosis) in the practice of a rheumatologist // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 6, pp. 275-279. doi 10.34689/SH.2023.25.6.030

Горемыкина М.В., Ешмухамет М.М., Ильяс Ж.А., Берекенова А.М., Жандарбекова Б.Б. Ревматолог тәжірибесіндегі Гранулематозды Полиангиит (Гранулематоз Вегенера) // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2023. 6 (Т.25). Б. 275-279. doi 10.34689/SH.2023.25.6.030

**Введение**

Гранулематозный полиангиит (ГПА) характеризуется некротизирующим гранулематозным воспалением, васкулитом с поражением сосудов малого и среднего калибра и очаговым некротизирующим гломерулонефритом (ГН), часто с формированием полулуний [3,8]. Поражение легких – одна из характерных черт ГПА, наряду с патологией верхних дыхательных путей и почек, составляющих классическую триаду заболевания [7]. Поражение верхних и нижних дыхательных путей характерно для больных ГПА и иногда может представлять собой начальное или в некоторых случаях единственное проявление [13].

Основные клинические характеристики включают верхние и/или нижние дыхательные пути и почки (например, выделения из носа, кашель) с последующим появлением гипертензии, отеков, проявлений мультиорганной патологии [1]. Проявления в ушах, носу и горле при рецидивирующем синусите и корковой ринорее обычно выражены тяжело, может отмечаться покраснение глаз и отечность [2]. Клиническими эквивалентами гранулематозного воспаления включают также подскладочная гранулема гортани и трахеи, язвенно-некротический ринит с формированием перфорации носовой перегородки, длительно текущий мастоидит, псевдотумор орбиты [15]. В свою очередь, с развитием некротизирующего васкулита связывают кожные геморрагические или язвенно-геморрагические высыпания, эписклерит, множественный мононеврит, ГН, протекающий с гематурией, чаще в сочетании с умеренной протеинурией и нередко с нарушением азотвыделительной функции почек, вплоть до развития быстро прогрессирующего ГН.

Кроме того, ГПА может поражать кожу, центральную и периферическую нервную систему и глаза. При генерализации процесса у больных наблюдаются конституциональные, а также ревматические симптомы (в виде артралгий и миалгий вплоть до развития миозита и неэрозивного артрита) [6,7]. У 90–98% больных с генерализованной формой ГПА и у 65–70% пациентов с лимитированной формой ГПА выявляют антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА) [16]. В 70–80% случаев АНЦА имеют специфичность к протеиназе 3, примерно в 10% случаев – к миелопероксидазе [4,14].

**Цель исследования:** описание клинического случая болезни ГПА с преимущественным и тяжелым поражением легких.

**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный и проспективный анализ клинического случая пациента с диагнозом ГПА, находящегося на стационарном лечении в Университетском Госпитале Некоммерческого акционерного общества «Медицинский университет Семей» (УГ НАО МУС).

**Результаты и обсуждение.**

Женщина, 54 года, обратилась к ревматологу в поликлинику УГ НАО "МУС" с жалобами: на нарастающую одышку, сохраняющуюся в покое; кашель с трудноотделяемой мокротой, боли в грудной клетке; боли в правом коленном, в правом голеностопном суставах; отеки на ногах; сухость кожных покровов; быструю утомляемость; снижение слуха.

Из анамнеза известно, что заболела с февраля 2021 года. Дебют заболевания с болей в носовой области с заложенностью, снижения слуха, болей в коленных, голеностопных суставах. Лечилась у ЛОР врача по месту жительства по поводу вазомоторного ринита - без эффекта. Далее присоединились светобоязнь, слезотечение. В июне 2021 года появился кашель с трудноотделяемой мокротой, повысилась температура тела до 38,7°C, потливость, похудание. Обследована по месту жительства.

На компьютерной томограмме органов грудной клетки (КТ ОГК) 27.07.2021: признаки единичных образований обоих легких, что послужило поводом к проведению дифференциальной диагностики с паранеопластическим процессом. В условиях Центра ядерной медицины и онкологии города Семей 01.10.2021г. произведено оперативное вмешательство: Атипичная резекция нижней доли левого легкого.

Послеоперационное гистологическое заключение 05.10.2021: Данных за онкопатологию не обнаружено. В послеоперационном периоде пациентка находилась в отделении интенсивной терапии в течение 15 суток. Проводилась санационная бронхоскопия ежедневно (в связи с обильной мокротой).

Далее пациентка была консультирована фтизиатром. Учитывая клинико-рентгенологическую картину, лабораторные данные, был выставлен диагноз: Инфильтративный туберкулез легких, МТ (-), чувствительная форма. Сопутствующий диагноз: Парез голосовых связок. Анемия перераспределения 1 ст. Кардиосклероз. АГ 1 ст, риск 3, НК1. Хронический фронтит. Хронический этмоидит. Хронический сфеноидит. Хронический гайморит. Болевой синдром. ДН1 ст.

Учитывая неэффективность специфической противотуберкулезной терапии в течение 3-х недель, было решено пересмотреть стеклопрепараты послеоперационного материала в условиях Национального научного центра фтизиопульмонологии Республики Казахстан г.Алматы. Заключение (30.10.2021г.): гистоморфология соответствует гранулематозному полиангииту по типу гранулематоза Вегенера с синдромом легочной гипертензии (полиангиит васкулит со склерозом и стенозом). Остаточные очаги постковидного синдрома (Острый респираторный дистресс-синдром (фибротическая фаза) в виде организованной остаточной пневмонии. Диагноз туберкулеза легких был снят.

В последующем пациентка проходила обследование и лечение у ревматолога, в том числе в условиях профильного стационара с диагнозом: АНЦА-ассоциированный васкулит Гранулематозный полиангиит (гранулематоз Вегенера), генерализованная форма, с поражением верхних и нижних дыхательных путей (Ринофарингит. Фронтит. Этмоидит. Интерстициальный фиброз легких, ДН 3), органов зрения (Иридоциклит. Кератоконъюнктивит). Центральной нервной системы (неврит слухового нерва). Нефрит. Алопеция. Анемия Артралгия. Миалгия. Позитивность по цАНЦА (1:160). АНФ 1:80 «серая зона». Симптоматическая артериальная гипертензия. Гормоназависимость. Стероидный остеопороз.

Пациентка выписалась с улучшением на 30мг преднизолона. В виду наличия гнойной раны, цитостатическая терапия не проводилась. Очередное ухудшение состояния отмечалось с начала января 2022г в виде нарастания дыхательной недостаточности (ДН) и повышения АД до 160/100 мм.рт.ст, в связи с чем пациентка была вновь госпитализирована в КРО УГ НАО МУС (10.11 - 30.11.2022г). Проводилась комплексная терапия, включая Циклофосфан (ЦФ).

По решению Медико-социальной экспертной комиссии, в связи с наличием стойкой утраты трудоспособности, пациентка получила инвалидность 2 группы (апрель 2022г.).

Пациентка была повторно госпитализирована (01.12 - 13.12.2022г) в связи с нарастанием одышки в покое;

усилением кашля с трудноотделяемой мокротой; появлением болей в грудной клетке; артралгии в коленных и голеностопных суставах; отеков на ногах; сухости кожных покровов; выраженной слабости.

**Анамнез жизни.** Росла и развивалась соответственно возрасту. Болезнь Боткина в детстве. Туберкулез, венерические заболевания отрицает. Из перенесенных заболеваний отмечает простудные. Наследственность по ревматическим заболеваниям: не отягощена. Эпидемиологический анамнез: контакт с инфекционными больными отрицает, последний месяц за пределы области и границу не выезжала. Вредных привычек не имеет.

При объективном осмотре общее состояние тяжелое. Сознание ясное. Кушингоид. Подкожно - жировая клетчатка развита чрезмерно. Кожные покровы: гиперемия лица, шеи, зоны декольте, верхней части спины. Тургор кожи сохранен, кожные покровы сухие. В левой подлопаточной области по задне-подмышечной линии имеется рубец после операционного вмешательства (бсм). Слизистая ротоглотки бледнорозовая, чистая. Периферические лимфоузлы не увеличены, при пальпации безболезненные. Нос заложен. Дыхание через рот; шумное, со свистом. Аускультативно в легких жесткое дыхание, сухие разнокалиберные хрипы по всем легочным полям. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. Язык суховат, обложен белым налетом. Живот не увеличен, при пальпации безболезненный. Печень по краю реберной дуги, безболезненная. Селезенка не увеличена. Симптом покачивания отрицательный с обеих сторон. Стул регулярный, оформлен. Мочеиспускание свободное, безболезненное, диурез 600мл в сутки Пастозность обеих голеней. Болезненность мышц нижних конечностей. Костно – суставная система: Болезненность коленных суставов при пальпации и при движениях. Хруст в коленных суставах при движениях. На момент данной госпитализации решался вопрос о проведение ГИБТ (Генно-инженерная биологическая терапия).

В таблице №1 представлена динамика лабораторных данных пациентки с сентября 2021г.

Таблица 1.

**Динамика лабораторных данных пациента с ГПА.**

(Table 1. Dynamics of laboratory data of the patient with Granulomatous polyangiitis).

| ОАК                            | 2021<br>сентябрь      | 2021<br>ноябрь | 2022<br>февраль | 2022<br>октябрь | 2022<br>ноябрь | 2022<br>декабрь | 09.12.2022 |
|--------------------------------|-----------------------|----------------|-----------------|-----------------|----------------|-----------------|------------|
| Гемоглобин (г/л)               | 74                    | 92             | 156             | 151             | 158            | 136             | 145        |
| Эритроциты*10 <sup>12</sup> /л | 2,97                  | 3,30           | 5,22            | 4,93            | 5,13           | 4,36            |            |
| Тромбоциты*10 <sup>9</sup> /л  | 517                   | 605            | 343             | 401             | 396            | 315             |            |
| Лейкоциты*10 <sup>9</sup> /л   | 6,90                  | 11,0           | 9,5             | 14,9            | 25,42          | 9,8             | 8,1        |
| СОЭ (мм/час)                   | 66                    | 55             | 5               | 10              | 6              | 14              | 9          |
| СРБ (мг/л)                     |                       | 16,30          | 3,30            | 12,60           |                | 8,6             | 59,36      |
| РФ (МЕ/мл)                     |                       | 24,60          | 12,30           | 7,85            |                | 13,98           |            |
| Мочевая кислота-(мкмоль/л)     |                       | 367,40         | 376,59          |                 |                |                 |            |
| АНЦА (норма 1:20)              | 1:160<br>(05.11.2021) |                |                 |                 |                |                 |            |

Ниже описаны заключения инструментальных методов исследования данной пациентки.

На рисунках 1 и 2 представлены результаты КТ ОГК легких у данной пациентки от 27.07.2021г и 06.04.2022г.

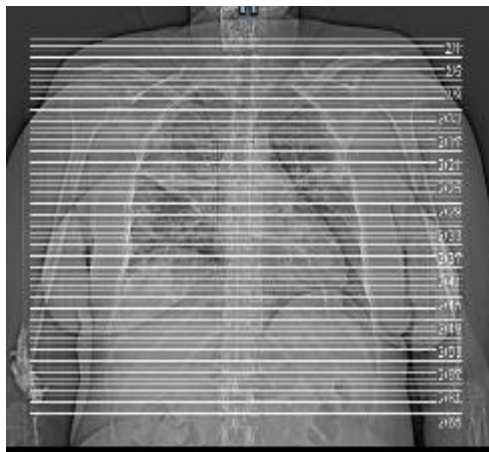


Рисунок 1. КТ легких от 27.07.2021 г.

**Заключение:** КТ-признаки: единичных образований обоих легких (метастазы?).

(Figure 1. CT scan of the lungs from July 27, 2021).

(Conclusion: CT signs: single formations both lungs (metastases?).)



Рисунок 2. КТ легких от 06.04.2022 г.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** КТ-признаки: умеренных поствоспалительных фиброзных изменений обоих легких, гиповентиляции 3 сегмента справа, невыраженного гидроперикарда, состояние после операции на левом легком. В динамике данных за метастазы не выявлено.

(Figure 2 - CT scan of the lungs from June 04, 2022)

(Conclusion: CT signs: moderate post-inflammatory fibrous changes in both lungs, hypoventilation of 3 segments on the right, unexpressed hydropericardium, condition after surgery on the left lung. No data for metastases were revealed in the dynamics)

**29.06.2021г.** На рентгенограмме придаточных пазух носа признаки двустороннего катарального фронтита.

**Рентгенография коленного сустава (2 проекции)** от 01.11.2022г. Заключение: Остеоартрит коленных суставов, 2 ст.

**ЭКГ - Заключение:** Выраженная синусовая тахикардия с ЧСС 133 ударов в 1 минуту. Отклонение электрической оси сердца вправо (ЭКГ S тип) Признаки гипертрофии правого желудочка. Диффузные изменения в миокарде. При наличии анамнеза рубцовые поля на нижней стенке, передне - перегородочной области, верхушки.

**Стоматолог-терапевт - Заключение:** Хронический гингивит.

**Акушер-гинеколог - Заключение:** Здорова.

Учитывая рефрактерное и рецидивирующее течение заболевания, в качестве «терапии спасения» была назначена генно-инженерная биологическая терапия Ритуксимабом 500 мг по схеме, однако пациентке успели провести инфузию, лишь, одной дозы Ритуксимаба. На следующие сутки (13 сутки госпитализации) пациентка скончалась.

**Патологоанатомическое заключение:** ГПА: васкулит сосудов мелкого и среднего калибра легких с очагами некроза, кровоизлияний, почек с фиброидным некрозом части сосудистых петель клубочков, сердца с микронекрозами мышечной ткани.

**Осложнения:** Отек и набухание головного мозга. Отек легких. Центролобулярные некрозы печени. Дистрофические изменения паренхиматозных органов.

**Причина смерти:** Хроническая легочносердечная недостаточность.

**Обсуждение.** В основе ГПА лежат два взаимообусловленных процесса, патогенетически связанных с АНЦА: некротизирующий васкулит с преимущественным поражением сосудов мелкого калибра различной локализации и своеобразное гранулематозное воспаление, которое сопровождается

некротизирующий полиангиит, прежде всего, в органах респираторного тракта [6].

По данным J. Wojciechowska и соавт., от появления первых симптомов поражения верхних дыхательных путей до постановки диагноза ГПА в среднем проходит 14,5 месяцев [11]. При отсутствии лечения ГПА является летальным заболеванием, однако своевременная терапия способствует увеличению выживаемости, возникновению ремиссии более чем у 90% пациентов. Средняя продолжительность жизни у пациентов без назначения терапии составляет 5 месяцев, и только 12,5 месяцев для пациентов, получавших монотерапию глюкокортикоидом [16]. Введение в индукционную терапию ГПА циклофосфана радикальным образом изменило прогноз при этом заболевании. Применение ЦФ в режиме пульс-терапии в сравнении с назначением внутрь позволяет снизить кумулятивную дозу при сохранении терапевтического эффекта и уменьшить частоту побочных реакций [12,14].

Вместе с тем несомненная эффективность ритуксимаба для индукционной и поддерживающей терапии ГПА, доказанная в рандомизированных клинических исследованиях [12–5], подтверждает ключевое значение в лечении ГПА подавления функции В-лимфоцитов, одним из перспективных путей которого является ингибирование факторов, обеспечивающих выживание В-лимфоцитов, прежде всего BAFF (B-cell activation factor, фактор активации В-клеток), который также называют BLyS (B-lymphocyte stimulator, стимулятор В-лимфоцитов). Новая стратегия лечения — генно-инженерная анти-В-клеточная терапия ритуксимабом. Ритуксимаб в сочетании с высокими дозами глюкокортикоидов (химерные моноклональные антитела класса G против CD20) является менее токсичной альтернативой ЦФ.

В описанном нами клиническом случае представлена генерализованная форма ГПА с



поражением не только верхних дыхательных путей, но и легких, почек, сердца. С момента первых симптомов заболевания до постановки правильного диагноза прошло 9 месяцев. На момент верификации диагноза пациентка уже имела необратимые изменения со стороны жизненно-важных органов и систем. Проведенное комплексное лечение, включая биологическую терапию, оказалось неэффективным на данном этапе заболевания, из-за поздней диагностики ГПА

**Выводы.** Следует отметить, что диагностика ГПА в данном случае была затруднена ввиду редкости заболевания, полиорганности патологии, отсутствии специфических признаков в дебюте заболевания, что потребовало проведения дифференциального диагноза между онкопатологией, туберкулезом, другими системными васкулитами. Раннее определение АНЦА повышает частоту диагностики ГПА, а своевременное установление диагноза позволяет, как можно раньше назначить терапию и избежать инвалидизации пациентов. С момента дебюта заболевания пациентка обращалась и наблюдалась у разных специалистов: ВОП, пульмонолог, фтизиатр, онколог, ревматолог. Для постановки диагноза потребовался тщательный анализ клинической картины в целом, результатов множественных, проведенных лабораторно – инструментальных, в том числе гистологических, исследований. Заподозрить заболевание помогли признаки системности клинических проявлений, отсутствие эффекта неспецифической и специфической терапии (противотуберкулезной, противоопухолевой) пораженных органов и систем. Крайне важное значение для верификации ГПА, как и других системных васкулитов, имеет биопсия («золотой стандарт диагностики») и решающая роль в диагностике системных васкулитов, в том числе ГПА, принадлежит патоморфологу. К сожалению, неправильная первоначальная трактовка патологических изменений биоптата легких пациентки привела к отсроченной верификации ГПА, выраженному снижению качества жизни пациентки в период всего течения заболевания и летальному исходу.

**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.

Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами.

#### Литература:

1. Lila A.M., Torra P.F., Rocha S.P., Santiago C.M.R., Ferraz F.Kh. Granulematoz s poliangiitom, novaia

nomenklatura dlia otcheta o granulematoze Vegenera // Dermatol. 2015. 90:101–3. – PubMed.

2. Komarmond S., Kakub P. Granulematoz s poliangiitom (Vegener): klinicheskie aspekty i lechenie // Autoimmun Rev. 2014. 13:1121–5. – PubMed

3. Alexandra Villa-Forte Cleveland Clinic Medical review. 06. 2022.

4. Bosch X., Guilabert A., Font J. Antineutrophil cytoplasmic antibodies // Lancet 2006. 368:404–18.

5. Guillevin L., Pagnoux C., Karras A. et al. French Vasculitis Study Group. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis // N Engl J Med. 2014. 371(19):1771–80. doi: 10.1056/NEJMoa1404231.

6. Hoffman G.S., Kerr G.S., Leavitt R.Y. et al. Wegener's granulomatosis: an analysis of 158 patients // Ann Intern Med. 1992. 116(6):488–98. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-116-6-488>.

7. Hoffman G.S., Kerr G.S., Leavitt R.Y. et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients // Ann Intern Med 1992. 116:488–98. 6.

8. Jennette J.C., Falk R.J., Bacon P.A., et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides // Arthritis Rheum. 2013. 65(1):1–11. DOI: 10.1002/art.37715.

9. Jones R.B., Tervaert J.W., Hauser T. et al; European Vasculitis Study Group. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis // N Engl J Med. 2010. 363(3):211–20. doi: 10.1056/NEJMoa0909169

10. Reinhold-Keller E., Beuge N., Latza U. et al. An interdisciplinary approach to the care of patients with Wegener's granulomatosis: long-term outcome in 155 patients // ArthrRheum. 2000. 43:1021–32.

11. Seo P., Specks U., Keogh K.A. Efficacy of rituximab in limited Wegener's granulomatosis with refractory granulomatous manifestations // J Rheumatol. 2008. 35(10): 2017–2023.

12. Stone J.H., Merkel P.A., Spiera R., et al. RAVE-ITN Research Group. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis // N Engl J Med. 2010;363(3):221–32. doi: 10.1056/NEJMoa0909905

13. Tiewsoh I., Dey B., Lyngdoh M., Lynrah K., Synrem E., Mitra A.J. Family Med Prim Care. 2020 30 ноября. 9 (11): 5783–5786: PMID: 33532434

14. Wiik A. Rational use of ANCA in the diagnosis of vasculitis // Rheumatology (Oxford). 2002. 41:481–3.

15. Watts R., Lane S., Hanslik T. et al. Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies // Ann Rheum Dis. 2007. 66:222–7.

16. Yi E.S., Colby T.V. Wegener Granulomatosis // Semin Diagn Pathology. 2001. 18:34–46.

#### Контактная информация

**Горемыкина Майя Валентиновна** – кандидат медицинских наук, и.о. профессора кафедры внутренних болезней и ревматологии НАО «Медицинский университет Семей».

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

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

**Телефон:** +7 777 390 82 34

## Содержание

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Sibagatova A., Kulkayeva G., Kassiyeva B., Avdeyev A., Turar O., Albayev R., Shanazarov N., Nurgozhin T., Issabekova A.  
Analysis of the current situation on the availability of information on ongoing clinical trials in the Republic of Kazakhstan
- Aitkaliyev A., Bekenova N., Vochshenkova T., Kassiyeva B., Alibekov S., Shanazarov N.  
Challenges of false positive cytological results in cervical cancer screening: the future perspective of more reliable testing methods
- Игісін Н.С., Дьяков С.С., Тельманова Ж.Б., Кудайбергенова И.О., Хамидуллина З.Г., Джексенова А.М., Ажетова Ж.Р., Орозбаев С.Т., Игисина Г.С., Билялова З.А., Кожаметов С.К.  
Рак почки в Восточно-Казахстанской области: компонентный анализ заболеваемости (2010–2019 гг.)
- Туменбаева Ж.С., Макишев А.К.  
Оценка эффективности таргетной терапии рака легкого в Туркестанской области за 2019-2022 годы
- Казарян С.У., Базарбекова Р.Б., Досанова А.К., Джунусбекова Г.А., Абсатарова К.С., Доскулова А.О.  
Связь острого коронарного синдрома и нарушений углеводного обмена
- Горбунова А.М., Герасименко О.Н., Шпагин И.С., Герасименко Д.А., Знахаренко Е.А., Максимов В.Н.  
Клинико-функциональные и нутритивно-метаболические аспекты вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией
- Sharipova M.G., Tanysheva G.A., Shakhanova A.T., Khamidullina Z.G., Sharipova N.K., Zhaksylykova Z.K., Lozhkina E.Yu., Kozhakhmetova D.K., Akimzhanov K.D.  
Frequency and association of the factors influencing fetal growth restriction in the republic of Kazakhstan
- Мусабеков А.С., Жунусов Е.Т., Тлемисов А.С., Аубакирова С.К., Проказюк А.А., Болатұлы А., Азаматов Б.Н.  
Разработка устройства для хирургического лечения переломов проксимального отдела плечевой кости. Проведение биомеханического эксперимента
- Серикбаев А.С., Дюсупов А.А., Жуманбаева Ж.М., Ван О.Т., Смагулова Ж.И., Шарапиева А.М., Сеиткабылов А.А.  
Табанның тайқуын, тобық сынықтарының және жілік аралық синдесмоз диастазын орнына келтіріп табанды асықты жілікке бекітуге арналған құрылғыны қолданудағы клиникалық нәтижелері
- Kairambayev Ye.M., Sidekhnenov V.A., Mailybayev A.S., Bulegenov T.A., Neimark A.I., Akhmetova A.K., Urazalina Zh.M., Pivin M.R., Pivina L.M.  
Assessment of risk factors for development of urethral strictures and bladder neck sclerosis in patients who have underwent surgery for benign prostate hyperplasia

## Мазмұны

## БІРТУМА ЗЕРТТЕУЛЕР

- 7-14 Сибагатова А., Кулкаева Г., Касиева Б., Авдеев А., Турар О., Албаев Р., Шаназаров Н., Нургожин Т., Исабекова А.  
Қазақстан Республикасында қазіргі уақытта жүргізілетін клиникалық сынақтар туралы ақпараттың қолжетімділігін анықтайтын талдау
- 15-21 Айткалиев А., Бекенова Н., Вочшенкова Т., Касиева Б., Алибеков С., Шаназаров Н.  
Жатыр мойны обырының скринингіндегі жалған позитивті цитология нәтижелерінің қиындықтары: сенімдірек тестілеу әдістерінің перспективалары
- 22-29 Игісін Н.С., Дьяков С.С., Тельманова Ж.Б., Кудайбергенова И.О., Хамидуллина З.Г., Джексенова А.М., Ажетова Ж.Р., Орозбаев С.Т., Игисина Г.С., Билялова З.А., Кожаметов С.К.  
Шығыс Қазақстан облысындағы бүйрек обыры: сырқаттанушылықты компоненттік талдау (2010–2019ж.)
- 30-37 Туменбаева Ж.С., Макишев А.К.  
Түркістан облысында 2019-2022 жылдардағы өкпе обырының таргетті терапияның тиімділігін бағалау
- 38-45 Казарян С.У., Базарбекова Р.Б., Досанова А.К., Джунусбекова Г.А., Абсатарова К.С., Доскулова А.О.  
Жедел коронарлық синдром мен көмірсулар алмасуының бұзылуының байланысы
- 46-58 Горбунова А.М., Герасименко О.Н., Шпагин И.С., Герасименко Д.А., Знахаренко Е.А., Максимов В.Н.  
Артериалды гипертензиямен ұштасқан тербеліс ауруының клиника-функционалдық және нутритивті-метаболикалық аспектілері
- 59-70 Шарипова М.Г., Танышева Г.А., Шаханова А.Т., Хамидуллина З.Г., Шарипова Х.К., Жаксылықова З.К., Ложкина Е.Ю., Кожаметова Д.К., Акимжанов К.Д.  
Қазақстан Республикасында ұрықтың дамуының тежелуіне әсер ететін факторлардың жиілігі мен ассоциациясы
- 71-76 Мусабеков А.С., Жунусов Е.Т., Тлемисов А.С., Аубакирова С.К., Проказюк А.А., Болатұлы А., Азаматов Б.Н.  
Тоқпан жіліктің проксимальды бөлігінің сынықтарын хирургиялық емдеуге арналған құрылғыны әзірлеу. Биомеханикалық эксперимент өткізу
- 77-90 Серикбаев А.С., Дюсупов А.А., Жуманбаева Ж.М., Ван О.Т., Смагулова Ж.И., Шарапиева А.М., Сеиткабылов А.А.  
Клинические результаты при использовании устройства для устранения подвывиха стопы, диастаза межберцового синдесмоза, смещения отломков лодыжек и транс-артикулярной фиксации стопы к большеберцовой кости
- 91-96 Кайрамбаев Е.М., Сидехменов В.А., Майлыбаев А.С., Булегенов Т.А., Неймарк А.И., Ахметова А.К., Уразалина Ж.М., Пивин М.Р., Пивина Л.М.  
Қуық асты безінің қатерсіз гиперплазиясы бойынша операция жасалған науқастарда уретра стриктурасының және қуық склерозының дамуына қауіп факторларының үлесін бағалау



**Кусаинов А.З., Турсунов К.Т., Мырзахмет С.А., Куниязов Ж.К.**

Загрудинная колоэзофагопластика у детей с некоррегируемым рубцовым стенозом после химических ожогов пищевода

**Хайдарова Ю.М., Курманова Г.М., Кулембаева А.Б., Омарова К.С.**

Поражения опорно-двигательной системы при хроническом бруцеллезе. Результаты собственного исследования

**Tolegenova Zh.Zh., Tokanova Sh.E., Baibussinova A.Zh., Zhumanbayeva Zh.M., Kalikhanova K.E., Tokanova D.M., Sailaugalieva S.S.**

Study and evaluation of measures on infectious safety of medical personnel and patients when providing dental care in accordance with regulatory documents

**Tulegenova I.M., Korbayeva M.T., Omarova B.A., Suleymeneva D.M., Sagatbayeva A.D.**

Evaluation of root canal configuration of mandibular first molars in a Kazakhstan population by using cone-beam computed tomography

**Давлетов К.К., Lyons A.R.M., Глушкова Н.Е., Кулимбет М.Б., Нысанбаева К.С., Мырқасымова А.К., Салиев Т.М., Фахрадиев И.Р.**

Создание регистра семейной гиперхолестеринемии в Республике Казахстан

**Kozykenova Zh.U., Zhumabayeva A.E., Abenov A.A., Izgutnova A.O., Zhorgatayeva N.A., Sabitova V.R., Shapikhanova A.M., Apsalikov B.A., Koshpessova G.K., Massabayeva M.R.**

Influence of the composition of "Volcano mineral" plant and animal raw materials on humoral and cellular structure of the immune system

**Адаева А.А., Слажнева Т.И., Абдрахманова Ш.З., Каусова Г.К., Калмакова Ж.А.**

Проблемное использование социальных сетей и психологическое благополучие городских и сельских подростков Казахстана

### **COVID-19 - АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА**

**Ешимбетова С.З., Распопова Н.И., Рахменшеев С.К., Логачева Н.Н., Абылғазы М.А., Раманова Г.Б., Ғабитова З.Ғ., Ажгиреев М.Р., Куренкеева З.М., Ибраимова З.М., Абдибеков Ы.А., Бақбергенова Н.Е.**

Клинические и социально-демографические характеристики пациентов с психическими и поведенческими расстройствами в постковидном периоде

### **ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

**Шахмарова Т.К., Жалбинова М.Р., Чамойева А.Е., Мирманова Ж.Ж., Рахимова С.Е., Андосова С.А., Бекбосынова М.С., Акильжанова А.Р.**

Клональный гемопоз с неопределенным потенциалом и риск развития ишемической болезни сердца

**Бикташев Д.Б., Жукушева Ш.Т., Ахметова Ж.Б., Кубекова С.Ж., Садыкова Д.З.**

Новые синдромы и паттерны острой окклюзии коронарных артерий. Обзор литературы

**97-102 Кұсайынов А.З., Тұрсынов Қ.Т., Мырзахмет С.А., Куниязов Ж.К.**

Балаларда химиялық күйіктен кейінгі тыртықты тарылған өңешке төс астылық колоэзофагопластика жасау

**103-112 Хайдарова Ю.М., Курманова Г.М., Кулембаева А.Б., Омарова К.С.**

Созылмалы бруцеллез кезіндегі тірек-қимыл аппаратының зақымдануы. Өзіміздің зерттеу нәтижелеріміз

**113-121 Төлегенова Ж.Ж., Токанова Ш.Е., Байбусинова А.Ж., Жуманбаева Ж.М., Калиханова К.Е., Токанова Д.М., Сайлаугалиева С.С.**

Нормативтік құжаттарға сәйкес стоматологиялық көмек көрсету кезінде медициналық қызметкерлер мен науқастардың инфекциялық қауіпсіздігі бойынша шараларды зерделеу және бағалау

**122-127 Тулегенова И.М., Копбаева М.Т., Омарова Б.А., Сулейменова Д.М., Сағатбаева А.Д.**

Конус-сәулелік компьютер томографиясы арқылы Қазақстан популяциясының төменгі жақ бірінші молярлардың түбір каналының морфологиясын зерттеу

**128-132 Давлетов К.К., Lyons A.R.M., Глушкова Н.Е., Кулимбет М.Б., Нысанбаева К.С., Мырқасымова А.К., Салиев Т.М., Фахрадиев И.Р.**

Қазақстан Республикасында отбасылық гиперхолестеролемианың тізілімін құру

**133-139 Козыкенова Ж.У., Жумабаева А.Е., Абеннов А.А., Изгутнова А.О., Жоргатаева Н.А., Сабитова В.Р., Шапиханова А.М., Апсаликов Б.А., Кошпессова Г.К., Масабаева М.Р.**

«Вулкан минерал» өсімдік және жануар текті шикізаттар құрамының иммундық жүйенің гуморалдық және жасушалық құрылымына әсері

**140-151 Адаева А.А., Слажнева Т.И., Абдрахманова Ш.З., Каусова Г.К., Калмакова Ж.А.**

Қазақстанның қалалық және ауылдық жасөспірімдерінің әлеуметтік желілерді проблемалы пайдалануы және психологиялық әл-ауқаты

### **COVID-19 - ӨЗЕКТІ ТАҚЫРЫП**

**152-160 Ешимбетова С.З., Распопова Н.И., Рахменшеев С.К., Логачева Н.Н., Абылғазы М.А., Раманова Г.Б., Ғабитова З.Ғ., Ажгиреев М.Р., Куренкеева З.М., Ибраимова З.М., Абдибеков Ы.А., Бақбергенова Н.Е.**

Постковид кезеңдегі психикалық және мінез-құлық аутқулары бар науқастардың клиникалық және әлеуметтік-демографиялық сипаттамалары

### **ӘДЕБИЕТТІК ШОЛУ**

**161-170 Шахмарова Т.К., Жалбинова М.Р., Чамойева А.Е., Мирманова Ж.Ж., Рахимова С.Е., Андосова С.А., Бекбосынова М.С., Акильжанова А.Р.**

Белгісіз потенциалы клонды гемопоз және жүректің ишемиялық ауруының даму қаупі

**171-180 Бикташев Д.Б., Жукушева Ш.Т., Ахметова Ж.Б., Кубекова С.Ж., Садыкова Д.З.**

Жаңа синдромдары және жетілі тәж артериясының окклюзиялары. Әдеби шолу

- Parakhina V.F., Laryushina Ye.M., Ponomareva O.A.**  
Participation of biomarkers FABP4, Endocan, PAI-1 to the development of endothelial dysfunction in prediabetes condition
- Ibrayeva A.K., Latypova N.A., Kushugulova A.R., Meiramova A.M., Isilbayeva A.A., Kozhahmetov S.S.**  
The role of microbiome in Rheumatoid arthritis development. A review
- Abuova A.S., Meiramova A.M., Sadykova D.Z., Akhmetova Zh.B., Rib Ye.A.**  
Modern aspects of epidemiology of ankylosing spondyloarthritis. Review
- Абдрахманова Ш.З., Арингазина А.М., Адаева А.А.**  
Методы оценки состояния питания детей школьного возраста: фокус на антропометрических параметрах. Обзор литературы
- Masalov A.E., Aimagambetov M.J., Omarov N.B., Abdrakhmanov S.T., Auenov M.A., Bulegenov T.A., Akhmetzhanova D.O., Orzagalieva M.T., Masalova Zh.A., Baidyusenov D.J.**  
Gallstone disease and biliary pancreatitis complicated by mechanical jaundice. Review
- Тулегенова И.М., Копбаева М.Т., Алтынбеков К.Д., Ризаев Ж.А., Омарова Б.А.**  
Система морфологии корневых каналов и препараты, применяемые для ирригации при хроническом апикальном периодонтите
- Хайруллаева Н.З., Токанова Ш.Е., Омарбеков Е.Д., Оспанов Е.А., Төребекова М.С.**  
Вопросы организации безопасного обращения с отходами лечебно-профилактических учреждений. Обзор литературы
- 181-190 Парахина В.Ф., Ларюшина Е.М., Понамарева О.А.**  
Преддиабет жағдайында эндотелиалды дисфункция дамуына FABP4, Endocan, PAI-1 биомаркерлерінің қатысуы
- 191-198 Ибраева А.К., Латыпова Н.А., Кушугулова А.Р., Мейрамова Ә.М., Исильбаева А.А., Кожаметов С.С.**  
Ревматоидты артриттің дамуындағы микробиомның рөлі. Әдебиетке шолу
- 199-206 Абуова А.С., Мейрамова Ә.М., Садыкова Д.З., Ахметова Ж.Б., Риб Е.А.**  
Анкилозды спондилоартрит эпидемиологиясының заманауи аспектілері. Әдебиетке шолу
- 207-216 Абдрахманова Ш.З., Арингазина А.М., Адаева А.А.**  
Мектеп жасындағы балалардың тамақтану жағдайын бағалау әдістері: антропометриялық параметрлерге назар аудару. Әдеби шолу
- 217-234 Масалов А.Е., Аймагамбетов М.Ж., Омаров Н.Б., Абдрахманов С.Т., Әуенов М.Ә., Булегенов Т.А., Ахметжанова Д.О., Оразғалиева М.Т., Масалова Ж.А., Байдүсенов Д.Ж.**  
Өт тас ауруы және механикалық сарғаюмен асқынған билиарлы панкреатит. Әдеби шолу
- 235-245 Тулегенова И.М., Копбаева М.Т., Алтынбеков К.Д., Ризаев Ж.А., Омарова Б.А.**  
Түбір өзектерінің морфологиялық жүйесі және созылмалы түбірұшы периодонт қабынуын ирригациялау үшін қолданылатын
- 246-259 Хайруллаева Н.З., Токанова Ш.Е., Омарбеков Е.Д., Оспанов Е.А., Төребекова М.С.**  
Емдеу-алдын алу мекемелерінің қалдықтарымен қауіпсіз жұмыс істеуді ұйымдастыру мәселелері. Әдебиеттік шолу

## МЕДИЦИНСКАЕ ОБРАЗОВАНИЕ

**Дюсупов А.А., Смаилова Ж.К., Узбекова С.Е., Кайрханова Ы.О., Маукаева С.Б., Оразалина А.С., Кожанова С.К., Узбеков Д.Е., Дюсенбаева А.Б.**  
Анализ итоговой оценки дисциплин обучающихся Школы Медицины в 2022-2023 учебном году

**260-270 Дюсупов А.А., Смаилова Ж.К., Узбекова С.Е., Кайрханова Ы.О., Маукаева С.Б., Оразалина А.С., Кожанова С.К., Узбеков Д.Е., Дюсенбаева А.Б.**  
2022-2023 Оқу жылындағы Медицина Мектебінің білім алушыларының пәндерін қорытынды бағалауды талдау

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

**Каскабаева А.Ш., Капанова Г.К., Ботабаева А.С., Бекишева А.К.**  
Вариант течения болезни Стилла взрослых: клинический случай

**Горемыкина М.В., Ешмухамет М.М., Ильяс Ж.А., Берекенова А.М., Жандарбекова Б.Б.**  
Гранулематозный Полиангиит (Гранулематоз Вегенера) в практике ревматолога

## КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙ

**271-274 Каскабаева А.Ш., Капанова Г.К., Ботабаева А.С., Бекишева А.К.**  
Ересектердегі Стилл ауруы ағымының нұсқасы: клиникалық жағдай

**275-279 Горемыкина М.В., Ешмухамет М.М., Ильяс Ж.А., Берекенова А.М., Жандарбекова Б.Б.**  
Ревматолог тәжірибесіндегі Гранулематозды Полиангиит (Гранулематоз Вегенера)

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) – 0,089**

**Импакт-фактор по КАЗ БЦ (Республика Казахстан) – 0,219**

**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 31.12.2023 г.**  
**Формат 60x90/8. Печать цифровая.**  
**Усл. п. л. 35,5. Заказ 179.**  
**Тираж 500 экз.**